

АСТРАХАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ  
ASTRAKHAN STATE MEDICAL UNIVERSITY

# **АСТРАХАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ**

**Научно-практический медицинский журнал**

*Издается с 2006 г.*

ТОМ 10  
№ 1

АСТРАХАНЬ – 2015

***Журнал входит в перечень изданий, утвержденных ВАК  
для публикации основных результатов  
диссертационных исследований***

# **ASTRAKHAN MEDICAL JOURNAL**

**Scientific and practical medical journal**

*First published 2006*

VOLUME 10  
№ 1

ASTRAKHAN – 2015

# АСТРАХАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

2015

Том 10

№ 1

## Редакционная коллегия

### Главный редактор

Х.М. ГАЛИМЗЯНОВ – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)

### Заместители главного редактора

О.В. РУБАЛЬСКИЙ – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)

М.А. САМОТРУЕВА – доктор медицинских наук (Астрахань)

Е.Г. ОВСЯННИКОВА – доктор медицинских наук (Астрахань)

### Члены редакционной коллегии

С.С. АФАНАСЬЕВ – доктор медицинских наук, профессор (Москва)

Д.В. БАЖЕНОВ – доктор медицинских наук, профессор (Тверь)

Н.А. ДАЙХЕС – доктор медицинских наук, профессор (Москва)

Т.С. КИРИЛЛОВА – доктор филологических наук, профессор (Астрахань)

А.А. КОЛЕСНИКОВ – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН (Москва)

Н.В. КОСТЕНКО – доктор медицинских наук (Астрахань)

Б.Н. ЛЕВИТАН – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)

У. МАРТИН – PhD, профессор (Германия)

К.П. МЮЛЛЕР – MD, MS, профессор (Люксембург)

В.Н. НИКОЛЕНКО – доктор медицинских наук, профессор (Москва)

Е.А. ПОПОВ – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)

Д.Л. ТЕПЛЫЙ – доктор биологических наук, профессор (Астрахань)

О. ТОПОЛЧАН – доктор медицины, доктор философии, профессор (Чехия)

Г.В. ТЫМИНСКИЙ – доктор медицинских наук, президент Европейского научного общества (Германия)

И.Н. ТЮРЕНКОВ – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН (Волгоград)

В. ЮРИШИЧ – MD, PhD, профессор, главный редактор «International Journal of Internal Medicine», профессор Медицинской школы Университета Крагуеваца (Сербия)

Н.Д. ЮЩУК – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН (Москва)

### Редакционный совет

О.А. БАШКИНА – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)

Р.Р. БЕКТАЕВА – доктор медицинских наук, профессор (Казахстан)

В.Ш. ВАГАПОВА – доктор медицинских наук, профессор (Уфа)

А.В. ВОРОНКОВ – доктор медицинских наук (Пятигорск)

И.Л. ДАВЫДКИН – доктор медицинских наук, профессор (Самара)

Д.Ш. ДУБИНА – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)

С.К. ЕВТУШЕНКО – доктор медицинских наук, профессор (Украина)

С.А. ЗУРНАДЖАН – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)

В.А. ЗУРНАДЖЬЯНЦ – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)

Б.И. КАНТЕМИРОВА – доктор медицинских наук (Астрахань)

М.Ю. КАПИТОНОВА – доктор медицинских наук, профессор (Малайзия)

О.С. ПОЛУНИНА – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)

С.В. СУЧКОВ – доктор медицинских наук, профессор (Москва)

А.Р. УМЕРОВА – доктор медицинских наук (Астрахань)

М.А. ЧИЧКОВА – доктор медицинских наук (Астрахань)

С. ЭРХАРТ – PhD, доцент (Люксембург)

Р.С. АРАКЕЛЬЯН – кандидат медицинских наук (Астрахань)

### Ответственный секретарь – О.В. ДЕНИСОВ

*Материалы представленных статей рецензируются.*

Свидетельство о регистрации средства массовой информации

ПИ № ФС77-26040 от 10.11.2006 (изменения от 20.01.2015, свидетельство ПИ № ФС77-60575)

Подписной индекс в каталоге агентства Роспечать «Газеты. Журналы» 33281

© Издательство «ГБОУ ВПО Астраханский ГМУ», 2015

Сайт <http://www.astmedj.ru>

Все права защищены. Ни одна часть этого издания не может быть преобразована в электронный вид либо воспроизведена любым способом без предварительного согласования с издателем.

Выпуски «Астраханского медицинского журнала» доступны на сайте <http://elibrary.ru>

## ASTRAKHAN MEDICAL JOURNAL

2015

Volume 10

№ 1

### Editorial Board

#### Editor-in-Chief

KH.M. GALIMZYANOV – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)

#### Deputy Editors-in-Chief

O.V. RUBALSKY – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)

M.A. SAMOTRUEVA – Doctor of Medical Sciences (Astrakhan)

E.G. OVSYANNIKOVA – Doctor of Medical Sciences (Astrakhan)

#### Members of Editorial Board

S.S. AFANASYEV – Doctor of Medical Sciences, Professor (Moscow)

D.V. BAZHENOV – Doctor of Medical Sciences, Professor (Tver)

N.A. DAYKHES – Doctor of Medical Sciences, Professor (Moscow)

T.S. KIRILLOVA – Doctor of Philological Sciences, Professor (Astrakhan)

L.L. KOLESNIKOV – Doctor of Medical Sciences, Academician of Russian Academy of Sciences (Moscow)

N.V. KOSTENKO – Doctor of Medical Sciences (Astrakhan)

B.N. LEVITAN – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)

U. MARTIN – PhD, Professor (Germany)

K.P. MYULLER – MD, MS, Professor (Luxembourg)

V.N. NIKOLENKO – Doctor of Medical Sciences, Professor (Moscow)

E.A. POPOV – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)

D.L. TEPLYI – Doctor of Biological Sciences, Professor (Astrakhan)

O. TOPOLČAN – Doctor of Medicine, Doctor of Philosophy, Professor (Czech Republic)

G.V. TYMINSKIY – Doctor of Medical Sciences, President of European Scientific Society (Germany)

I.N. TYURENKOV – Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding Member of RAS (Volgograd)

V. YURISHICH – MD, PhD, Professor, Editor-in-Chief «International Journal of Internal Medicine», Professor of Medical School of Kraguevatsa University (Serbia)

N.D. YUSHCHUK – Doctor of Medical Sciences, Professor (Moscow)

#### Editorial Council

O.A. BASHKINA – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)

R.R. BEKTAEVA – Doctor of Medical Sciences, Professor (Kazakhstan)

V.SH. VAGAPOVA – Doctor of Medical Sciences, Professor (Ufa)

A.V. VORONKOV – Doctor of Medical Sciences (Pyatigorsk)

I.L. DAVYDKIN – Doctor of Medical Sciences, Professor (Samara)

D.SH. DUBINA – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)

S.K. EVTUSHENKO – Doctor of Medical Sciences, Professor (Ukraine)

S.A. ZURNADZHAN – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)

V.A. ZURNADZHYANTS – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)

B.I. KANTEMIROVA – Doctor of Medical Sciences (Astrakhan)

M.YU. KAPITONOVA – Doctor of Medical Sciences, Professor (Malaysia)

O.S. POLUNINA – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)

S.V. SUCHKOV – Doctor of Medical Sciences, Professor (Moscow)

A.R. UMEROVA – Doctor of Medical Sciences (Astrakhan)

M.A. CHICHKOVA – Doctor of Medical Sciences (Astrakhan)

S. ERKHART – PhD, Associate Professor (Luxembourg)

R.S. ARAKELYAN – Candidate of Medical Sciences (Astrakhan)

#### Executive Editor – O.V. DENISOV

*The materials of represented articles are reviewed.*

The journal is in the list of leading scientific journals and publications of HAC

Certificate of mass media registration PI № FS77-26040 dated 10.11.2006

(changes of 20.01.2015, certificate PI № FS77-60575)

Subscription index in the catalogue “Newspapers. Journals” of Rospechat agency is 33281

© Publisher “SBEI HPE ASMU”, 2015

Site <http://www.astmedj.ru>

All rights are protected. No part of this publication can be converted into electronic form or reproduced in any way without preliminary agreement with editor.

The issues of “Astrakhan medical journal” are available on site <http://elibrary.ru>

## СОДЕРЖАНИЕ

### НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

*З.М. Гапархоева, Е.Н. Селиверстова, Т.Р. Стройкова,  
О.А. Башикина, Л.В. Демидова*

Современные представления о роли генетических предикторов при бронхиальной астме у детей.....6

*М.А. Самоструева, А.А. Цибизова, А.Л. Ясенявская,  
А.А. Озеров, И.Н. Тюренков*

Фармакологическая активность производных пиримидинов.....12

*А.О. Яровая, Т.Н. Доронина*

Коморбидные заболевания у детей, страдающих сахарным диабетом I типа.....30

### ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

*Н.Г. Андросюк, Р.Р. Костина, Е.А. Попов,  
С.С. Гальцев, Л.Н. Хилова*

Стресс-эхокардиография в диагностике ишемической болезни сердца.....40

*Х.М. Галимзянов, А.А. Алиева*

Метаболическая активность иммунокомпетентных клеток у больных хроническим вирусным гепатитом С при естественном течении в зависимости от эластографических характеристик печени.....48

*Д.Г. Ковалев, П.М. Васильев, А.А. Озеров*

Изучение in silico механизма антидепрессивной активности соединения VMA-99-82 методом молекулярного моделирования.....56

*Ю.А. Кривенцев, Р.А. Бисалиева, Д.М. Никулина*

Оценка диагностической значимости тестов на антенатальные компоненты гемоглобинового спектра.....62

*А.Г. Кузьмин*

Дезадаптивное ремоделирование сердца после Q-образующего инфаркта миокарда.....68

*О.В. Лебедева, Н.С. Черкасов, Н.И. Черемина*

Диагностика остеопении у детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении.....78

*Н.Г. Парсаданян, Е.С. Шубина, Н.К. Тетруашвили, Д.Ю. Трофимов*

Свободная эмбриональная ДНК при самопроизвольных ранних потерях беременности у женщин с привычным выкидышем.....84

*О.В. Петрова, З.А. Уртаева, С.А. Шагин, Е.В. Панова,*

*О.Б. Гордеева, А.В. Кадыкова, Д.Г. Тарасов*

Референтные интервалы антитромбина III при применении автоматического коагулометра «ACL 9000».....90

*О.С. Полунина, И.В. Севостьянова, Л.П. Воронина,*

*А.Х. Ахминеева, Л.В. Заклякова*

Исследование маркеров системного воспаления при сочетанной респираторно-кардиальной патологии.....96

**ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЕЙ.....103**

## CONTENTS

### SCIENTIFIC REVIEWS

*Z.M. Gaparkhoeva, E.N. Seliverstova, T.R. Stroykova,  
O.A. Bashkina, L.V. Demidova*

Modern ideas about the role of genetic predictors  
of bronchial asthma in children.....6

*M.A. Samotrueva, A.A. Tsibizova, A.L. Yasenyavskaya,  
A.A. Ozerov, I.N. Tyurenkov*

Pharmacological activity of pyrimidine derivatives.....12

*A.O. Yarovaya*

Comorbid medical conditions in children  
suffering from type I diabetes mellitus.....30

### ORIGINAL INVESTIGATIONS

*N.G. Androsyuk, R.R. Kostina, E.A. Popov, S.S. Galtsev, L.N. Khilova*

Stress echocardiography in the diagnosis  
of coronary heart disease.....40

*Kh.M. Galimzyanov, A.A. Alieva*

Metabolic activity of immunocompetent cells  
in patients with chronic viral hepatitis C in the natural course  
depending on the elastographic characteristics of liver.....48

*D.G. Kovalev, P.M. Vasilyev, A.A. Ozerov*

Study in silico of the mechanism of antidepressant activity  
of the compound VMA-99-82 with the molecular modeling method.....56

*Y.A. Kriventsev, R.A. Bisalieva, D.M. Nikulina*

Estimation of diagnostic value of the tests  
on antenatal components of hemoglobin spectrum.....62

*A.G. Kuzmin*

Maladaptive cardiac remodeling after Q-myocardial infarction.....68

*O.V. Lebedeva, N.S. Cherkasov, N.I. Cheremina*

Diagnosis of osteopenia in childrens with very low  
and extremely low birth weight.....78

*N.G. Parsadanyan, E.S. Shubina, N.K. Tetrushvili, D.Y. Trophimov*

Free fetal DNA in spontaneous early pregnancy losses  
in women with habitual abortion.....84

*O.V. Petrova, Z.A. Urtaeva, S.A. Shashin, E.V. Panova,*

*O.B. Gordeeva, A.V. Kadykova, D.G. Tarasov*

Reference intervals of antithrombin III  
when applying automatic coagulometer «ACL 9000».....90

*O.S. Polunina, I.V. Sevostyanova, L.P. Voronina,*

*A.Kh. Akhmineeva, L.V. Zaklyakova*

The study of markers of systemic inflammation  
in a combined respiratory-cardiac pathology.....96

**Article Submission Guidelines**.....103

**СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ  
О РОЛИ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ПРЕДИКТОРОВ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ У ДЕТЕЙ**

*Гапархоева Залина Муссаевна*, врач-педиатр ГБУЗ «Кантышевская участковая больница», Республика Ингушетия, заочный аспирант кафедры факультетской педиатрии, ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-964-027-54-74, e-mail: Zalik5@mail.ru.

*Селиверстова Екатерина Николаевна*, аспирант кафедры факультетской педиатрии, ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-917-183-66-29, e-mail: podsolnyh2008@rambler.ru.

*Стройкова Татьяна Равильевна*, кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики детских болезней, поликлинической и неотложной педиатрии, ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 33-38-11, e-mail: mega.astor@mail.ru.

*Башкина Ольга Александровна*, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой факультетской педиатрии, ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 33-38-11, e-mail: bashkina1@mail.ru.

*Демидова Лариса Витальевна*, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры факультетской педиатрии, ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 33-38-11, e-mail: loravita@mail.ru.

Анализ современной научной литературы позволил выделить основные гены, определяющие тяжесть течения и хронизацию бронхиальной астмы. Большой интерес среди них представляют гены-кандидаты – ген альфа-цепи рецептора интерлейкина 4 (IL-4RA) и ген CC16 (Clara Cells). Исследования значимости данных генов, в том числе генов иммунорегуляции и воспаления, касались только больных бронхиальной астмой во взрослой популяции. Поэтому использование данных методов для доклинической диагностики и первичной профилактики бронхиальной астмы у детей с синдромом бронхиальной обструкции является перспективным направлением, решающим одну из главных задач первичной профилактики по выявлению лиц с признаками угрозы возникновения астмы. Генетические исследования, проводимые с целью выявления генов, ответственных за развитие астмы, могут явиться одним из способов уменьшения распространенности и тяжести течения бронхиальной астмы у детей в рамках развития предиктивной медицины. Внедрение иммуно-генетических скрининговых методов исследования позволит выявить детей с синдромом бронхиальной обструкции группы высокого риска по бронхиальной астме, в отношении которых рационально проводить более углубленное обследование и персонализированное лечение.

**Ключевые слова:** атопия, гены-кандидаты, полиморфизм, хромосомный риск, дети, интерлейкины, предикторы, бронхоспазм.

**MODERN IDEAS ABOUT THE ROLE OF GENETIC PREDICTORS OF BRONCHIAL  
ASTHMA IN CHILDREN**

*Gaparkhoeva Zalina M.*, Pediatrician, Kantyshevskaya district hospital, Republic of Ingushetia, Post-graduate student, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel: (8512) 33-38-11, e-mail: Zalik5@mail.ru.

*Seliverstova Ekaterina N.*, Post-graduate student, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel: (8512) 33-38-11, e-mail: podsolnyh2008@rambler.ru.

*Stroykova Tatyana R.*, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel: (8512) 33-38-11, e-mail: mega.astor@mail.ru.

*Bashkina Olga A.*, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel: (8512) 33-38-11, e-mail: bashkina1@mail.ru

*Demidova Larisa V.*, Cand. Sci. (Med.), Assistant, Astrakhan State Medical University, Russia, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel: (8512) 33-38-11, e-mail: loravita@mail.ru.

Analysis of the contemporary scientific literature revealed major genes that determine the severity and chronicity of asthma. Candidate genes - interleukin 4 receptor alpha gene (IL-4RA) and CC16 gene (Clara Cells) - represent great interest among these. Study of the significance of these genes, including genes of immunoregulation and inflammation, concerned only patients with bronchial asthma in the adult population. Therefore, the use of these methods for preclinical diagnosis and primary prevention of asthma in children with bronchial obstruction syndrome is promising and solves one of the major tasks of primary prevention - to identify individuals with signs of asthma threat. Genetic research conducted to identify the genes responsible for the development of asthma, may be one of the way to reduce the incidence and severity of asthma in children within the development of predictive medicine. The implementation of immuno-genetic screening methods of study will allow revealing children with bronchial obstruction syndrome with an increased risk of bronchial asthma, in relation to which a more profound examination and personalized treatment is rational.

**Key words:** *atopy, candidate genes, polymorphism, chromosomal risk, children, interleukins, predictors, bronchospasm.*

Современные представления о генетической составляющей мультифакторных заболеваний (МФЗ) сложились во многом на основе сформулированной еще в 60-х гг. XX в. концепции подверженности или наследственного предрасположения [1, 3, 22]. Согласно этой парадигме, предрасположенность к той или иной болезни обусловлена сочетанием в генотипе индивида определенных аллельных вариантов генов, формирующих неблагоприятный наследственный фон, реализующийся при взаимодействии с факторами среды патологическим фенотипом. В соответствии с классическими представлениями, подверженность – уозрительная характеристика, определить которую у отдельного индивидуума невозможно [2, 19]. Сегодня благодаря успехам молекулярной генетики и развитию идеологии позиционного и кандидатного картирования появилась возможность решения этой проблемы с учетом данных о хромосомной локализации и полиморфизме конкретных генов, ответственных за формирование предрасположенности к тем или иным МФЗ [2, 7, 31].

Многочисленные исследования показывают, что в патогенезе бронхиальной астмы (БА) принимают участие множество функционально взаимосвязанных генов (генных сетей), в том числе главные (ключевые) гены и гены-модификаторы, фенотипический эффект которых зависит от факторов окружающей среды [1, 13, 20].

Существенная часть исследований посвящена генам цитокиновой сети, которые играют решающую роль в развитии аллергического воспаления бронхов [4, 11, 21].

Большой опыт накоплен и в отношении генов системы детоксикации, отвечающих за деградацию и выведение из организма ксенобиотиков. Генетический полиморфизм генов системы биотрансформации, обуславливающий полное отсутствие соответствующего белка или появление ферментов с измененной активностью, служит причиной выраженной индивидуальной чувствительности организма к лекарственным препаратам, промышленным и химическим загрязнениям [12, 16, 19].

Бронхиальная астма – заболевание с выраженной наследственной предрасположенностью. Результаты исследований у дизиготных и монозиготных близнецов, наличие заболевания у близких родственников подтверждают генетическую основу БА. По итогам близнецовых исследований, генетический вклад в развитие БА оценивается в 30–70 % [15, 23, 30]. Дети, имеющие родственников первой линии родства с БА, имеют высокий риск развития клинических проявлений астмы [5, 7, 11, 24, 29]. На сегодняшний день противоречивые данные о типе наследования БА объясняются генетической гетерогенностью заболевания [5].

Точное количество генов, отвечающих за развитие атопической БА, в настоящее время неизвестно. Согласно данным, полученным в эксперименте в результате оценки профиля экспрессии 40 тыс. анонимных последовательностей, при атопической БА возможное число наиболее существенных генов не превышает 150 [13, 17, 23]. Известно как минимум 3 группы генов, ответственных за контроль общего уровня IgE (гены атопии), лабильность бронхов (гены гиперреактивности) и развитие воспаления (гены эозинофильного воспаления), играющих ключевую роль в развитии БА. Установлено, что основные гены предрасположенности расположены на хромосомах 5 и 11 [2, 18, 30].

Каждый из генетических факторов увеличивает риск возникновения БА, а их сочетание приводит к повышению вероятности реализации заболевания при минимальном участии факторов внешней среды [3, 16, 27].

Некоторые клиницисты большое внимание уделяют признакам мезенхимальной дисплазии как внешним маркерам генетических особенностей. У пациентов с БА часто встречаются множественные

стигмы дисморфогенеза, патология соединительной ткани, кожные факомы.

В научных трудах К.Ф. Chung (2001) подтверждено сцепление БА с локусами 5q31-33, 6p23-21, 11q13, 12q15-24.1, 13q12-22 у взрослых. Видимо, здесь расположены наиболее важные гены заболевания, контролирующие ключевые звенья его патогенеза. Кроме того, геномный скрининг установил еще около 10–15 хромосомных участков, сцепленных с БА. Эти данные свидетельствуют о том, что в развитие астматического синдрома включено множество различных генов, каждый из которых способен вносить свой вклад в развитие заболевания. Показано также, что количество, относительная важность генов и эффектов окружающей среды или генов-модификаторов в развитии БА варьирует в зависимости от этнического фона. Эти различия могут лежать в основе межэтнической вариативности заболеваемости астмой [1, 3, 19].

В настоящее время известны следующие маркеры, ответственные за различные признаки развития БА.

1. Маркеры атопии – СД-14, IL-4, IL-5, IL-13, IL-4RA и др., определяющие уровень общего и специфических IgE в крови, положительные кожные аллергопробы и RAST (радиоаллергосорбентные тесты).

2. Маркеры бронхиальной гиперреактивности – ADRB2, RANTES, HLA-DR, TNF, IL-5, IL-9 и др., запускающиеся холинергическими стимулами, холодным воздухом, физической нагрузкой, аллергенами, ОРВИ. Они определяют повышенную бронхиальную реактивность, тесно связанную с уровнем Ig E и воспалением.

3. Маркеры воспаления – PAFAN, FLAP, CC16, LTA, TNF, RANTES и др., которые обуславливают уровень медиаторов и клеток воспаления в биологических жидкостях.

4. Ген дезинтегрина и металлопротеазы – ADAM 33 – принадлежит к семейству генов, участвующих в межклеточных взаимодействиях и миграции клеток. ADAM 33 экспрессируется преимущественно в гладкой мускулатуре и фибробластах дыхательных путей, что свидетельствует о важной роли данного гена в ремоделировании дыхательных путей при БА и СБО [1, 10, 12, 26].

С точки зрения генетики интересным является тот факт, что гены, ответственные за кодировку наиболее важных в развитии астмы интерлейкинов (ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-9, ИЛ-13) расположены тандемно в одном кластере на хромосоме 5q31-33. В нескольких исследованиях было установлено сцепление БА и ассоциированных признаков с этим локусом [6, 7, 9, 14].

5. Ген рецепторных молекул альфа цепи IL4 (IL-4RA) – A1902G, Gln576Arg (замена нуклеотида аденина на гуанин, приводящая к замене аминокислоты глутамина на аргинин в белке) кодирует рецептор ИЛ-4, участвующий в контроле иммунного ответа, регулируя продукцию В-клетками IgE и контролируя дифференцировку Т-хелперов 2 типа. Ген недавно идентифицирован и изучен в отношении атопии Ile50Val вариант IL-4RA, который, в отличие от Gln551Arg, локализован в экстраклеточном домене рецептора [22, 29]. Доказано, что вариант Ile50 ассоциирован с атопической астмой и с повышением уровня общего и специфичного к аллергенам домашней пыли IgE. Отмечена высокая частота (около 60 %) гомозигот по аллелю Ile50 в группе детей с атопической астмой при заметном смещении от равновесия Харди-Вайнберга, что свидетельствует о рецессивном эффекте аллеля. Авторы установили, что Ile50 вариант IL-4RA примерно в 3 раза по сравнению с Val50 увеличивает активность ИЛ-4 ответа за счет повышения активности субъединицы рецептора [27].

Исследователи сообщили о полиморфном варианте гена Ile50Val IL-4RA цепи у взрослых, наличие которого повышает синтез IgE и является одним из определяющих наследственных факторов возникновения атопической формы заболевания. В 17 % случаев замена одного аминокислотного остатка (изолейцина лейцином в позиции 181) в гене, кодирующем β-субъединицу высокоаффинного рецептора к IgE (FcεRI β), приводит к развитию бронхиальной астмы [8, 25].

Признано, что многочисленные гены взаимодействуют между собой при БА и атопии, повышая или уменьшая риск развития болезни. При наличии генов, кодирующих IL-13 и IL-4RA (ключевые молекулы, участвующие в сигнализации Т-хелперов 2), выявлен в 2,5 раза больший риск развития БА, чем у индивидуумов с наличием одного гена. Исследование четырех генов во взрослой популяции показало, что комбинация определенного однонуклеотидного полиморфизма (SNPs) в IL-13, IL-4, IL-4RA и STAT 6 сопровождается увеличением риска развития БА в 16,8 раз. Эти сведения указывают на значение изучения взаимодействия генов при тяжелых формах патологии и объясняют их роль в развитии и прогрессировании болезни [20, 28].

6. Ген CC16 (клеток Клара) локализован на участке 11q12-13. Определяет синтез одноименного белка специальными секреторными клетками бронхов, на долю которого приходится до 7 % всех бел-



ков бронхиальной слизи, играющей важную роль в воспалительной реакции в бронхах. Ген имеет частую (мажорную) «мутацию» (полиморфизм) в позиции 38 (A38G) в некодирующей части 1 экзона.

Клетки Клара (Clara Cells) – это выпуклые клетки с короткими микроворсинками, найденные в бронхиолах легких и в реснитчатом эпителии. Могут выделять гликозаминогликаны, чтобы защищать эпителий бронхиол. Если количество бокаловидных клеток уменьшается, число клеток Клара растет. Clara Cells были описаны в 1937 г. М. Клара (1899–1966), в честь которого и были названы.

43,6 % европейцев гомозиготны по наличию G аллеля (38G/G) и 46,2 % населения Европы гетерозиготны (38AG). Остальные 10 % населения представлены гомозиготами по А аллелю (38AA). Именно (38AA) гомозиготы имеют в 6–9 раз выше риск БА, чем в среднем в популяции [30].

Несмотря на явные успехи в генетике, механизмы взаимодействия генетических и средовых факторов в детерминации астмы остаются недостаточно изученными. По мнению ведущих специалистов по генетике астмы, всю известную на сегодня информацию о молекулярных наследственных основах заболевания можно было бы предположить и без проведения генетических исследований [5, 6]. Поводом для такого пессимизма является недостаточность имеющихся сведений о роли генетического полиморфизма в развитии предрасположенности к заболеванию. Так, по данным некоторых авторов, число генов-кандидатов атопической БА составляет 1 900 [7, 13], в то время как в связи с этой патологией непосредственно изучено, возможно, не более 150 генов. Указанное обстоятельство определяет актуальность анализа полиморфизма генов для выявления ассоциаций с БА в детской популяции.

### Список литературы

1. Баранов, В. С. Молекулярная медицина : молекулярная диагностика, превентивная медицина и генная терапия // Молекулярная биология. – 2000. – Т. 34, № 4. – С. 684–695.
2. Баранов, В. С. Геном человека и гены предрасположенности / В. С. Баранов, Е. В. Баранова, Т. Э. Иващенко, М. В. Асеев – СПб. : Интермедика, 2000. – 272 с.
3. Балаболкин, И. И. Бронхиальная астма у детей / И. И. Балаболкин. – М. : Медицина, 2003. – 320 с.
4. Белопасова, Н. А. Особенности микробиоценоза респираторного тракта у детей с хронической бронхолегочной патологией // Н. А. Белопасова, Д. Ф. Сергиенко, Х. М. Галимзянов, Н. В. Петрова // Астраханский медицинский журнал. – 2011. – Т. 6, № 2. – С. 170–173.
5. Василевский, И. В. Генетическая составляющая при атопических заболеваниях / И. В. Василевский, А. П. Машиц, Н. Хаваш // XIII Национальный конгресс по болезням органов дыхания (г. Санкт-Петербург, 10–14 ноября, 2003). – М., 2003. – С. 84.
6. Дидковский, Н. А. Наследственные факторы при болезнях органов дыхания / Н. А. Дидковский, М. А. Жарова // Пульмонология. – 2005. – № 4. – С. 53–60.
7. Дрожжев, М. Е. Современные показатели распространенности бронхиальной астмы среди детей / М. Е. Дрожжев, Н. С. Лев, М. В. Костюченко // Пульмонология. – 2002. – № 1. – С. 42–46.
8. Зайцева, О. В. Роль некоторых цитокинов при бронхиальной астме у детей / О. В. Зайцева, А. В. Лавретьев, Г. А. Самсыгина // Педиатрия. – 2001. – № 1. – С. 13–18.
9. Иващенко, Т. Э. Генетические факторы предрасположенности к бронхиальной астме / Т. Э. Иващенко, О. Г. Сиделева, В. С. Баранов, М. А. Петрова, Т. Э. Гембитская, А. В. Орлов // Генетика. – 2001. – Т. 37, № 1. – С. 107–111.
10. Либердовская, Е. Д. Фенотипическая характеристика больных с бронхиальной астмой / Е. Д. Либердовская, И. И. Черкашина, С. Ю. Никулина, М. А. Комарова // Сибирский медицинский журнал. – 2008. – Т. 76, № 1. – С. 38–40.
11. Полунина, О. С. Иммуно-воспалительная активация у больных бронхиальной астмой // О. С. Полунина, Л. П. Воронина, И. В. Севостьянова, И. Н. Полунин, Н. Ю. Перова // Астраханский медицинский журнал. – 2014. – Т. 9, № 1. – С. 72–78.
12. Стройкова, Т. Р. Клинико-диагностическое значение плазменного эндотелина-1 и фактора роста фибробластов у детей с тяжелым течением бронхиальной астмы // Т. Р. Стройкова, О. А. Башкина, М. Г. Донская // Астраханский медицинский журнал. – 2014. – Т. 9, № 2. – С. 84–88.
13. Фрейдин, М. Б. Вклад полиморфизма генов интерлейкинов в изменчивость количественных факторов риска атопической бронхиальной астмы / М. Б. Фрейдин, Л. М. Огородова, В. П. Пузырев // Медицинская генетика. – 2003. – № 3. – С. 130–135.
14. Фрейдин, М. Б. Генетические основы подверженности к бронхиальной астме / М. Б. Фрейдин // Молекулярно-биологические технологии в медицинской практике / под ред. А. Б. Масленникова. – Новосибирск : Альфа Виста, 2001. – С. 130–141.
15. Чучалин, А. Г. Бронхиальная астма / А. Г. Чучалин. – М. : Русский врач, 2001. – 144 с.
16. Anderson, G. G. Recent advances in the genetics of allergy and asthma / G. G. Anderson, W. O. Cookson // Mol. Med. Today. – 1999. – Vol. 5, № 6. – P. 264–273.

17. Barnes, K. C. The genetics and complexity of allergy and asthma / K. C. Barnes, D. G. Marsh // *Immunol. Today*. – 1998. – Vol. 19, № 7. – P. 325–332.
18. Burr M. L. The development of allergy in high-risk children / M. L. Burr, T. G. Merrett, F. D. Dunstan, M. J. Maguire // *Clin. Exp. Allergy*. – 1997. – Vol. 27, № 11 – P. 1247–1253.
19. Chung, K. F. Cytokines in chronic obstructive pulmonary disease / K. F. Chung // *Eur. Respir. J.* – 2001. – Vol. 34. – P. 50s–59s.
20. Cookson, W. O. Genetics of asthma and allergic disease / W. O. Cookson, M. F. Moffatt // *Hum. Mol. Genet.* – 2000. – Vol. 9, № 16. – P. 2359–2364.
21. Demoly, P. Respiratory allergic disease genes / P. Demoly // *Rev. Pneumol. Clin.* – 2003. – Vol. 59. – P. 67–75.
22. Fixman, E. D. Basis mechanisms of development of airway structural changes in asthma / E. D. Fixman, A. Stewart, J. G. Martin // *Eur. Respir. J.* – 2007. – Vol. 29, № 2. – P. 379–389.
23. Hall, L. P. Genetics and pulmonary medicine : asthma / L. P. Hall // *Thorax*. – 1999. – Vol. 54. – P. 65–69.
24. Hopkin, J. M. Molecular genetics of the high affinity IgE receptor / J. M. Hopkin // *Monogr. Allergy*. – 1996. – Vol. 33. – P. 97–108.
25. Marsh, D. G. Linkage analysis of IL4 and other chromosome 5q31.1 markers and total serum immunoglobulin E concentration / D. G. Marsh, J. D. Neely, D. R. Breazeale, B. Ghosh, L. R. Freidhoff, E. Ehrlich-Kautzky, C. Schou, G. Krishnaswamy, T. H. Beaty // *Science*. – 1994. – Vol. 264, № 5162. – P. 1152–1156.
26. Nanavaty, U. Polymorphisms in candidate asthma genes / U. Nanavaty, A. D. Goldstein, S. J. Levine // *Am. J. Med. Sci.* – 2001. – Vol. 321, № 1. – P. 11–16.
27. Rahman, I. Oxidant and antioxidant balance in the airways and airway diseases / I. Rahman, S.K. Biswas, A. Kode // *Eur. J. Pharmacol.* – 2006. – Vol. 533, № 1-3. – P. 222–239.
28. Ricci, M. Bronchial asthma: pathogenetic mechanisms and genetic aspects / M. Ricci, A. Matucci, O. Rossi // *Recenti Prog Med.* – 1997. – Vol. 88, № 11. – P. 530–540.
29. Sandford, A.J. Polymorphisms in the IL4, IL-4RA and FCER1B genes and asthma severity / A. J. Sandford, T. Chagani, S. Zhu, T. D. Weir, T. R. Bai, J. J. Spinelli, J. M. Fitzgerald, N. A. Behbehani, W. C. Tan, P. D. Paré // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2000. – Vol. 106. – P. 135–140.
30. Wiesch, D. G. Genetics of asthma / D.G. Wiesch, D. A. Meyers, E. R. Bleeker // *J. Allergy Clin. Immunol.* 1999. – Vol. 104, № 5. – P. 895–901.
31. Wjst, M. A genome-wide search for linkage to asthma / M. Wjst, G. Fischer, T. Immervoll, M. Jung, K. Saar, F. Rueschendorf, A. Reis, M. Ulbrecht, M. Gomolka, E. H. Weiss, L. Jaeger, R. Nickel, K. Richter, N. I. Kjellman, M. Griese, A. von Berg, M. Gappa, F. Riedel, M. Boehle, S. van Koningsbruggen, P. Schoberth, R. Szczepanski, W. Dorsch, M. Silbermann, H. E. Wichmann // *Genomics* – 1999. – Vol. 58, № 1. – P. 1–8.

## References

1. Baranov B. C. Molekulyarnaya meditsina: molekulyarnaya diagnostika, preventivnaya meditsina i gennaya terapiya. [Molecular medicine: molecular diagnostics, preventive medicine and gene therapy]. Molekulyarnaya Biologiya [Molecular Biology], 2000, vol. 34, no. 4, pp. 684–695.
2. Baranov V. S., Baranova E. V., Ivashchenko T. E., Aseev M. V. Genom cheloveka i geny predispozitsionnosti [The human genome and susceptibility genes]. Saint-Petersburg, Intermedika, 2000, 272 p.
3. Balabolkin I. I. Bronkhial'naya astma u detey [Asthma in children]. Moscow, Medicine, 2003, 320 p.
4. Belopasova N. A., Sergienko D. F., Galimzyanov Kh. M., Petrova N. V. Osobennosti mikrobiotsenoza respiratornogo trakta u detey s khronicheskoy bronkholegochnoy patologiyey [The peculiarities of microbiocenosis of respiratory tract in children with chronic bronchopulmonary pathology]. Astrahanskiy meditsinskiy zhurnal [Astrakhan Medical Journal], 2011, vol. 6, no. 2, pp. 170–173.
5. Vasilevskiy I. V., Mashchits A. P., Khavash N. Geneticheskaya sostavlyayushchaya pri atopicheskikh zabolovaniyakh [Genetic component at atopic diseases.]. XIII Natsional'nyy kongress po bolezniam organov dykhaniya [XIII National Congress on Respiratory Diseases]. Moscow, 2003, p. 84.
6. Didkovskiy N. A., Zharova M. A. Nasledstvennyye faktory pri bolezniah organov dykhaniya [Hereditary factors in respiratory tract diseases]. Pul'monologiya. [Pulmonology], 2005, no. 4, pp. 53–60.
7. Drozhzhev M. E., Lev N. S., Kostyuchenko M. V. Sovremennyye pokazateli rasprostranennosti bronkhial'noy astmy sredi detey [Modern prevalence rates of asthma among children]. Pul'monologiya. [Pulmonology], 2002, no. 1, pp. 42–46.
8. Zaytseva O. V., Lavret'yev A. B., Samsygina G. A Rol' nekotorykh tsitokinov pri bronkhial'noy astme u detey [The role of some cytokines in bronchial asthma in children]. Pediatriya [Pediatrics], 2001, no. 1, pp. 13–18.
9. Ivashchenko T. E., Sideleva O. G., Baranov V. S., Petrova M. A., Gembitskaya T. E., Orlov A. V. Geneticheskie faktory predispozitsionnosti k bronkhial'noy astme [Genetic factors predisposing to asthma]. Genetika [Genetics], 2001, vol. 37, no. 1, pp. 107–111.

10. Liberдовская E. D., Cherkashina I. I., Nikulina S. Yu., Komarova M. A. Fenotipicheskaya kharakteristika bol'nykh s bronkhial'noy astmoy [Phenotypic characterization of patients with bronchial asthma]. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal* [Siberian Medical Journal], 2008, vol. 76, no. 1, pp. 38–40.
11. Polunina O. S., Voronina L. P., Sevostyanova I. V., Polunin I. N., Perova N. Yu. Immuno-vospalitel'naya aktivatsiya u bol'nykh bronkhial'noy astmoy [The immune-inflammatory mobilization in patients with bronchial asthma]. *Astrahanskiy meditsinskiy zhurnal* [Astrakhan Medical Journal], 2014, vol. 9, no. 1, pp. 72–78.
12. Stroykova T. R., Bashkina O. A., Donskaya M. G. Kliniko-diagnosticheskoe znachenie plazmennogo endotelina-1 i faktora rosta fibroblastov u detey s tyazhelym techeniem bronkhial'noy astmy [Clinical diagnostic value of plasma endothelin-1 and fibroblast growth factor in children with severe asthma]. *Astrahanskiy meditsinskiy zhurnal* [Astrakhan Medical Journal], 2014, vol. 9, no. 2, pp. 84–88.
13. Freydin M. B., Ogorodova L. M., Puzrov V. P. Vklad polimorfizma genov interleykinov v izmenchivost' kolichestvennykh faktorov riska atopicheskoy bronkhial'noy astmy [Contribution of interleukin gene polymorphism in the variability of a quantitative risk factors for atopic asthma]. *Meditsinskaya genetika* [Medical Genetics], 2003, no. 3, pp. 130–135.
14. Freydin M. B. Geneticheskie osnovy podverzhennosti k bronkhial'noy astme [Genetic basis of susceptibility to asthma]. *Molekulyarno-biologicheskiye tekhnologii v meditsinskoj praktike* [Molecular biological techniques in medical practice]. Ed. A. B. Maslennikov, Novosibirsk, 2001, pp. 130–141.
15. Chuchalin A. G. Bronkhial'naya astma [Bronchial asthma]. Moscow, *Russkiy vrach* [Russian doctor], 2001, 144 p.
16. Anderson G. G., Cookson W. O. Recent advances in the genetics of allergy and asthma. *Mol. Med. Today*, 1999, vol. 5, no. 6, pp. 264–273.
17. Barnes K. C., Marsh D. G. The genetics and complexity of allergy and asthma. *Immunol. Today*, 1998, vol. 19, no. 7, pp. 325–332.
18. Burr M. L., Merrett T. G., Dunstan F. D., Maguire M. J. The development of allergy in high-risk children. *Clin. Exp. Allergy.*, 1997, vol. 27, no. 11, pp. 1247–1253.
19. Chung K. F. Cytokines in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.*, 2001, vol. 34, pp. 50s–59s.
20. Cookson W. O., Moffatt M. F. Genetics of asthma and allergic disease. *Hum. Mol. Genet.*, 2000, vol. 9, no. 16, pp. 2359–2364.
21. Demoly P. Respiratory allergic disease genes. *Rev. Pneumol. Clin.* 2003, vol. 59, pp. 67–75.
22. Fixman E. D., Stewart A., Martin J. G. Basis mechanisms of development of airway structural changes in asthma. *Eur. Respir. J.*, 2007, vol. 29, no. 2, pp. 379–389.
23. Hall L. P. Genetics and pulmonary medicine: asthma. *Thorax*, 1999, vol. 54, pp. 65–69.
24. Hopkin J. M. Molecular genetics of the high affinity IgE receptor. *Monogr. Allergy*, 1996, vol. 33, pp. 97–108.
25. Marsh D. G., Neely J. D., Breazeale D. R., Ghosh B., Freidhoff L. R., Ehrlich-Kautzky E., Schou C., Krishnaswamy G., Beaty T. H. Linkage analysis of IL4 and other chromosome 5q31.1 markers and total serum immunoglobulin E concentration. *Science*, 1994, vol. 264, no. 5162, pp. 1152–1156.
26. Nanavaty U., Goldstein A. D., Levine S. J. Polymorphisms in candidate asthma genes. *Am. J. Med. Sci.*, 2001, vol. 321, no. 1, pp. 11–16.
27. Rahman I., Biswas S. K., Kode A. Oxidant and antioxidant balance in the airways and airway diseases. *Eur. J. Pharmacol.*, 2006, vol. 533, no. 1–3, pp. 222–239.
28. Ricci M., Matucci A., Rossi O. Bronchial asthma: pathogenetic mechanisms and genetic aspects / M. Ricci, // *Recenti. Prog. Med.*, 1997, vol. 88, no. 11, pp. 530–540.
29. Sandford A. J., Chagani T., Zhu S., Weir T. D., Bai T. R., Spinelli J. J., Fitzgerald J. M., Behbehani N. A., Tan W. C., Paré P. D. Polymorphisms in the IL4, IL-4RA and FCER1B genes and asthma severity. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2000, vol. 106, pp. 135–140.
30. Wiesch D. G., Meyers D. A., Bleecker E. R. Genetics of asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1999, vol. 104, no. 5, pp. 895–901.
31. Wjst M., Fischer G., Immervoll T., Jung M., Saar K., Rueschendorf F., Reis A., Ulbrecht M., Gomolka M., Weiss E. H., Jaeger L., Nickel R., Richter K., Kjellman N. I., Griese M., von Berg A., Gappa M., Riedel F., Boehle M., van Koningsbruggen S., Schoberth P., Szczepanski R., Dorsch W., Silbermann M., Wichmann H. E. A genome-wide search for linkage to asthma. *Genomics*, 1999, vol. 58, no. 1, pp. 1–8.

**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРИМИДИНОВ**

**Сомотруева Марина Александровна**, доктор медицинских наук, заведующая кафедрой фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии, ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-960-865-11-78, e-mail: ms1506@mail.ru.

**Цибизова Александра Александровна**, старший преподаватель кафедры фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии, ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-908-619-88-54, e-mail: sasha3633@yandex.ru.

**Ясенявская Анна Леонидовна**, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры биологии, ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-917-188-04-10, e-mail: yasen\_9@mail.ru.

**Озеров Александр Александрович**, доктор химических наук, профессор, заведующий кафедрой фармацевтической и токсикологической химии, ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 400131, г. Волгоград, пл. Павших борцов, д. 1, тел.: 8 (8442) 94-39-00, e-mail: prof\_ozеров@yahoo.com.

**Тюренков Иван Николаевич**, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой фармакологии и биофармации факультета усовершенствования врачей, ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 400131, г. Волгоград, пл. Павших борцов, д. 1, тел.: 8 (8442) 978180, e-mail: fibfuv@mail.ru.

Представлены данные литературы по вопросам изучения фармакологической активности различных представителей пиримидиновых производных. Принимая во внимание широкий спектр фармакологической активности наряду с высоким профилем лекарственной безопасности производных пиримидинов, данная группа веществ рассматривается как основа для синтеза новых потенциальных соединений, изучение эффективности которых является одной из задач, направленных на расширение арсенала лекарственных средств данной химической группы.

**Ключевые слова:** пиримидины, фармакологическая активность.

**PHARMACOLOGICAL ACTIVITY OF PYRIMIDINE DERIVATIVES**

**Samotrueva Marina A.**, Dr. Sci. (Med.), Head of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel: 8-960-865-11-78; e-mail: ms1506@mail.ru.

**Tsibizova Aleksandra A.**, Senior teacher of the Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel: 8-908-619-88-54; e-mail: sasha3633@yandex.ru.

**Yasenyavskaya Anna L.**, Cand. Sci. (Med.), Assistant, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel: 8-917-188-04-10; e-mail: yasen\_9@mail.ru.

**Ozerov Aleksandr A.**, Dr. Sci. (Chemical), Professor, Head of Department, Volgograd State Medical University, 1, Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd, 400131, Russia, tel: 8 (8442) 94-39-00, e-mail: prof\_ozеров@yahoo.com.

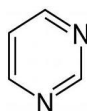
**Tyurenkov Ivan N.**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of RAS, Head of Department, Volgograd State Medical University, 1, Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd, 400131, Russia, tel: 8 (8442) 97-81-80, e-mail: fibfuv@mail.ru.

This review article presents data of the literature concerning the study of the pharmacological activity of various representatives of pyrimidines. Pyrimidines possess a wide spectrum of pharmacological activity along with high safety profile of the drug. Currently this group of compounds is regarded as the basis for the synthesis of new potential compounds. Study of the efficacy of these compounds is one of the tasks aimed at expanding the arsenal of medicines of this chemical group.

**Key words:** pyrimidines, pharmacological activity.

Создание новых эффективных лекарственных препаратов является одним из приоритетных направлений в современной фармацевтической индустрии. Разработка инновационного лекарственного препарата всегда начинается с поиска нового биологически активного соединения с последующим подтверждением его эффективности и безопасности. Не теряет своей актуальности использование с этой целью в качестве первоисточника известных фармакологически активных веществ с хорошо изученной активностью [8]. Одним из перспективных и развивающихся направлений в данной области является поиск средств, близких по структуре к естественным пиримидинам. Как известно, пиримидиновые основания являются составной частью нуклеиновых кислот, в связи с чем их производные сочетают в себе несколько видов фармакологической активности. В ряде экспериментов установлено, что соединения этой группы обладают анаболической активностью, оказывают противовоспалительное действие, ускоряют процессы репаративной регенерации, стимулируют клеточные и гуморальные факторы иммунитета, активизируют лейко-и эритропоэз, а также эффективны в качестве противовирусных, противоопухолевых и других средств [6, 11].

Пиримидин представляет собой шестичленный гетероцикл с двумя атомами азота в положении 1 и 3.



Пиримидин

К природным пиримидиновым основаниям относятся пиримидин-2,4(1H,3H)-дион (урацил), 2,4-дигидрокси-5-метилпиримидин (тимин), 4-аминопиримидин-2- (1H)-он (цитозин), входящие в состав нуклеиновых кислот.

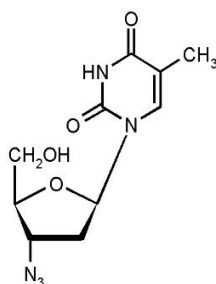


К производным пиримидина относятся и синтетические лекарственные соединения, которые можно условно разделить на группы: производные (1H, 3H, 5H)пиримидин-2,4,6-триона (барбитураты); пиримидин-2-она (цитозина), пиримидин-4,6-диона и пиримидин-2,4-диона (урацила) [5].

Производные пиримидина нашли свое применение в лечении инфекционных, хирургических, неврологических, онкологических и многих других заболеваний и представляют собой группу самых разнообразных химических веществ с широким спектром фармакологической активности. В связи с этим цель настоящего обзора литературы состоит в рассмотрении основных фармакологических эффектов соединений указанной химической группы.

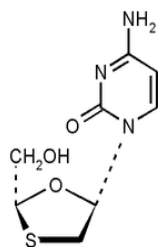
Аналоги пиримидинов обладают широкой *противоинфекционной* направленностью фармакологического действия. Отмечается высокая активность этих препаратов как в отношении вирусов, микроорганизмов, грибов, так и в отношении паразитов. Производные пиримидинов являются доминирующими антиретровирусными препаратами и широко используются для лечения ВИЧ и СПИДа. Одним из механизмов их противовирусного действия является свойство метаболитов этих препаратов блокировать обратную транскриптазу вируса и избирательно ингибировать репликацию вирусной ДНК [29].

Среди пиримидиновых производных следует отметить широко известный противовирусный препарат зидовудин – аналог тимидина.



*Зидовудин (3-азидо-3-дезокситимидин). Синонимы: Азидотимидин, Азитидин АЗТ, Тимазид, Ретровир*

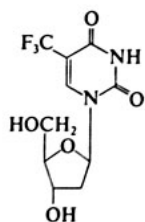
Зидовудин является ингибитором и субстратом для вирусной обратной транскриптазы, поэтому его включение в состав вирусной ДНК блокирует дальнейший синтез провирусной ДНК [14]. Доказана эффективность этого лекарственного препарата на ВИЧ-1, ВИЧ-2 и Т-лимфотропные вирусы человека типов 1 и 2. Важно отметить, что зидовудин разрешен для лечения ВИЧ-инфекции у взрослых и детей, его применяют и для профилактики заражения плода от ВИЧ-инфицированной матери. Главные и очень важные преимущества этого препарата – отсутствие нейротоксичности и способность проникать в центральную нервную систему. Однако исследования последних лет указывают на то, что зидовудин характеризуется миелотоксическим побочным действием, вызывая угнетение кроветворения, проявляющееся обычно макроцитарной анемией и лимфопенией [36]. В настоящее время с целью увеличения эффективности препарата, длительности действия, повышения его концентрации в крови и снижения частоты побочных эффектов зидовудин применяется в комбинации с другими антиретровирусными препаратами, а именно – с ламивудином.



*Ламивудин ((2R-цис)-4-Амино-1-[2-(гидроксиметил)-1,3-оксатиолан-5-ил]-2(1H)-пиримидинон). Синонимы: Зеффикс, Эпивир, Ладивин, Виrolам*

Ламивудин обладает расширенной противовирусной активностью и хорошим профилем безопасности. В клетках, пораженных вирусом, субстанция активируется, трансформируясь в ламивудина трифосфат, который ингибирует обратную транскриптазу ВИЧ, и ДНК-полимеразу вирусов гепатита В и С. По данным Н. Zhang и соавт. (2014), применение ламивудина для профилактики гепатита В на поздних сроках беременности у высоко вирусемичных матерей снижал риск заражения [39]. Несмотря на высокую эффективность, существенным недостатком этого препарата является его способность индуцировать мутацию вируса гепатита [3].

Аналоги нуклеозидов активны и в отношении вирусов герпеса.

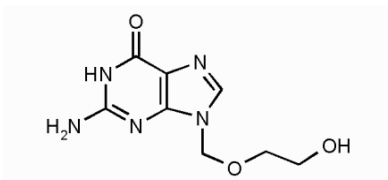


*Трифлуридин (5-трифторметил-2'-дезоксисуридин). Синоним: Виropтик*

Трифлуридин – фторированный пиримидиновый нуклеозид, действующий на вирусы простого герпеса типов 1 и 2, цитомегаловирус, вирус осповакцины и в меньшей степени на некоторые аденови-

русы. Трифлуридин угнетает репликацию вирусной ДНК за счет необратимого ингибирования тимидилатсинтазы – фермента, катализирующего метилирование дезоксиуридинмонофосфата (дУМФ) с превращением его в тимидинмонофосфат. Однако, несмотря на высокую противовирусную эффективность, сегодня применение этого препарата ограничено, что объясняется его высокой токсичностью и возможностью индуцирования резистентности некоторых штаммов вирусов [32].

Пиримидиновое кольцо в своем составе имеет и такой общеизвестный, не потерявший своей актуальности препарат, как ацикловир, относящийся к аномальным нуклеозидам. Наиболее чувствительны к препарату вирусы простого герпеса типов 1 и 2, Варицелла-Зостер и Эпштейна-Барра. Ацикловир эффективен и в качестве профилактического средства в отношении цитомегаловирусной инфекции.

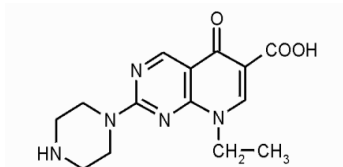


*Ацикловир (2-Амино-1,9-дигидро-9-[(2-гидроксиэтокси)метил]-6H-пурин-6-он).  
Синонимы: Виролекс, Зовиракс, Cycloviran, Milavir, Virolex*

Механизм действия ацикловира основан на его фосфорилировании вирусной тимидинкиназой с образованием соответствующего монофосфата, ингибирующего ДНК-полимеразу, и конкурентно замещающего дезоксигуанозина трифосфат в синтезе ДНК вирусов [18].

Сегодня ведется большая работа по дальнейшей разработке противовирусных аналогов пиримидина, некоторые являются экспериментальными препаратами и находятся на стадии доклинических испытаний.

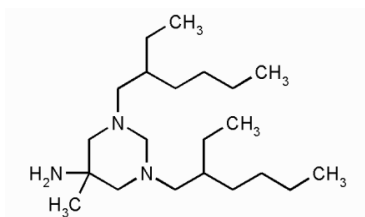
Высокоактивным антибактериальным производным пиримидина, обладающим широкими бактерицидными свойствами, является пипемидиновая кислота, относящаяся к препаратам группы хинолонового ряда.



*Пипемидиновая кислота (8-Этил-5,8-дигидро-5-оксо-2-(1-пиперазинил)пиридо[2,3-d]пиримидин-6-карбоновая кислота). Синонимы: Палин, Пиламин, Пимидель, Пипегал, Уротимид, Уротрактин*

Механизм действия пипемидиновой кислоты обусловлен связью с ферментом ДНК-гиразой, который участвует в процессе редупликации ДНК, тем самым ингибируя репликацию ДНК-бактерий. Пипемидиновая кислота является одним из наиболее активных препаратов для лечения как острых, так и хронических инфекций мочевыводящих путей. Препарат обладает хорошими фармакокинетическими свойствами и спектром активности в отношении синегнойной палочки, золотистого стафилококка и псевдомонад [2].

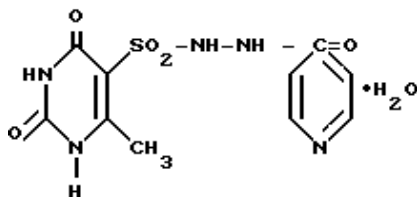
Немаловажное значение имеет противомикробный препарат гексэтидин, являющийся производным пиримидина.



*Гексэтидин (1,3-бис(2-Этилгексил)гексагидро-5-метил-5-пиримидинамин).  
Синонимы: Гексорал, Стоматидин*

Антимикробное действие гексэтидина достигается путем торможения окислительных реакций метаболизма микробных клеток за счет конкурентного замещения тиамина. Гексэтидин оказывает бактерицидное и бактериостатическое действие, обладает мощным противогрибковым и вируцидным эффектом, характеризуется высоким профилем безопасности. Препарат активен в отношении золотистого стафилококка, клостридии перфрингенс, микобактерии туберкулеза, кишечной палочки, клебсиелла пневмонии, грибов рода *Candida* и др. Кроме того, он обладает местным анальгетическим эффектом, что дает возможность его широкого применения при тонзиллофарингите. Сегодня лекарственные формы с гексэтидином также широко применяются в лечении гнойных раневых поверхностей в виде иммобилизованных форм [10].

Бифункциональный препарат изофон относится к производным гидразида изоникотиновой кислоты и метилурацила и характеризуется как иммуномодулятор с антимикобактериальной активностью.

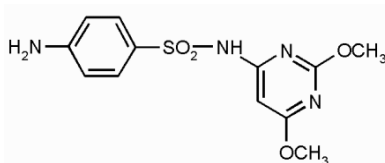


*Изофон (N(6-метил-2,4,диоксо-1,2,3,4-тетрагидро-5-пиримидинсульфон)-N'-изоникотиноилгидразид гидрат). Синоним: Кристафон*

Препарат проявляет иммуностимулирующую активность в отношении всех звеньев иммунной системы и одновременно воздействует на возбудителей туберкулеза, лепры, хламидиоза и уреоплазмоза [27].

В настоящее время продолжается дальнейшее изучение влияния пиримидиновых производных на рост микобактериальных штаммов. Доказано ингибирующее воздействие на рост возбудителя туберкулеза новых 5-модифицированных пиримидиновых нуклеозидов [1]. При изучении биологической активности синтезированных веществ обнаружен новый тип соединений, обладающих высокой противотуберкулезной активностью – 4-диалкилдитиокарбамоил-5-нитропиримидины и их аналоги. Впервые обнаружена высокая активность 4-родано-5-нитропиримидинов в отношении мультирезистентных грамположительных микроорганизмов и грибковых инфекций, выделенных из крови больных СПИДом [19].

Интерес представляют сульфаниламидные препараты с противомикробной активностью, повышение которой достигается замещением водорода сульфоамидной группы гетероциклами, в частности, остатками пиримидина.

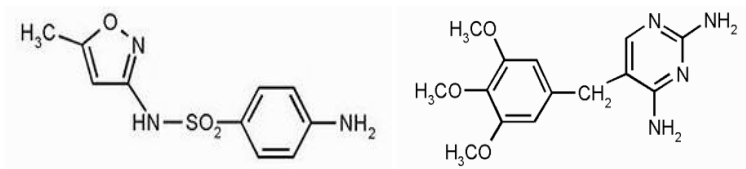


*Сульфадиметоксин (4-Амино-N-(2,6-диметокси-4-пиримидинил)бензолсульфонамид). Синонимы: Аристин, Висульфа, Сульфастон, Суперсульфа, Ультрасульфам, Фуксал*

Механизм бактериостатического действия препаратов этой группы обусловлен структурным сходством сульфаниламидного фрагмента с пара-аминобензойной кислотой, что ведет к прекращению образования микроорганизмами фолиевой и дигидрофолиевой кислот, что, в свою очередь, ведет к нарушению синтеза нуклеиновых кислот [22].

Широкое применение сульфаниламидных препаратов привело к возникновению высокого уровня резистентности микроорганизмов, что подтолкнуло ученых к созданию комбинированного препарата – ко-тримоксазола, представляющего собой сочетание сульфаниламида – сульфаметоксазола с производным диаминопиримидина – триметоприм.



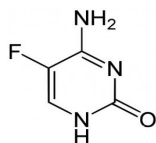


*Сульфаметоксазол*

*Триметоприм*

Противомикробное действие ко-тримоксазола обеспечивает принцип «двойной мишени»: сульфаметоксазол ингибирует дигидрофолатсинтетазу, а триметоприм – дигидрофолатредуктазу бактерий.

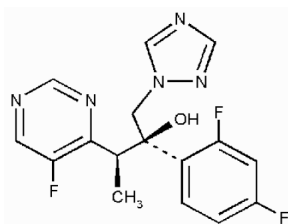
Аналоги пири미динов обладают и весьма выраженной противогрибковой активностью. Флуцитозин представляет собой фторированный пириимидин, используемый при лечении целого ряда системных микозов.



*Флуцитозин (4-Амино-5-фторпириимидин-2(1H)-он). Синоним: Анкотил*

Механизм действия флуцитозина основан на конкурентном ингибировании метаболизма урацила, что приводит к нарушению синтеза белка клеткой, обеспечивая тем самым фунгистатическую активность препарата. Кроме того, в связи с подавлением активности тимидилатсинтазы происходит нарушение синтеза грибковой ДНК. Спектр противогрибковой активности данного препарата включает в себя возбудителей кандидоза, криптококкоза и хромобластомикоза.

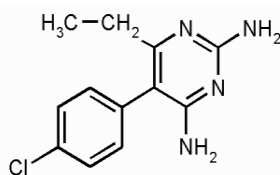
Еще одним представителем производных пириимидиновых оснований является фторсодержащий азоловый антимикотик – вориконазол.



*Вориконазол (альфаR, бетаS)-альфа-(1H-1,2,4-Триазол-1-илметил)-альфа-(2,4-дифторфенил)-бета-метил-бета-(5-фтор-4-пириимидинил)этанол). Синоним: Вифенд*

Противогрибковый механизм препарата связан с ингибированием деметилирования 14а-стерола, опосредованного грибковым цитохромом P<sub>450</sub>, что, в свою очередь, тормозит биосинтез эргостерола. Вориконазол активен в отношении большинства возбудителей кандидоза, аспергиллеза, а также грибов, характеризующихся низкой чувствительностью или резистентностью к антимикотикам, вызывающих системные микозы (в том числе гиалогифомикозы: акремониоз, пециломикоз, псевдоаллешериоз, скопуляриопсикоз, сседоспориоз, триходермоз и узариоз) [24].

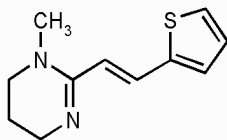
Пириимидин входит в структуру противомаларийного средства хлоридин.



*Хлоридин (2, 4-Диамино-5-пара-хлорфенил-6-этил-пириимидин). Синонимы: Дараприм, Пириметамин, Тиндурин*

Хлоридин ингибирует фермент дигидрофолатредуктазу и блокирует синтез тетрагидрофолиевой кислоты в дегидрофолиевую, избирательно действуя на эритроцитарные формы малярийного плазмодия. Препарат также оказывает химиотерапевтическое действие при токсоплазмозе.

Пиримидины характеризуются и антигельминтной активностью. Таким препаратом является пирантел, механизм действия которого связан с нарушением нервно-мышечной проводимости у гельминтов, оказывая непосредственное агонистическое действие в отношении никотиновых рецепторов ацетилхолина.

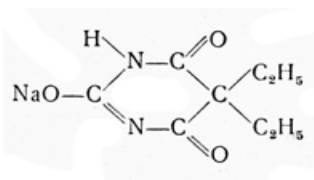


*Пирантел (E)-1,4,5,6-Тетрагидро-1-метил-2-[2-(2-тиенил)этинил]пиримидин).*

*Синонимы: Комбантрин, Немоцид, Азуипирин, Бифантрел, Гельмекс*

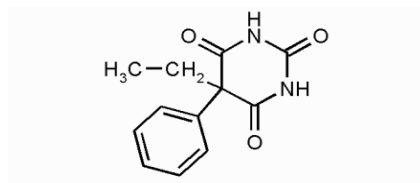
Пирантел широко применяется в лечении аскаридоза, анкилостомоза, некатороза, энтеробиоза и трихостронгилоидоза.

В последние годы появились экспериментальные данные о *психотропных свойствах* производных пиримидина. Традиционными седативными средствами со снотворным действием являются производные барбитуровой кислоты (барбитал натрий, фенобарбитал, этаминал-натрий и др.).

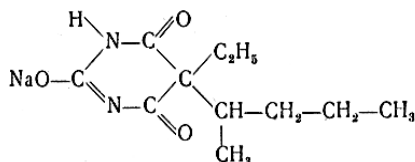


*Барбитал натрий (5,5-диэтил-(1H,3H,5H)пиримидин-2,4,6-триона моносодиевая соль).*

*Синонимы: Веронал-натрий, Мединал*



*Фенобарбитал (5-Этил-5-фенил-2,4,6-(1H,3H,5H)-пиримидинтрион). Синоним: Люминал*



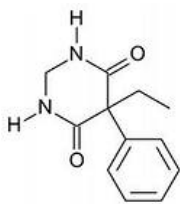
*Этаминал натрий (5-этил-5-(2-амил)-барбитурат натрия).*

*Синонимы: Нембутал натрия, Пентобарбитал*

Фармакологическое действие препаратов обусловлено активацией ГАМК-эргической системы через взаимодействие с мембранами нейронов и последующим нарушением функции ионных каналов.

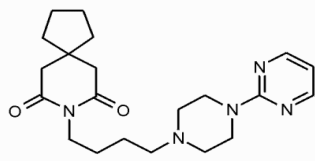
Выраженной антиконвульсивной активностью, позволяющей использовать препарат при купировании больших судорожных приступов, обладает примидон. Противосудорожный эффект препарата связан не только со снижением возбудимости нейронов в эпилептогенном очаге, но и с ингибиро-

ванием процесса окислительного дезаминирования биогенных аминов в связи с наличием антиоксидантного эффекта [7].



*Примидон (этил-5-фенилгексагидро-пиримидиндион-4,6). Синонимы: Гексамедин, Мисолин*

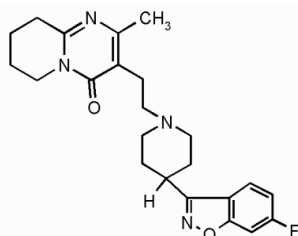
Психотропный пиримидиновый препарат – буспирон, применяющийся для лечения состояний тревоги и неврозов, сочетает свойства анксиолитика и антидепрессанта, механизм действия которого связан со снижением функциональной активности серотонин-содержащих нейронов среднего мозга.



*Буспирон (8-/4-/4-(2-Пиримидинил)-1-пиперазинил/бутил-/8-азаспиро/4.5/декан-7,9-дион). Синоним: Спитомин*

Кроме того, буспирон угнетает нейрональную передачу в структурах лимбико-ретикулярного комплекса головного мозга, оказывая также влияние на дофаминэргическую систему.

Широко используемым в стационарной и амбулаторной психиатрической практике является аналог пиримидина с нейролептической и антипсихотической активностью – рисперидон.



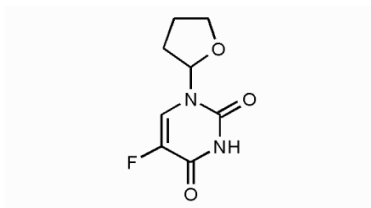
*Рисперидон (3-/2-/4-(6-Фтор-1,2-бензизоксазол-3-ил)пиперидино/этил-/6,7,8,9-тетрагидро-2-метил-4Н-пиридо/1,2-а/пиримидин-4-он). Синонимы: Сперидан, Риссет, Торендо, Рисполюкс, Рилептид, Рисдонал*

Антипсихотический эффект реализуется через блокаду дофаминэргических рецепторов мезолимбической и мезокортикальной систем и адренорецепторов ретикулярной формации ствола головного мозга [21].

В настоящее время ведутся активные исследования, направленные на изучение антидепрессивной активности новых производных гетероциклических нуклеозидов. Так, показано, что соединение 2,4-диметил-9-гидроксипиридо[1,2-а]пиримидиний хлорид сочетает в себе антидепрессивные и анксиолитические свойства, не вызывая при этом седативного действия и нарушения когнитивных функций [17].

Соединения, имеющие в своей структуре пиримидиновое кольцо, занимают ведущее положение в ряду *противоопухолевых препаратов*. По механизму действия пиримидиновые антиканцерогенные препараты делятся на антиметаболиты, алкилирующие средства, ингибиторы ферментов и противоопухолевые антибиотики.

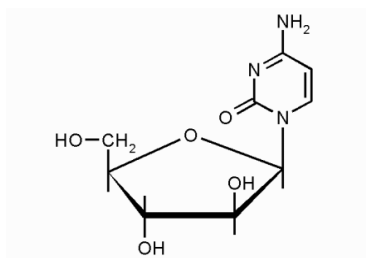
Антиметаболическим действием обладают фторурацил, флуороурацил, цитарабин, капецитабин, гемцитабин.



*Фторурацил (5-Фтор-1-(тетрагидро-2-фуранил)-2,4(1H,3H)-пиримидиндион). Синоним: Тегафур*

Цитостатическое действие фторурацила обусловлено ингибированием тимидилатсинтазы и, как следствие, синтеза ДНК, в результате чего происходит подавление клеточной пролиферации [30].

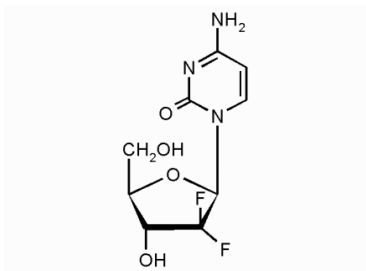
Высокой эффективностью в лечении поражений центральной нервной системы при острых лейкозах обладает цитарабин – антагонист пиримидина.



*Цитарабин (4-Амино-1-бета-D-арабинофуранозил-2(1H)-пиримидинон). Синонимы: Алексан, Цитастадин, Цитозар*

Противоопухолевая активность обусловлена ингибированием ДНК-полимеразы образующимся в организме цитарабинтрифосфатом. Кроме того, цитарабин характеризуется выраженным иммунодепрессивным действием [34].

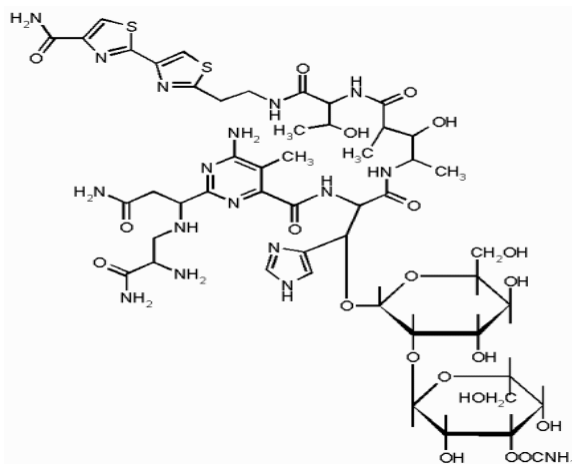
В лечении немелкоклеточного рака различных органов нашел свое применение гемцитабин – аналог дезоксицитидина.



*Гемцитабин (2'-Дезокси-2',2'-дифторцитидин). Синоним: Гемзар*

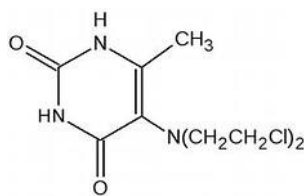
Противоопухолевое действие гемцитабина обусловлено образованием активных метаболитов – ди- и трифосфатом; дифосфат ингибирует рибонуклеотидредуктазу, необходимую для синтеза ДНК, а трифосфат встраивается в РНК, что в итоге приводит к подавлению репликации и гибели опухолевой клетки [20].

Представителем противоопухолевых антибиотиков, содержащим в своем составе пиримидиновое ядро, является блеомицин, цитотоксический эффект которого связан с окислением дезоксирибозы, в результате чего происходят одно- и двухцепочечные разрывы ДНК. В соответствии с инструкцией, рекомендуется ограничивать применение блеомицина у лиц с заболеваниями легких в связи с высоким риском развития необратимого легочного фиброза.



Блеомицин ((3-{{(2'-{{(5S,8S,9S,10R,13S)-15-{{6-Амино-2- [(1S)-3-амино-1-{{(2S)-2,3-диамино-3-оксопропил}амино}-3-оксопропил] -5-метилпиримидин-4-ил}-13-{{(2R,3S,4S,5S,6S)-3- {{(2R,3S,4S,5R,6R)-4-(карбамоилокси)-3,5-дигидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил}окси} -4,5-дигидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил}окси} (1H-имидазол-5-ил)метил]-9-гидрокси-5-[(1R)-1-гидроксиэтил]-8,10-диметил-4,7,12,15-тетраоксо-3,6,11,14-тетразапентадец-1-ил}-2,4'-би-1,3-тиазол-4-ил)карбонил}амино}пропил)(диметил)сульфоний). Синонимы: Бленамакс, Блеоцин, Пинъянмицин

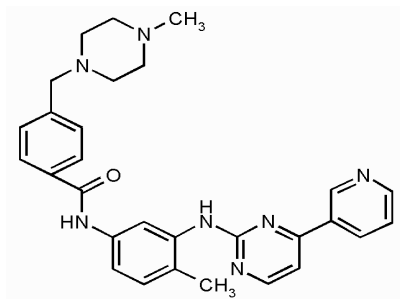
Противоопухолевым препаратом с алкилирующим механизмом действия является допан.



Допан (5-[бис-(2-хлорэтил)амино]-6-метилурацил). Синоним: Хлорэтиламиноурацил

Следствием алкилирования является взаимодействие с нуклеофильными центрами белков и нуклеиновых кислот и, как следствие, блокирование митоза клеток не только в гиперплазированных тканях опухоли, но и в быстро пролиферирующих здоровых тканях. Большая чувствительность к препарату отмечается у клеток злокачественных опухолей лимфатической системы.

Высокой терапевтической активностью обладает иматиниб – препарат первого поколения ингибиторов протеинкиназ. Проведенные клинические исследования препарата показали безопасность и высокую эффективность в лечении хронического миелолейкоза, гиперэозинофильного синдрома и/или хронического эозинофильного лейкоза.



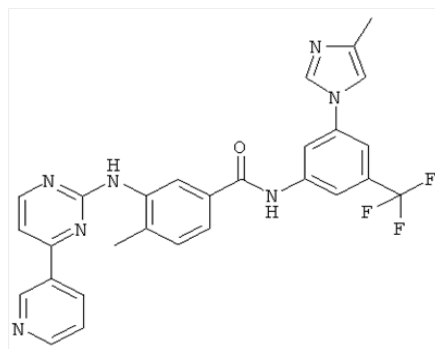
Иматиниб (4-[[4-Метил-1-пиперазинил]метил]-N-[4-метил-3-[[4-(3-пиридинил)-2-пиримидинил]амино]фенил]бензамид).

Синонимы: Генфатиниб, Гистамель, Имаглив, Иматиб, Неопакс, Филахромин

Противоопухолевое действие реализуется путем блокирования аномального фермента протеин-тирозинкиназы, являющегося триггером опухолевой трансформации, что сопровождается подавлени-

ем пролиферации и индуцирования апоптоза лейкозных клеток [28].

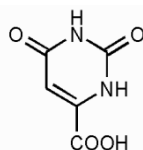
Применение иматиниба существенно увеличивает срок жизни пациентов с миелолейкозом, но, как и большинство препаратов, не лишен такого недостатка, как возникновение к нему резистентности. В связи с этим был синтезирован ингибитор тирозинкиназ второго поколения – нилотиниб [37].



*Нилотиниб (4-Метил-N-[3-(4-метилимидазол-1-ил)-5-(трифторметил)фенил]-3-[(4-пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил)амино]бензамид). Синоним: Тасигна*

Являясь ингибитором отдельных иматинибрезистентных мутантных форм тирозинкиназы, нилотиниб оказывает более высокое избирательное действие на лейкоэмические клетки [31].

Пиримидиновый цикл содержится в составе *витаминов* и *витаминоподобных веществ*. Так, оротовая кислота (витамин В<sub>13</sub>) обеспечивает синтез метионина и пиримидиновых нуклеотидов, а также участвует в метаболизме витамина В<sub>12</sub>, фолиевой и пантотеновой кислот, тем самым играя существенную роль в образовании белков, обеспечивая анаболическое действие и стимулируя регенераторные процессы в организме.



*Оротовая кислота (1,2,3,6-Тетрагидро-2,6-диоксо-4-пиримидинкарбоновая кислота).*

Кроме того, оротовая кислота является транспортером катионов в клетку, повышая их клеточную биодоступность. Оказывает кардиопротективное, антиаритмическое и сосудорасширяющее действие. Кардиотропное действие обеспечивается повышением устойчивости кардиомиоцитов к ишемическим изменениям в связи с увеличением концентрации уридинфосфатов [16]. Ранее S. Yitzhaki и соавт. (2006) установили, что уридин-5'-трифосфат значительно снижает гибель кардиомиоцитов, индуцированную гипоксией через активацию пуриnergических P2Y рецепторов. Применение уридин-5'-трифосфат снижает уровень кальцификации митохондрий, демонстрируя кардипротекторное действие [38].

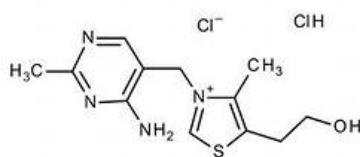
Доказано, что соли оротовой кислоты (калиевая и магниевая) используются в качестве переносчиков минералов, поскольку оротовая кислота повышает клеточную биодоступность катионов. В частности, сочетание магния и оротовой кислоты положительно влияет на энергетический метаболизм, структуру мышечной и соединительной ткани и сосудистый тонус, способствуя уменьшению содержания катехоламинов в плазме крови, существенно снижает гиперреактивность мышечной клетки, что обеспечивает противосудорожное действие [12].

В работах ряда авторов показано, что сочетание оротовой кислоты с магнием потенцирует кардиопротективный эффект оротата магния. Вазодилатационное действие достигается способностью магния изменять мембранный потенциал клетки и увеличивать активность катехол О-метилтрансферазы, которая инактивирует катехоламины и снижает констрикцию гладких мышц микрососудов [12, 25].

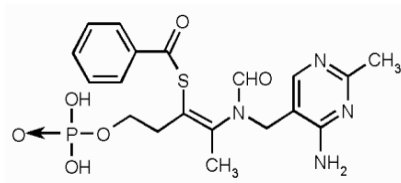
Пиримидиновый цикл в своем составе содержит и витамин В<sub>1</sub>, обладающий метаболическим, иммуностимулирующим, антиоксидантным и ганглиоблокирующим действиями.

Многочисленные эффекты тиамин реализуются через его фосфорилирование с образованием

активной формы – тиаминпирофосфата. Витамин как лекарственный препарат существует в виде гидрофильной формы – тиамин гидрохлорид, тиамин бромид, тиамин мононитрат и липофильной формы – бенфотиамин.



*Тиамин гидрохлорид*  
(3-/(4-Амино-2-метил-5-пиримидинил)метил/-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазолия хлорид).  
Синоним: Аневрин

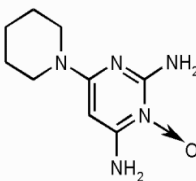


*Бенфотиамин (S-1/2-/(4-Амино-2-метил-5-пиримидинил) метил/формиламино/-1-/2-фосфоноокси)этил/-1-пропенил/бензолкарботиоат). Синоним: Бенфогамма*

Препараты тиамин считаются одними из важнейших компонентов лечения нейропатий различной этиологии: алкогольной, дисметаболической, в том числе и диабетической, а также радикулитов. Витамин В<sub>1</sub> широко применяется в офтальмологии в составе комплексного лечения различных видов оптических нейропатий.

В связи с тем, что традиционные препараты витамина В<sub>1</sub> являются водорастворимыми соединениями, отмечается относительная недостаточность их эффективности, связанная с ограничением всасывания данного препарата в кишечнике. Это послужило предпосылкой для разработки и внедрения в практику аллителиаминов, в частности, бенфотиамин, который полностью абсорбируется клетками кишечника, где быстро превращается в обычный тиамин [23].

Как отмечалось выше, производные пиридина оказывают разностороннее терапевтическое действие. Так, к группе *антигипертензивных средств* относится производное пиридина – миноксидил, эффект которого достигается за счет периферического вазодилатирующего действия в связи с активацией калиевых каналов в мембранах клеток сосудистой стенки.



*Миноксидил (6-(1-Пиперидинил)-2,4-пиримидиндиамин-3-оксид). Синоним: Ригейн*

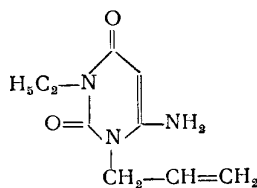
Миноксидил оправдывает свое назначение в ходе лечения тяжелых форм артериальной гипертензии, резистентной к терапии другими гипотензивными средствами.

Широкое применение миноксидил нашел также в качестве стимулятора роста волос при андроген-зависимой алопеции. В качестве возможных механизмов указанного действия приводятся усиление ангиогенеза в сосочках кожи, активизация цитопротекторной простагландинсинтазы-1, которая, в свою очередь, стимулирует рост волос и т.д. [33].

При изучении активности новых аналогов пиридинонов обнаружен еще один тип соединений, обладающих широким спектром действия, среди которых и антигипертензивное. По данным, полученным В.А. Макаровым (2003), оксо-диазоло[4,3-с1]пиридиноны являются донорами оксида азота и

проявляют антигипертензивную и противоязвенную активность [19].

Выраженным *диуретическим действием* обладает другой представитель производных пиримидиона или аминорацила – аллацил.

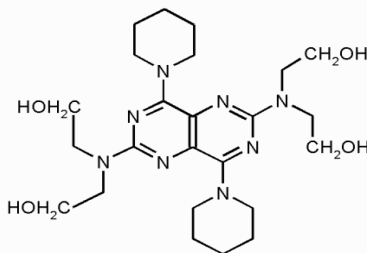


*Аллацил (1-аллил-3-этил-6-аминорацил)*

*Синонимы: Аминоместрадин. Аминометраמיד. Катапирин. Миетин. Миктин*

Аллацил угнетает канальцевую реабсорбцию в большей степени ионов натрия и в меньшей – хлора, не оказывая влияния на выделение ионов калия и на активность карбоангидразы и сукциндегидрогеназы почек, а также не вызывает изменений pH и сдвигов кислотно-щелочного равновесия. В связи со своим щадящим действием аллацил рекомендуется в качестве мочегонного средства больным с застойными явлениями при сердечно-сосудистой недостаточности и при циррозах печени средней тяжести с явлениями портальной гипертензии.

Одним из широко используемых лекарственных препаратов, представляющих собой производное пиримидо-пиримидина, является дипиридамо́л, характеризующийся вазодилатирующими, ангиопротективными, антитромбоцитарными и антиадгезивными свойствами.



*Дипиридамо́л (2,2',2'',2'''-[(4,8-Ди-1-пиперидинилпиримидо[5,4-d] пиримидин-2,6-диил)динитрило]тетракис[этанол]).*

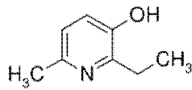
*Синонимы: Курантил, Парседил, Пенселлин, Персантин, Тромбонил*

В механизме действия препарата существенное значение имеет ингибирование фосфодиэстеразы и повышение содержания цАМФ в тромбоцитах, что приводит к торможению их агрегации. Доказано, что препарат тормозит обратный захват аденозина эритроцитами, что сопровождается повышением его концентрации в крови, активацией аденилатциклазы и увеличением, в свою очередь, содержания цАМФ в тромбоцитах. Дипиридамо́л стимулирует высвобождение простациклина эндотелиальными клетками, угнетает образование тромбоксана A<sub>2</sub>. Вазодилатирующее действие проявляет в связи с ингибированием аденозиндезаминазы. Ангиопротективные свойства дипиридамо́ла обусловлены влиянием его на эндотелий сосудов в связи с повышением синтеза простациклина и оксида азота. У дипиридамо́ла отмечены такие свойства, как подавление пролиферации клеток сосудистой стенки, что позволяет ингибировать процесс формирования атеросклеротических бляшек [4].

Рассматриваемое производное пиримидина оказывает и иммуностимулирующее действие путем индукции сниженной продукции α- и γ интерферонов, повышая тем самым неспецифическую резистентность организма [13].

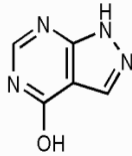
Еще одним представителем производных 3-оксипиридина является мексидол, обладающий поликомпонентным спектром фармакологических эффектов (мембранотропные, антигипоксические, антиоксидантные, церебропротективные, ноотропные и адаптогенные) и многофакторным механизмом действия. Наиболее важными компонентами механизма действия препарата являются его антиоксидантные, мембранотропные эффекты, способность модулировать функционирование рецепторов и мембраносвязанных ферментов и восстанавливать нейромедиаторный баланс [9].





*Мексидол (2-этил-6-метил-3-оксипиридин сукцинат). Синонимы: Мексифин, Мексидант, Мексикор*

Лидирующее положение среди *урикозатических препаратов* занимает производное пиримидинов – аллопуринол.

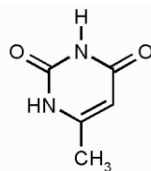


*Аллопуринол (1,5-Дигидро-4Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он). Синонимы: Аллопол, Пуринол, Ремид, Тиопуринол, Милуриг*

Препарат ингибирует ксантиноксидазу, нарушает трансформацию гипоксантина, что приводит к ограничению синтеза мочевой кислоты и в дальнейшем к постепенному снижению уратов в сыворотке крови, предотвращая их отложение в тканях. Аллопуринол показан в качестве патогенетического средства для лечения как острого, так и хронического подагрического артрита.

В последнее время рассматривается вопрос о необходимости включения урикодепрессоров в терапию больных сахарным диабетом 2 типа, которые нормализуют последствия нарушений пуринового обмена. Доказано, что применение аллопуринола приводит к нормализации мочевого метаболизма и углеводного обмена.

Аналоги пиримидиннуклеозидов часто рассматриваются как препараты с *иммуотропным, антиоксидантным, регенерирующим и противовоспалительным действием*. Классическими представителями этой группы являются метилурацил и оксиметилурацил.



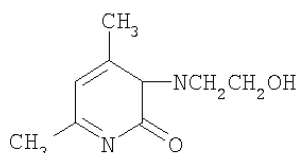
*Метилурацил (2,4-Диоксо-6-метил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин). Синонимы: Метацил, Стизамет*

Механизм действия окси- и метилурацила заключается в опосредованной активации синтеза нуклеиновых кислот путем ингибирования ферментов катаболизма пиримидинов, в частности, уридинфосфорилазы. Наиболее сильное анаболическое действие эти препараты проявляют по отношению к органам желудочно-кишечного тракта, что объясняет широкое применение окси- и метилурацила для ускорения заживления ран, язв, при хронических гастритах, патологии печени и снижении активности иммунной системы [35]. Оксиметилурацил обладает также выраженным гепатопротекторным действием, проявляющимся в улучшении печеночного метаболизма, усилении антиоксидантной и экскреторной функции печени [26].

Метилурацилы обладают выраженной *антиоксидантной активностью*, позволяющей стабилизировать клеточные мембраны, активировать биоэнергетические процессы, усиливать действие антиоксидантных ферментов.

Аналоги пиримидиннуклеозидов оказывают поливалентное влияние на иммуногенез, проявляющееся в индукции синтеза интерферонов, повышении фагоцитарной активности лейкоцитов.

Ксимедон (гидроксиэтилдиметилдигидропиримидин), обладая свойствами эндогенных регуляторных пептидов, характеризуется по сравнению с метилурацилом более низкой токсичностью и высокой биодоступностью, что, несомненно, делает его перспективным при приеме внутрь.



*Ксимедон (N-(β-оксиэтил)-4,6-диметил-1,2-дигидро-2-оксопиримидин).*

Ксимедон реализует фармакологическое действие несколькими путями. Активируя аденилатциклазу, он приводит к накоплению цАМФ в клетке, тем самым стимулируя белоксинтетические процессы. Антиоксидантная активность ксимедона объясняется индуцированием активности микросомальных оксидаз печени. Иммунотропная и антимуtagenная активность ксимедона опосредована воздействием препарата на содержание SH-групп в иммунокомпетентных клетках, в результате наблюдается активация внутриклеточных ферментных систем и синтеза ДНК, что приводит к стимуляции Т- и В-звеньев иммунитета. Наряду с регенераторным и иммуностимулирующими эффектами ксимедон оказывает противовоспалительное действие, связанное с мембраностабилизирующим влиянием на клеточном уровне, опосредованное его антиоксидантными свойствами [15].

**Заключение.** Принимая во внимание широкий спектр фармакологической активности наряду с высоким профилем лекарственной безопасности производных пиримидинов, данная группа веществ в настоящее время рассматривается как основа для синтеза новых потенциальных соединений. В рамках сотрудничества ученых Астраханского и Волгоградского государственных медицинских университетов проводится изучение иммунофармакологических свойств производных пиримидинов, что направлено на расширение арсенала лекарственных средств данной химической группы.

### Список литературы

1. Александрова, Л. А. Новые 5-модифицированные пиримидиновые нуклеозиды – ингибиторы роста микобактерий / Л. А. Александрова, Э. Р. Шмаленюк, С. Н. Кочетков, В. В. Ерохин, Т. Г. Смирнова, С. Н. Андреевская, Л. Н. Черноусова // *Acta naturae*. – 2010. – Т. 2, № 1 (4). – С. 115–118.
2. Алтынбеков, С. А. Биоэквивалентность капсулированных форм пипемидовой кислоты у добровольцев / С. А. Алтынбеков, Г. А. Джолдыгулов, В. Н. Серяков, Я. М. Будащ, О. Э. Курилов, В. П. Жердев // *Фармакокинетика и фармакодинамика*. – 2012. – № 2. – С. 30–33.
3. Амбалов, Ю. М. Изучение влияния ламивудина на течение и исходы острого гепатита В / Ю. М. Амбалов, Л. П. Сизякина, О. И. Хоменко, И. Ю. Хоменко, А. А. Хрящиков // *Медицинский вестник Северного Кавказа*. – 2008. – № 3. – С. 9–12.
4. Барышникова, Г. А. Дипиридамол в общетерапевтической практике / Г. А. Барышникова // *Проблемы женского здоровья*. – 2007. – Т. 2, № 1. – С. 88–97.
5. Беликов, В. Г. Фармацевтическая химия / В. Г. Беликов. – Пятигорск, 1996. – 608 с.
6. Белов, А. Е. Токсико-фармакологические свойства новых производных пиримидина : автореф. дис. ... канд. ветеринар. наук / А. Е. Белов. – Уфа, 2000. – 20 с.
7. Богданов, Г. Н. Противосудорожные препараты как биоантиоксиданты в условиях стресса. / Г. Н. Богданов, Д. В. Мищенко, Р. А. Котельникова, Е. С. Фрог, И. И. Файнгольд, Л. В. Татьянаенко, О. В. Доброхотова, Я. Р. Нарциссов // *Биомедицинская химия*. – 2009. – Т. 55, № 4. – С. 519–524.
8. Борисова, Н. С. Исследование взаимодействия янтарной и fumarовой кислот с урацилом и его производными / Н. С. Борисова, Г. И. Ишмуратова, О. И. Валиева, И. М. Борисов, Ю. С. Зимин, А. Г. Мустафин // *Вестник Башкирского университета*. – 2012. – Т. 17, № 4. – С. 1687–1690.
9. Воронина, Т. А. Мексидол : основные нейрорепрогенеративные эффекты и механизм действия / Т. А. Воронина // *Фарматека*. – 2009. – № 6. – С. 28–31.
10. Геппе, Н. А. Роль местных антимикробных средств в терапии тонзиллофарингита у детей / Н. А. Геппе, И. А. Дронов // *Доктор.Ру*. – 2012. – № 9 (77). – С. 26–32.
11. Гимадиева, А. Р. Синтез и биологическая активность производных пиримидина / А. Р. Гимадиева, Ю. Н. Чернышенко, А. Г. Мустафин, И. Б. Абдрахманов // *Башкирский химический журнал*. – 2007. – Т. 14, № 3. – С. 5–21.
12. Громова, О. А. Мышечные судороги, повышенная судорожная готовность : роли магния и оротовой кислоты / О. А. Громова, Е. Ю. Егорова, И. Ю. Торшин // *Неврология*. – 2013. – № 1 (302). – С. 24–25.
13. Долгушина, В. Ф. Влияние дипиридамола на цитокиновый профиль и интерфероны крови у женщин с герпесвирусной (ВПГ I, II) инфекцией и угрозой прерывания беременности в первом триместре / В. Ф. Долгушина, И. И. Долгушин, Е. В. Первушина, Д. Н. Гафурова // *Уральский медицинский журнал*. – 2009. – № 3. – С. 12–16.
14. Зинченко, А. И. Основы молекулярной биологии вирусов и антивирусной терапии / А. И. Зинченко, Д. А. Паруль. – Минск : Высшая школа, 2003. – 174 с.

15. Измайлов, С. Г. Ксимедон : настоящее и будущее / С. Г. Измайлов, В. В. Паршиков // Нижегородский медицинский журнал. – 2002. – № 3. – С. 81–87.
16. Качаева, Е. В. Митохондриальный АТФ-чувствительный калиевый канал и его роль в адаптации организма к гипоксии : автореф. дис. ... канд. биол. наук. / Е. В. Качаева. – Пушино, 2007. – 22 с.
17. Козловская, М. М. Перспективный антидепрессант с анксиолитическим действием в ряду четвертичных солей пиридопиримидинов / М. М. Козловская, С. В. Никитин, Г. М. Молодавкин, Т. А. Воронина // Психофармакология и биологическая наркология. – 2004. – Т. 4, № 1. – С. 575–580.
18. Коровина, А. Н. Поиск ингибиторов репликации вируса герпеса : 30 лет после ацикловира / А. Н. Коровина, М. К. Куханова, С. Н. Кочетков // Биотехнология. – 2013. – Т. 6, № 4. – С. 78–85.
19. Макаров, В. А. Синтез и биологическая активность производных 4-нитропиразола и 5-нитропиримидина : автореф. дис. ... д-ра фарм. наук / В. А. Макаров. – М., 2003. – 42 с.
20. Матвеев, В. Б. Гемцитабин (цитогем) в лечении распространенного переходного-клеточного рака мочевого пузыря / В. Б. Матвеев, М. И. Волкова // Онкоурология. – 2008. – № 4. – С. 74–79.
21. Меркель, В. А. Социальные и клинические аспекты выбора антипсихотической терапии: применение препарата рисполекс при комплексном лечении пациентов-хроников, страдающих шизофренией / В. А. Меркель, Р. А. Черемин, А. Н. Куликова, Э. А. Смирнова, С. В. Стародубцев // Социальная и клиническая психиатрия. – 2011. – Т. 21, № 2. – С. 93–97.
22. Пашинян, А. Г. Терапия инфекций мочевыводящих путей / А. Г. Пашинян // Медицинский совет. – 2011. – № 3–4. – С. 46–47.
23. Раменская, Г. В. Клинико-фармакологические аспекты применения препаратов витамина В<sub>1</sub> с различной растворимостью в жирах и водных средах / Г. В. Раменская, О. А. Петухова, В. В. Смирнов // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2012. – № 4. – С. 67–70.
24. Рауш, Е. Р. Определение чувствительности возбудителей инвазивного кандидоза к флуконазолу и вориконазолу по международным стандартам / Е. Р. Рауш, И. В. Выборнова, Е. В. Шагдилеева, Н. В. Васильева, Т. С. Богомоллова, С. Н. Хостелиди, Н. Н. Клишко // Проблемы медицинской микологии. – 2013. – Т. 15, № 1. – С. 60–63.
25. Степура, О. Б. Магния оротат при тяжелой застойной сердечной недостаточности / О. Б. Степура, А. И. Мартынов // Медицинский совет. – 2012. – № 10. – С. 48–51.
26. Чернов, В. Н. Перекисное окисление липидов и антиоксидантная защита печени стареющего организма при экспериментальной интоксикации тетрахлорметаном : автореф. дис. ... канд. мед. наук / В. Н. Чернов. – М., 2007. – 23 с.
27. Чудецкая, Ю. В. Разработка новых лекарственных препаратов на основе кристафона и его серебряной соли : автореф. дис. ... канд. хим. наук / Ю. В. Чудецкая. – Нижний Новгород, 2009. – 25 с.
28. Ai, J. Practical management of patients with chronic myeloid leukemia who develop tyrosine kinase inhibitor-resistant BCR-ABL1 mutations. / J. Ai, R. V. Tiu. // Ther. Adv. Hematol. – 2014. – Vol. 5, № 4. – P. 107–120.
29. Coen, N. Spectrum of activity and mechanisms of resistance of various nucleoside derivatives against  $\gamma$ -herpesviruses / N. Coen, S. Duraffour, D. Topalis, R. Snoeck, G. Andrei // Antimicrob. Agents Chemother. – 2014. – Vol. 58, № 12. – P. 7312–7323.
30. Ishikawa, T. Chemotherapy with enteric-coated tegafur/uracil for advanced hepatocellular carcinoma / T. Ishikawa // World J. Gastroenterol. – 2008. – Vol. 14, № 18. – P. 2797–2801.
31. Heaney, M. L. Sequencing treatment in chronic myeloid leukemia : the first choice may be the hardest / M. L. Heaney // Clin. Adv. Hematol. Oncol. – 2014. – Vol. 12, № 8. – P. 502–508.
32. Hobden, J. A. In vitro synergism of trifluorothymidine and ganciclovir against HSV-1 / J. A. Hobden, M. Kumar, H. E. Kaufman, C. Clement, E. D. Varnell, P. S. Bhattacharjee, J. M. Hill // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 2011. – Vol. 52, № 2. – P. 830–833.
33. Messenger, A. G. Minoxidil : mechanisms of action on hair growth / A. G. Messenger, J. Rundegren // Br. J. Dermatol. – 2004. – Vol. 150, № 10. – P. 186–194.
34. Pevnitskiĭ, L. A. Genetic aspects of the action of immunosuppressive agents / L. A. Pevnitskiĭ, V. M. Pisarev, L. Iu. Telegin, A. V. Tutel'ian // Vestn. Ross. Akad. Med. Nauk. – 1992. – № 4. – P. 52–55.
35. Plecheva, D. V. Oxymethyluracil stimulates reparative regeneration of skin in rats / D. V. Plecheva, E. K. Alekhin // Eksp. Klin. Farmakol. – 2004. – Vol. 67, № 5. – P. 63–66.
36. Wandeler, G. Zidovudine impairs immunological recovery on first-line antiretroviral therapy : collaborative analysis of cohort studies in southern Africa / G. Wandeler, T. Gsponer, L. Mulenga, D. Garone, R. Wood, M. Maskew, H. Prozesky, C. Hoffmann, J. Ehmer, D. Dickinson, M. A. Davies, M. Egger, O. Keiser // AIDS. – 2013. – Vol. 27, № 14. – P. 2225–2232.
37. Wei, J. Nilotinib is more potent than imatinib for treating plexiform neurofibroma in vitro and in vivo / J. Wei, M. Freytag, Y. Schober, W. A. Nockher, V. F. Mautner, R. E. Friedrich, P. W. Manley, L. Kluwe, A. Kurtz // PLoS One. – 2014. – Vol. 9, № 10. – P. 1077.
38. Yitzhaki, S. Uridine-5'-triphosphate (UTP) reduces infarct size and improves rat heart function after myocardial infarct / S. Yitzhaki, A. Shainberg, Y. Cheporko, B. A. Vidne, A. Sagie, K. A. Jacobson, E. Hochhauser // Biochem. Pharmacol. – 2006. – Vol. 72, № 8. – P. 949–955.

39. Zhang, H. Telbivudine or lamivudine use in late pregnancy safely reduces perinatal transmission of hepatitis B virus in real-life practice / H. Zhang, C. Q. Pan, Q. Pang, R. Tian, M. Yan, X. Liu // *Hepatology*. – 2014. – Vol. 60, № 2. – P. 468–476.

### References

1. Aleksandrova L. A., Shmalenyuk E. R., Kochetkov S. N., Erokhin V. V., Smirnova T. G., Andreevskaya S. N., Chernousova L. N. Novye 5-modifitsirovannyye pirimidinovyie nukleozidy – inhibitory rosta miko-bakteriy [New 5-modified pyrimidine nucleosides - inhibitors of mycobacterial growth]. *Acta naturae*, 2010, vol. 2, no. 1 (4), pp. 115–118.
2. Altynbekov S. A., Dzholdygulov G. A., Seryakov V. N., Budach Ya. M., Kurilov O. E., Zherdev V. P. Bioekvivalentnost' kapsulirovannykh form pipemidovoy kisloty u dobrovol'tsev [Bioequivalence of encapsulated forms of pipemidic acid in volunteers]. *Farmakokinetika i farmakodinamika* [Pharmacokinetics and pharmacodynamics], 2012, no. 2, pp. 30–33.
3. Ambalov Yu. M., Sizyakina L. P., Khomenko O. I., Khomenko I. Yu., Khryashchikov A. A. Izuchenie vliyaniya lamivudina na techenie i iskhody ostrogo gepatita B [The study of the effect of lamivudine on the course and outcome of acute hepatitis B]. *Meditinskiy vestnik Severnogo Kavkaza* [Medical Bulletin of the North Caucasus], 2008, no. 3, pp. 9–12.
4. Baryshnikova G. A. Dipiridamol v obshcheterapevticheskoy praktike. [Dipyridamole in general therapeutic practice]. *Problemy zhenskogo zdorov'ya* [Problems of female health], 2007, vol. 2, no. 1, pp. 88–97.
5. Belikov V. G. *Farmatsevticheskaya khimiya* [Pharmaceutical Chemistry] Pyatigorsk, 1996, 608 p.
6. Belov A. E. Toksiko-farmakologicheskie svoystva novykh proizvodnykh pirimidina. Avtoreferat dissertatsii kandidata veterinarnykh nauk [Toxic and pharmacological properties of the new pyrimidine derivatives. Abstract of thesis of Candidate of Veterinary Sciences]. Ufa, 2000, 20 p.
7. Bogdanov G. N., Mishchenko D. V., Kotelnikova R. A., Frog E. S., Fayngol'd I. I., Tat'yanenko L. V., Dobrokhotova O. V., Nartsissov Ya. R. Protivosudorozhnyie preparaty kak bioantioksidanty v usloviyakh stressa [Anticonvulsants as bioantioxidants in stress conditions]. *Biomeditsinskaya khimiya* [Biomedical Chemistry], 2009, vol. 55, no. 4, pp. 519–524.
8. Borisova N. S., Ishmuratova G. I., Valieva O. I., Borisov I. M., Zimin Yu. S., Mustafin A. G. Issledovanie vzaimodeystviya yantarnoy i fumarovoy kisloty s uratsilom i ego proizvodnymi [Study of the interaction of succinic and fumaric acids with uracil and its derivatives]. *Vestnik Bashkirskogo universiteta* [Bulletin of Bashkir University], 2012, vol. 17, no. 4, pp. 1687–1690.
9. Voronina T. A. Meksidol: osnovnyie neyropsikhotropnyie efekty i mekhanizm deystviya [Meksidol: main neuropsychotropic effects and mechanism of action]. *Farmateka* [Pharmateka], 2009, no. 6, pp. 28–31.
10. Geppe N. A., Dronov I. A. Rol' mestnykh antimikrobykh sredstv v terapii tonsillofaringita u detey [The role of local antimicrobial agents in the treatment of tonsillopharyngitis of children]. *Doktor.Ru* [Doctor.Ru], 2012, vol. 9, no. 77, pp. 26–32.
11. Gimadieva A. R., Chernyshenko Yu. N., Mustafin A. G., Abdrakhmanov I. B. Sintez i biologicheskaya aktivnost' proizvodnykh pirimidina [Synthesis and biological activity of the pyrimidine derivatives]. *Bashkirskiy khimicheskyy zhurnal* [Bashkir Chemistry Journal], 2007, vol. 14, no. 3, pp. 5–21.
12. Gromova O. A., Egorova E. Yu., Torshin I. Yu. Myshechnyye sudorogi, povyshennaya sudorozhnaya gotovnost': roli magniya i orotovoy kisloty [Muscle cramps, increased convulsive readiness: the role of magnesium and orotic acid]. *Nevrologiya* [Neurology], 2013, no. 1 (302), pp. 24–25.
13. Dolgushina V. F., Dolgushin I. I., Pervushina E. V., Gafurova D. N. Vliyanie dipiridamola na tsitokinovyy profil' i interferony krovi u zhenshchin s gerpesvirusnoy (VPG I, II) infektsiyey i ugrozoy preryvaniya beremennosti v pervom trimestre. [Effect of dipyridamole on the cytokine profile and blood interferons in women with herpes (HSV I, II) infection and the risk of miscarriage in the first trimester.]. *Ural'skiy meditsinskiy zhurnal* [Ural Medical Journal], 2009, no. 3, pp. 12–16.
14. Zinchenko A. I., Parul' D. A. Osnovy molekulyarnoy biologii virusov i antivirusnoy terapii [Fundamentals of molecular biology of viruses and antiviral therapy], Minsk, Vysshaya shkola, 2003, 174 p.
15. Izmaylov S. G., Parshikov V. V. Ksimedon: nastoyashchee i budushchee [Xymedon: present and future]. *Nizhegorodskiy medicinskiy zhurnal* [Nizhny Novgorod Medical Journal], 2002, no. 3, pp. 81–87.
16. Kachaeva E. V. Mitokhondrial'noy ATF-chuvstvitel'nyy kalievyy kanal i yego rol' v adaptatsii organizma k gipoksii. Avtoreferat dissertatsii kandidata biologicheskikh nauk [Mitochondrial ATP-sensitive potassium channel and its role in adaptation to hypoxia. Abstract of thesis of Candidate of Biological Sciences], Pushchino, 2007, 22 p.
17. Kozlovskaya M. M., Nikitin S. V., Molodavkin G. M., Voronina T. A. Perspektivnyy antidepressant s anksioliticheskim deystviem v ryadu chetvertichnykh soley piridopirimidinov [Perspective antidepressant with anxiolytic effects in a series of quaternary salts of pyridopyrimidines]. *Psikhofarmakologiya i biologicheskaya narkologiya* [Psychopharmacology and Biological Narcology], 2004, vol. 4, no. 1, pp. 575–580.
18. Korovina A. N., Kukhanova M. K., Kochetkov S. N. Poisk inhibitorov replikatsii virusa gerpesa: 30 let posle atsiklovira [Search of inhibitors of herpes virus replication: 30 years after acyclovir]. *Biotekhnologiya* [Biotekhnology], 2013, vol. 6, no. 4, pp. 78–85.

19. Makarov V. A. Sintez i biologicheskaya aktivnost' proizvodnykh 4-nitropirazola i 5-nitropirimidina: Avtoreferat dissertatsii doktora farmokologicheskikh nauk [Synthesis and biological activity of derivatives of 4-nitropyrazole and 5-nitropyrimidine. Abstract of thesis of Doctor of Pharmacological Sciences], Moskva, 2003, 42 p.
20. Matveev V. B., Volkova M. I. Gemtsitabin (tsitogem®) v lechenii rasprostranennogo perekhodno-kletchnogo raka mochevogo puzyrya [Gemcitabine (tsitogem®) in the treatment of advanced transitional cell carcinoma of the bladder]. *Onkourologiya* [Oncourology], 2008, no. 4, pp. 74–79.
21. Merkel' V. A., Cheremin R. A., Kulikova A. N., Smirnova Je. A., Starodubtsev S. V. Sotsial'nye i klinicheskie aspekty vybora antipsikhoticheskoy terapii: primeneniye preparata rispolyuks pri kompleksnom lechenii patsientov-khronikov, stradayushchikh shizofreniy [Social and clinical aspects of the choice of antipsychotic therapy: use of the drug rispolyuks in complex treatment of chronic patients with schizophrenia]. *Sotsial'naya i klinicheskaya psikhiiatriya* [Social and Clinical Psychiatry], 2011, vol. 21, no. 2, pp. 93–97.
22. Pashinyan A. G. Terapiya infektsiy mochevyvodyashchikh putey [Treatment of urinary tract infections]. *Meditsinskiy sovet* [Medical Council], 2011, no. 3–4, pp. 46–47.
23. Ramenskaya G. V., Petukhova O. A., Smirnov V. V. Kliniko-farmakologicheskie aspekty primeneniya preparatov vitamina B1 s razlichnoy rastvorimost'yu v zhirakh i vodnykh sredakh [Clinico-pharmacological aspects of the use of vitamin B1 preparations with different solubility in fats and water environments]. *Nevrologiya, neyropsikhiiatriya, psikhosomatika* [Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics.], 2012, no. 4, pp. 67–70.
24. Raush E. R., Vybornova I. V., Shagdileeva E.V., Vasil'eva N. V., Bogomolova T. S., Khostelidi S. N., Klimko N. N. Opreделение chuvstvitel'nosti vozbuditeley invazivnogo kandidoza k flukonazolu i vorikonazolu po mezhdunarodnym standartam [Determination of the sensitivity of pathogens of invasive candidiasis to fluconazole and voriconazole by international standards]. *Problemy meditsinskoj mikologii* [Problems of Medical Mycology], 2013, vol. 15, no. 1, pp. 60–63.
25. Stepura O. B., Martynov A. I. Magniya orotat pri tyazhelyy zastoynoy serdechnoy nedostatochnosti [Magnesium orotate in severe congestive heart failure]. *Meditsinskiy sovet* [Medical Council], 2012, no. 10, pp. 48–51.
26. Chernov V. N. Perekisnoe okislenie lipidov i antioksidantnaya zashchita pecheni stareyushchego organizma pri eksperimental'noy intoksikatsii tetrakhlormetanom. Avtoreferat dissertatsii kandidata meditsinskikh nauk [Lipid peroxidation and antioxidant protection of liver of the aging organism in experimental carbon tetrachloride intoxication. Abstract of thesis of Candidate of Medical Sciences], Moscow, 2007, 23 p.
27. Chudetskaya, Yu. V. Razrabotka novykh lekarstvennykh preparatov na osnove kristafona i ego serebryanoy soli. Avtoreferat dissertatsii kandidata khimicheskikh nauk [The development of new drugs based on kristafon and its silver salt. Abstract of thesis of Candidate of Chemical Sciences], Nizhniy Novgorod, 2009, 25 p.
28. Ai J., Tiu R. V. Practical management of patients with chronic myeloid leukemia who develop tyrosine kinase inhibitor-resistant BCR-ABL1 mutations. *Ther. Adv. Hematol.*, 2014, vol. 5, no. 4, pp. 107–120.
29. Coen N., Duraffour S., Topalis D., Snoeck R., Andrei G. Spectrum of activity and mechanisms of resistance of various nucleoside derivatives against  $\gamma$ -herpesviruses. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2014, vol. 58, no. 12, pp. 7312–7323.
30. Ishikawa T. Chemotherapy with enteric-coated tegafur/uracil for advanced hepatocellular carcinoma. *World J. Gastroenterol.*, 2008, vol. 14, no. 18, pp. 2797–2801.
31. Heaney M. L. Sequencing treatment in chronic myeloid leukemia: the first choice may be the hardest. *Clin. Adv. Hematol. Oncol.*, 2014, vol. 12, no. 8, pp. 502–508.
32. Hobden J. A., Kumar M., Kaufman H. E., Clement C., Varnell E. D., Bhattacharjee P. S., Hill J. M. In vitro synergism of trifluorothymidine and ganciclovir against HSV-1. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 2011, vol. 52, no. 2, pp. 830–833.
33. Messenger A. G., Rundegren J. Minoxidil: mechanisms of action on hair growth. *Br. J. Dermatol.*, 2004, vol. 150, no. 10, pp. 186–194.
34. Pevnitskiĭ L. A., Pisarev V. M., Telegin L. Iu., Tutel'ian A. V. Genetic aspects of the action of immunosuppressive agents. *Vestn. Ross. Akad. Med. Nauk.*, 1992, no. 4, pp. 52–55.
35. Plecheva D. V., Alekhin E. K. Oxymethyluracil stimulates reparative regeneration of skin in rats. *Eksp. Klin. Farmakol.*, 2004, vol. 67, no. 5, pp. 63–66.
36. Wandeler G., Gsponer T., Mulenga L., Garone D., Wood R., Maskew M., Prozesky H., Hoffmann C., Ehmer J., Dickinson D., Davies M. A., Egger M., Keiser O. Zidovudine impairs immunological recovery on first-line antiretroviral therapy: collaborative analysis of cohort studies in southern Africa. *AIDS*, 2013, vol. 27, no. 14, pp. 2225–2232.
37. Wei J., Freytag M., Schober Y., Nockher W. A., Mautner V. F., Friedrich R. E., Manley P. W., Kluwe L., Kurtz A.. Nilotinib is more potent than imatinib for treating plexiform neurofibroma in vitro and in vivo. *PLoS One.*, 2014, vol. 9, no. 10, pp. 1077.
38. Yitzhaki S., Shainberg A., Cheporko Y., Vidne B. A., Sagie A., Jacobson K. A., Hochhauser E.. Uridine-5'-triphosphate (UTP) reduces infarct size and improves rat heart function after myocardial infarct. *Biochem Pharmacol.*, 2006, vol. 72, no. 8, pp. 949–955.
39. Zhang H., Pan C. Q., Pang Q., Tian R., Yan M., Liu X. Telbivudine or lamivudine use in late pregnancy safely reduces perinatal transmission of hepatitis B virus in real-life practice. *Hepatology*, 2014, vol. 60, no. 2, pp. 468–476.

## **КОМОРБИДНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ У ДЕТЕЙ, СТРАДАЮЩИХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ I ТИПА**

*Яровая Алена Олеговна*, соискатель кафедры госпитальной педиатрии с курсом последипломного образования, ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-917-089-93-96, e-mail: alena-yarovaya@list.ru.

*Доронина Татьяна Николаевна*, доктор медицинских наук, доцент кафедры госпитальной педиатрии с курсом последипломного образования, ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-905-361-35-67, e-mail: kafedral@mail.ru.

Одной из ведущих медико-социальных проблем современной медицины и здравоохранения является сахарный диабет I типа, «молодеющий» год от года. Так, уровень заболеваемости ежегодно увеличивается у подростков на 3 %, у детей в возрасте от 4 до 7 лет – на 5 %. Течению сахарного диабета I типа сопутствуют коморбидные состояния, среди которых преобладают нарушения сердечной деятельности. В дошкольном возрасте выделяют две наиболее значимые нозологические формы: аритмии и миокардиальную дисфункцию.

Сегодня коморбидные состояния при сахарном диабете I типа остаются недостаточно изученными, что затрудняет их дифференциальную диагностику с осложнениями этого заболевания. Решение поставленной проблемы возможно с помощью детального клинического анамнеза и анализа сопряженности длительности течения основной патологии с появлениями изменений в миокарде. Анализ доступной литературы позволяет предположить наличие взаимного влияния коморбидных состояний и сахарного диабета I типа. Как основная патология может утяжелять течение сопутствующей, так и коморбидные заболевания могут приводить к быстрому нарастанию клинической симптоматики диабета, раннему развитию инвалидизации.

**Ключевые слова:** дети, сахарный диабет I типа, коморбидные состояния, нарушения ритма, миокардиодистрофия.

## **COMORBID MEDICAL CONDITIONS IN CHILDREN SUFFERING FROM TYPE I DIABETES MELLITUS**

*Yarovaya Alena O.*, Candidate for a degree, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel: 8-917-089-93-96, e-mail: alena-yarovaya@list.ru.

*Doronina Tatyana N.*, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel: 8-905-361-35-67, e-mail: kafedral@mail.ru.

Diabetes Mellitus (DM) of the I type is one of the leading medico-social problems of the modern medicine and health care. From year to year diabetes is “getting younger”, the indicator of incidence annually increases by 3 % in teenagers and by 5 % in children aged from 4 to 7 years. The course of type I diabetes mellitus is accompanied by comorbid conditions, which are dominated by cardiac abnormalities. At preschool age the authors distinguish two most significant nosological forms: arrhythmias and myocardial dysfunction.

Today comorbid conditions in diabetes mellitus type I remain insufficiently studied, making difficult their differential diagnosis with the complications of this disease. The solution of the problem is possible with the help of a detailed clinical anamnesis and analysis of the conjugacy of the duration of the underlying pathology with the occurrence of changes in the myocardium. Analysis of the available literature allows to suggest the presence of mutual influence of comorbid conditions, and type I diabetes mellitus. The main pathology can aggravate the course of the concomitant one, as well as comorbid diseases can lead to a rapid increase in clinical symptoms of diabetes, early development of disability.

**Key words:** children, type I diabetes mellitus, comorbid conditions, rhythm violations, myocardial dystrophy.

Сахарный диабет (СД) I типа – одна из ведущих медико-социальных проблем современной медицины и здравоохранения [16]. Актуальность диагностики и лечения данной патологии определяется исключительно быстрым ростом заболеваемости в детском возрасте. Каждый день в России выявляется более 200 первичных случаев СД I типа. Известно, что в 2013 г. зарегистрировано более 18 тыс. детей и 9,5 тыс. подростков с этой патологией. По данным И.И. Дедова (2002), диабет

год от года «молодеет», все большее число лиц детского населения страдают этим недугом. При этом показатели заболеваемости ежегодно увеличиваются на 3 % у подростков и на 5 % – у детей дошкольного возраста [9]. Причины манифестации данной патологии в возрасте от 4–7 лет различны, среди них одни авторы указывают связь с началом социализации детей, увеличением контакта с инфекцией и эмоциональными стрессами [10]. Другие исследователи считают, что определенную роль в развитии СД I типа играет наследственность, однако до конца причины запуска аутоиммунного процесса и гибели бета-клеток поджелудочной железы при данной патологии не ясны [9].

По мнению И.Л. Алимовой (2004), прогноз СД I типа у детей определяется в основном наличием хронических диабетических осложнений, приводящих к преждевременной инвалидизации и смертности в молодом возрасте, что обуславливает медицинскую и социальную значимость данного заболевания [1]. Хроническая гипергликемия при СД I типа сопровождается дисфункцией различных органов, в том числе сердца и кровеносных сосудов. Прогрессирование сахарного диабета приводит к развитию кардиомиопатии, миокардиосклероза, сердечной недостаточности, а также жизнеугрожающих нарушений сердечного ритма и внезапной сердечной смерти [9].

Многие ученые отмечают, что течение сахарного диабета I типа помимо осложнений часто сопровождается сопутствующими заболеваниями. Применительно к ним в литературе используется специальный термин «коморбидные состояния» [5].

Большинство авторов склоняется к мнению, что под коморбидным состоянием следует понимать наличие дополнительной клинической картины, которая уже существует или может появиться самостоятельно (помимо текущего заболевания) и всегда отличается от него [5]. Поэтому необходимо дифференцировать изменения, характеризующие самостоятельную нозологическую патологию или являющиеся осложнением сахарного диабета.

При сахарном диабете I типа коморбидные состояния достаточно разнообразны, среди них выделяют эндокринные, иммунопатологические, наследственные болезни и др. По литературным данным, наиболее значимыми интеркуррентными заболеваниями, влияющими на течение сахарного диабета, являются нарушения сердечной деятельности, так как они могут привести к отягощению основного заболевания [8, 11, 16]. К ним относят: нарушение ритма сердца и проводимости, миокардиальную и клапанную дисфункции, хроническую сердечную недостаточность и легочную гипертензию.

Существуют определенные трудности дифференциальной диагностики коморбидных состояний и осложнений при СД I типа у детей в связи с недостаточной изученностью данной тематики. В решении обозначенной проблемы поможет разобраться детально собранный клинический анамнез, сопряженность длительности течения основного заболевания и появления изменений в миокарде. Известно, что СД I типа проявляется характерной клинической картиной: полиурией, полидипсией, снижением веса [9, 35]. В литературе указано, что специфические жалобы со стороны сердца возникают гораздо позже, видимо, это связано с прогрессированием основного заболевания [1, 18]. В связи с этим можно предположить, что если у ребенка параллельно с манифестацией сахарного диабета I типа или до ее появления отмечаются различные нарушения сердечной деятельности, то они будут выступать в роли коморбидных состояний. С другой стороны, если эти изменения со стороны сердечно-сосудистой системы проявляются через определенный промежуток времени от начала заболевания, то это необходимо расценивать как осложнение данного заболевания.

Наиболее значимыми заболеваниями, влияющими на течение сахарного диабета, являются нарушения ритма сердца и проводимости, а также миокардиальная и клапанная дисфункции, которые чаще других встречаются при СД I типа в дошкольном возрасте [1, 6, 17]. Видимо, это связано с особенностями формирования сердечной мышцы и вегетативной нервной системы в этот период.

Показано, что проникающая часть атриовентрикулярного пучка у новорожденного огромна по сравнению с аналогичной структурой у взрослых. То же самое исследователи говорят о предсердном компоненте атриовентрикулярного соединения в синусовом узле. По их мнению, с возрастом объем фибринозной ткани в проводящей системе возрастает. Подобные процессы, происходящие в миокарде, чаще затрагивают островки проводящей ткани в центральном фиброзном теле. По мере роста сердца они становятся менее выраженными, что отражается на функции проводящей системы и в дальнейшем может реализоваться в качестве аритмий [20, 28].

Общепринятым считается, что аритмиями называют любые изменения сердечного ритма, отличающиеся от нормы частотой, регулярностью, расстройством проведения импульса и последовательности активации предсердий и желудочков [25, 26].

Известно, что причины развития аритмии у детей различны. Чаще к ним относят врожденные и

приобретенные пороки сердца, миокардиты, миокардиодистрофии, перенесенные васкулиты и ревматизм и др. В ряде случаев аритмии развиваются у детей вследствие наличия опухолей сердца, перикардитов, травм и интоксикаций [27]. Сочетание анатомо-функциональных особенностей сердечно-сосудистой системы и этиологических факторов увеличивает вероятность развития этой патологии.

В литературных источниках описано множество разновидностей нарушений ритма сердца и проводимости. Статистический анализ распространенности аритмий у детей показал, что наиболее часто в период манифестации СД I типа встречаются следующие нозологические формы: брадикардия, тахикардия, экстрасистолия, феномен Вольфа-Паркинсона-Уайта (феномен WPW), атриовентрикулярная блокада I степени [27, 32].

Если рассматривать отдельные виды аритмий, то большинство авторов ставит на первый план тахикардию. Известно, что под тахикардией понимают увеличение частоты сердечных сокращений (ЧСС) на 20 % по сравнению с возрастной нормой. Данное состояние у детей чаще обусловлено не до конца сформированной вегетативной нервной системой. Поэтому многие исследователи доказывают, что тахикардия в этот возрастной период чаще всего обратима и носит функциональный характер. Реже данный вид аритмии возникает на фоне органической патологии, тогда возникает необходимость в лечении основного заболевания [25, 27]. По мнению Ю.М. Белозерова (2004), клинически при появлении тахикардии у ребенка отмечается ощущение сердцебиения, в ряде случаев возможна пульсация сосудов шеи, беспокойство, головокружение, редко – обмороки [2]. На электрокардиограмме (ЭКГ) синусовый ритм сохраняется, отмечается укорочение интервала PQ, а также «сужение» комплекса QRS [25, 26].

На втором месте по частоте встречаемости авторы выделяют брадикардию. Брадикардия – синусовый ритм с частотой менее 20 % по сравнению с возрастной нормой. Причины возникновения данной аритмии разнообразны. Л.М. Беляева (2011) утверждает, что в дошкольном периоде у детей наиболее частой причиной является вегетативная дисфункция с ваготонией, что, вероятно, связано с нестабильностью вегетативной нервной системы в этом возрасте [3]. Клинические и инструментальные данные не отличаются от таковых у взрослых, так же как у них отмечается слабость, холодный пот, боли в области сердца, головокружения, нестабильность артериального давления. Особенность синусовой брадикардии – это сохранение последовательности в работе предсердий и желудочков сердца, поэтому изменений со стороны основного водителя ритма (нормальный синусовый ритм) не происходит. На ЭКГ отмечаются изменения в виде увеличения интервала PQ, а также расширения комплекса QRS [2, 3].

Среди аритмий также выделяют экстрасистолию (ЭС). Под этим понятием Л.М. Макаров (2002) подразумевает преждевременное возбуждение и сокращение миокарда, которое происходит на фоне синусового ритма [25]. ЭС – это мультифакториальная патология, ее происхождения обуславливает прогноз основного заболевания. По литературным данным, большинство ЭС носят функциональный характер, что связано с вегетативными нарушениями в дошкольном возрасте. Поэтому большинство экстрасистол у детей протекает доброкачественно [2, 25]. В литературе не указываются дифференциальные моменты по отдельным видам ЭС у детей, которые, как и взрослые, часто не ощущают ее, но некоторые могут жаловаться на «перебои» в работе сердца [27]. Аускультативно слышны преждевременный тон и пауза после него. Поставить точный диагноз можно только по ЭКГ. Основными ЭКГ-критериями являются укорочение диастолы перед ЭС и компенсаторная пауза после нее [31].

Следующим видом аритмии, встречающимся у детей, является феномен WPW, который характеризуется укороченным проведением предсердных импульсов к желудочкам сердца через проводящие пути [25]. По данным О.А. Мутафьяна (2013), у 60 % маленьких пациентов этот феномен не связан с органической патологией сердца, однако нередко (17 % случаев) детям присущи фенотипические особенности синдрома соединительно-тканной дисплазии. Выявляются также семейные варианты феномена в нескольких поколениях. У 85 % детей выявляют вегетативную дисфункцию ваготонического типа, что, вероятно, связано с нестабильным состоянием вегетативной системы в дошкольном периоде [26]. Клинически это никак не проявляется, имеются только ЭКГ-признаки: укороченный интервал P-R (менее 90–100 мс), наличие дельта-волны на восходящем колене комплекса QRS, уширение комплекса QRS (до 100 мс и более) [27, 33].

Среди выделенных аритмий реже остальных встречается атриовентрикулярная (AB) блокада I степени. Эта патология связана с замедлением проведения импульса от предсердий к желудочкам [25, 26]. По мнению Л.М. Беляевой (2011), причиной возникновения подобной блокады нередко служит



вегетативная дисфункция с ваготонией, что подтверждается функциональной пробой с атропином [3]. Достаточно редко у детей в дошкольном периоде атриовентрикулярная блокада возникает на фоне воспалительного процесса в области АВ-соединения (при ревмокардите и инфекционном миокардите), поэтому такая патология чаще носит транзиторный характер. АВ блокада I степени, как правило, протекает бессимптомно, в состоянии покоя. Обмороки могут быть результатом или признаком перехода к более высокой степени АВ блокады. ЭКГ-признаки: продолжительность интервала P–Q больше 200 мс, продолжительность интервала P–Q постоянна [2, 29, 32].

Большинство аритмий у детей протекает доброкачественно и имеет благоприятный прогноз для жизни. Однако в некоторых случаях аритмии, возникшие на фоне органической патологии (врожденных или приобретенных болезней сердечной мышцы, в частности, миокардитов и кардиомиопатии, а также пороков сердца), могут вызвать развитие аритмогенной кардиомиопатии и хронической сердечной недостаточности, которые опасны ранней инвалидизацией и даже летальным исходом [12, 15, 27, 36]. В связи с этим при подходе к терапии нарушений ритма важно учитывать этиологический фактор.

Проанализировав вышеприведенные сведения, можно предположить, что в дошкольном возрасте в связи с особенностями проводящей системы сердца и вегетативной нервной системы, аритмии у детей носят транзиторный характер. Необходимо уделять особое внимание длительности течения этой патологии: если нарушения ритма сохраняются дольше указанного возрастного периода, можно предположить, что они связаны непосредственно с основным заболеванием.

Многие ученые склоняются к мнению, что аритмии могут выступать как отдельные нозологические формы, так и в роли осложнений основного заболевания, в том числе и сахарного диабета I типа.

В работах Э.П. Касаткиной (2003) указано, что в основе патогенеза этих осложнений лежат расстройства симпатической и парасимпатической иннервации сердца, связанные с особенностями течения основного заболевания, которые сказываются на сосудистом тоне и частоте сердечных сокращений (ЧСС) [19]. И.Л. Алимова (2004) утверждает, что в первую очередь нарушается функция парасимпатической нервной системы, а это приводит к утрате сдерживающего влияния вагуса на ЧСС при относительном преобладании тонуса симпатического отдела вегетативной нервной системы. По мере прогрессирования сахарного диабета I типа угнетается активность и симпатического отдела [1]. Дестабилизация сердечного ритма приводит к развитию аритмий, что можно наблюдать у детей при сахарном диабете I типа. При данной патологии в литературных источниках описаны следующие виды: синусовая аритмия, тахикардия и брадикардия [1, 19, 34, 35].

В последнее время многие ученые особое внимание уделяют исследованию частоты сердечных сокращений (ЧСС). При этом тахикардия рассматривается как фактор риска неблагоприятного сердечно-сосудистого прогноза. Установлено, что увеличение ЧСС больше возрастной нормы является независимым фактором риска развития аритмий и внезапной смерти, а также является независимым предиктором сердечно-сосудистой и общей смертности [7]. Известно, что синусовая тахикардия возникает в норме, когда человек находится под действием стрессирующих факторов, а также в случае интенсивной физической нагрузки. В этих случаях ускоренный ритм работы сердца нужен для того, чтобы обеспечить органы и ткани кислородом и питательными веществами. Но при длительном и/или плохо компенсированном сахарном диабете сердце вынуждено в силу различных причин днем и ночью работать в «экстренном» режиме [21, 23]. У детей с СД I типа часто регистрируется увеличение ЧСС, что нередко сопровождается субъективным ощущением сердцебиений. Возникновение синусовой тахикардии при данной патологии связывают с развитием диабетической кардиальной нейропатии [4, 24]. Это осложнение возникает вследствие нарушения вегетативной иннервации сердца, прежде всего, за счет угнетения парасимпатических влияний с последующим вовлечением в процесс симпатической нервной системы [10]. Установлено, что синусовая тахикардия даже в состоянии покоя сохраняется с фиксированной частотой сердечного ритма, а также отсутствует влияние дыхания на частоту сердечного ритма, что свидетельствует об ослаблении функции парасимпатических нервов, снижающих частоту сердечных сокращений [1, 14, 32].

Практический интерес представляют исследования, посвященные изучению нотопных нарушений ритма, в особенности синусовой аритмии, которая по сравнению с тахикардией встречается реже у детей с СД I типа [23, 24]. По мнению Л.М. Беляевой (2011), при синусовой аритмии происходит нарушение работы синоатриального узла, который вырабатывает электрические импульсы нерегулярно. При этом сердечные сокращения происходят не через одинаковые временные промежутки, но в то же время сохраняется скоординированность или правильная последовательность

сокращения отделов сердца [3]. Данный вид аритмии встречается очень часто у лиц с повышенной возбудимостью вегетативной нервной системы, что отмечается у детей с сахарным диабетом вследствие развития диабетической нейропатии. В литературе описывается, что пациенты могут предъявлять жалобы на ощущение «неровномерной» работы сердца, «замирания» сердца, чувства, «как будто сердце останавливается, а затем бьется быстрее», слабость, головокружение, одышку и чувство нехватки воздуха [24, 25]. Все это проявление синусовой аритмии, которая может быть как коморбидным состоянием, так и осложнением основного заболевания. Диагностическую роль в данном случае определяет тщательно собранный анамнез [2, 3].

Другим нарушением ритма при сахарном диабете I типа является синусовая брадикардия. Это понятие подразумевает под собой замедление сердечного ритма по сравнению с возрастной нормой, но при этом водителем ритма является синоатриальный узел [25]. В литературных источниках указано, что синусовая брадикардия встречается довольно редко при сахарном диабете I типа, так как в основе патогенеза лежит усиление парасимпатического влияния на сердце, которое возникает спустя много лет от начала заболевания [1, 18, 20]. Обычно дети жалоб не предъявляют. При выраженной брадикардии периодически появляется слабость и головокружение. Аускультативно мелодия сердца сохраняется, лишь удлиняется пауза между тонами. На ЭКГ присутствуют все зубцы, удлинена диастолическая пауза [31].

В настоящее время аритмии при сахарном диабете I типа недостаточно изучены, что актуализирует проведение дополнительных исследований.

Таким образом, аритмии в детском возрасте достаточно разнообразны, при этом они могут быть коморбидными состояниями, а также выступать в роли осложнений основного заболевания. Обобщая литературные данные, предположим, что если при сахарном диабете I типа наблюдается экстрасистолия, феномен WPW, то их необходимо расценивать как самостоятельные нозологические формы. А такие нарушения ритма, как тахикардия и брадикардия могут быть и коморбидными состояниями, и осложнениями. В данной ситуации поможет разобраться начало развития патологии: если аритмии обнаружены до развития сахарного диабета I типа или в момент его манифестации, то это можно рассматривать как коморбидные состояния, а если в течение определенного времени от момента заболевания – как осложнение.

В литературных источниках следующим довольно часто встречающимся коморбидным состоянием является миокардиальная дисфункция (МД), в основе которой лежит нарушение обмена веществ в сердечной мышце [4, 24, 30]. Причины появления этой патологии многообразны: экстракардиальные заболевания (анемия, хронические соматические заболевания и др.) и болезни миокарда (кардиомиопатия, миокардит) [23].

По данным ряда авторов, миокардиальная дисфункция развивается вследствие превышения количества потребляемых сердцем ресурсов над количеством производимых организмом. К их дефициту может приводить как кардиальная, так и экстракардиальная патология, заставляющая работать миокард в напряженном режиме, превышающем его возможности [4, 12, 13]. В дошкольном возрасте миокардиальная дисфункция возникает за счет особенностей формирования сердечной мышцы и вегетативной нервной системы в этот период, в связи с чем она носит транзиторный характер. Исследователями описаны случаи, когда при неблагоприятном течении заболевания МД может перейти в дистрофию, а на возрастные особенности накладывается сопутствующая патология (частые респираторные болезни, синдром вегетативной дисфункции), а также отсутствие лечения. Такая же картина может наблюдаться и при сахарном диабете I типа [19, 23, 24]. Если в дошкольном периоде происходит манифестация сахарного диабета, а у ребенка отмечается транзиторная дисфункция миокарда, то, скорее всего, она перейдет в миокардиодистрофию и будет рассматриваться как коморбидное состояние. При этом она будет прогрессировать и усугублять течение основного заболевания. С другой стороны, в работах у Д.А. Иванова и С.Ф. Гнусаева (2005) миокардиальная дисфункция описывается как осложнение сахарного диабета, возникающее в течение определенного времени от начала заболевания [17]. В связи с этим, важно учитывать момент появления и причины развития МД, так как в одной ситуации она может повлиять на течение СД, а в другом – являться его осложнением.

Известно, что зачастую МД не дает о себе знать в течение нескольких лет, то есть начало заболевания протекает абсолютно бессимптомно, либо с незначительными проявлениями, не вызывающими беспокойства. Впоследствии признаки миокардиодистрофии проявляются в возникновении одышки, учащенного сердцебиения, появляющемся даже при незначительных физических нагрузках, повышенной утомляемости. В литературе описывается, что больные нередко жалуются на

дискомфорт, неприятные ощущения в области сердца, тогда как болевой синдром обычно отсутствует [18, 22, 24]. На электрокардиограмме признаки миокардиодистрофии могут проявляться в замедлении внутрипредсердной проводимости, удлинении интервала Q–T, укорочении продолжительности и уменьшении амплитуды зубца T, уменьшении вольтажа всех зубцов ЭКГ. Иногда выявляются нарушения внутрижелудочковой проводимости и экстрасистолия [24].

В настоящее время при развитии сахарного диабета I типа в детском возрасте часто встречаются метаболические изменения со стороны сердца [11, 18]. Повышение их частоты является следствием кардиоваскулярных нарушений, в основе которых лежит три основных патогенетических механизма: автономная кардиоваскулярная нейропатия, метаболические нарушения в кардиомиоцитах, микроангиопатия коронарных сосудов. До сих пор имеются различные взгляды на терминологию и особенности поражения сердечно-сосудистой системы при СД. Для обозначения поражения миокарда применяются термины «миокардиодистрофия», «миокардиопатия», «некоронарная кардиопатия», «кардиомиопатия» [23, 34, 35]. Вместе с тем в МКБ-10 присутствует термин «кардиомиопатия при метаболических нарушениях», имеющий собирательный характер и отражающий вторичное некоронарогенное поражение сердца [21]. Международной федерацией кардиологов поражение сердца при сахарном диабете I типа определено термином «диабетическая кардиомиопатия» (ДКП). Он отражает функциональное состояние миокарда, вызванное как непосредственным влиянием гормонов на мышцу сердца, так и метаболическими изменениями, возникающими вследствие дефицита инсулина, который вызывает нарушение утилизации тканями глюкозы, что приводит к усилению расщепления липидов и белков. В результате развивается гипергликемия, гиперкетонемия, гиперлипидемия с накоплением в крови свободных жирных кислот, гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, диспротеинемия и метаболический ацидоз [6, 13, 23]. По мнению И.И. Дедова (2002), при сахарном диабете I типа уменьшается поглощение глюкозы миокардом, что приводит к расходу и постепенному истощению ее эндогенных запасов [9]. Неферментативное гликозилирование белков мембран кардиомиоцитов и накопление большого количества ацилкарнитин- и коэнзимпроизводных приводят к нарушению метаболизма кальция, что способствует дисфункции клеток при сахарном диабете I типа [24].

Метаболические нарушения и микроангиопатии обуславливают ухудшение трофических процессов в вегетативных центрах, нервных стволах и развитие автономной кардиальной нейропатии. Она проявляется в постепенном развитии вагусной денервации сердца, являющейся основной причиной нарушений нормальной вариабельности сердечного ритма, что приводит к дефициту энергии в миокарде, способствуя прогрессированию кардиомиопатии [1, 28].

В литературных источниках описывается, что кардиомиопатия при сахарном диабете I типа на ранних этапах своего развития имеет минимальные клинические проявления, которые неспецифичны и усиливаются при кетоацидозе и гипогликемии (общая слабость, умеренная одышка при физической нагрузке, сердцебиение и неопределённые боли в сердце) [35, 36].

В статье И.Л. Алимовой (2004) указано, что клинические проявления ДКП обусловлены нарушениями сократительной способности миокарда за счет уменьшения массы миокардиальных клеток [1]. При этом больные отмечают ноющие, разлитые боли в области сердца вне четкой связи с физическими нагрузками. Выявляется ослабление и расширение тонов сердца, систолический шум над его верхушкой и в точке Боткина–Эрба, расширение границ относительной тупости сердца [18]. Одновременно у пациентов практически всегда выявляются и другие поздние осложнения СД – ретинопатия, нефроангиопатия и др. [9].

При кардиомиопатии также описаны случаи нарушения ритма и проводимости в виде синусовой аритмии, тахикардии, брадикардии, нарушений внутрижелудочковой проводимости, суправентрикулярной экстрасистолии и преходящей атриовентрикулярной блокады I–II степени [23, 24].

В трудах Д.А. Иванова (2002) показано, что одним из ранних проявлений нарушения функций сердца у больных СД I типа является ухудшение диастолической релаксации миокарда, то есть развитие «дефекта диастолы». Систолическая функция левого желудочка, как правило, нормальная в покое, при нагрузке может определяться как систолическая дисфункция. Установлено, что нарушения диастолической функции левого желудочка наиболее выражены у больных СД I типа с наличием поздних осложнений – микроангиопатии, нефропатии и автономной нейропатии [16].

ДКП, как правило, не выявляется на ранних стадиях развития, что связано с отсутствием специфических жалоб, наличием минимальных клинических и электрокардиографических проявлений. Именно поэтому для раннего выявления ДКП применяются более информативные методы диагностики – эхокардиография и холтеровское мониторирование ритма сердца [35].

Таким образом, коморбидные состояния при сахарном диабете I типа остаются недостаточно изученной проблемой, что затрудняет их дифференциальную диагностику с осложнениями этой патологии. В решении данного вопроса, возможно, поможет разобраться детально собранный клинический анамнез и изучение сопряженности длительности течения основного заболевания с появлениями изменений в миокарде. Можно предположить, что если у ребенка до начала сахарного диабета I типа или параллельно с его манифестацией отмечаются различные нарушения сердечной деятельности, то они будут выступать в роли коморбидных состояний. С другой стороны, если эти изменения возникают через определенный промежуток от момента развития заболевания, то их можно расценивать как осложнения данной патологии.

Сахарному диабету I типа сопутствуют различные самостоятельные заболевания, среди которых преобладают нарушения сердечной деятельности. Авторы выделяют две наиболее значимые нозологические формы: аритмии и миокардиальную дисфункцию.

В дошкольном возрасте в связи с особенностями формирования проводящей системы сердца и вегетативной нервной системы выделенные нарушения сердечной деятельности если и появляются, то носят транзиторный характер и протекают доброкачественно. Но при неблагоприятном течении данные состояния могут как усугублять течение основного заболевания, так и выступать в роли его осложнений. Проанализировав доступную литературу, можно предположить наличие взаимного влияния коморбидных состояний и сахарного диабета I типа. Как основная патология может утяжелять течение сопутствующей, так и коморбидные заболевания могут приводить к быстрому нарастанию клинической симптоматики диабета, раннему развитию инвалидизации. Таким образом, проблема дифференциальной диагностики коморбидных состояний и осложнений при СД I типа требует дальнейшего изучения.

#### Список литературы

1. Алимова, И. Л. Формирование сердечно-сосудистых осложнений при сахарном диабете I типа у детей и их коррекция : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / И. Л. Алимова. – Смоленск, 2004. – 46 с.
2. Белозеров, Ю. М. Детская кардиология / Ю. М. Белозеров. – М. : Медпресс-информ, 2004. – 600 с.
3. Беляева, Л. М. Детская кардиология и ревматология / Л. М. Беляева. – М. : Медицинское информационное агентство, 2011. – 584 с.
4. Беляева, Л. М. Миокардиодистрофия у детей и подростков / Л. М. Беляева, Е. А. Колупаева, Е. К. Хрусталева // Медицинские новости. – 2010. – № 2. – С. 31–35.
5. Верткин, А. Л. Коморбидность / А. Л. Верткин, А. С. Скотников // Лечащий врач. – 2013. – № 6. – С. 34–38.
6. Галенок, В. А. Влияние ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента на функциональное состояние сердца при инсулинзависимом сахарном диабете / В. А. Галенок, Т. В. Озерная, Ю. Ю. Ясюлюнас, Л. М. Потанина // Проблемы эндокринологии. – 1999. – № 5. – С. 21–25.
7. Галстян, Г. Р. Хронические осложнения сахарного диабета : этиопатогенез, клиника, лечение / Г. Р. Галстян // Русский медицинский журнал. – 2002. – № 27. – С. 1266.
8. Громова, О. А. Физиологическая роль и значение магния в терапии / О. А. Громова // Терапевтический архив. – 2004. – № 10. – С. 58–62.
9. Дедов, И. И. Сахарный диабет у детей и подростков / И. И. Дедов, Т. Л. Кураева, В. А. Петеркова, Л. Н. Щербачева. – М. : Универсум Паблишинг, 2002. – 392 с.
10. Дедов, И. И. Российский консенсус по терапии сахарного диабета у детей и подростков / И. И. Дедов, В. А. Петеркова, Т. Л. Кураева // Фарматека. – 2010. – № 3. – С. 7–14.
11. Дианов, О. А. Диастолическая функция миокарда при диабетической автономной кардиоваскулярной нейропатии у детей / О. А. Дианов, С. Ф. Гнусаев, Д. А. Иванов, Б. Н. Яковлев // Российский педиатрический журнал. – 2005. – № 3. – С. 8–11.
12. Доронина, Т. Н. Иммунобиохимические аспекты при заболеваниях сердца у детей / Т. Н. Доронина, Н. С. Черкасов // Астраханский медицинский журнал. – 2011. – Т. 6, № 2. – С. 33–38.
13. Доронина, Т. Н. Инновационные решения при оценке энергообмена у детей с заболеваниями сердца / Т. Н. Доронина, Н. С. Черкасов // Современные проблемы науки и образования : электронный журнал. – 2012. – № 3. – С. 3.
14. Доронина, Т. Н. Клинико-биохимические показатели у детей с врожденными пороками сердца в послеоперационном периоде / Т. Н. Доронина, Н. С. Черкасов // Астраханский медицинский журнал. – 2010. – Т. 5, № 4. – С. 103–106.
15. Доронина, Т. Н. Состояние показателей карнитинового и аминокислотного обмена у детей с врожденными пороками сердца / Т. Н. Доронина, Н. С. Черкасов // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2012. – № 1. – С. 31–32.

16. Иванов, Д. А. Раннее выявление и профилактика кардиальных осложнений сахарного диабета у детей : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Д. А. Иванов. – Тверь, 2002. – 38 с.
17. Иванов, Д. А. Ранняя диагностика и профилактика кардиопатии у детей с сахарным диабетом I типа / Д. А. Иванов, О. А. Дианов, С. Ф. Гнусаев // Педиатрия. – 2005. – № 3. – С. 19–25.
18. Казакова, Л. В. Состояние сердечно-сосудистой системы при развитии субклинической диабетической кардиомиопатии у детей / Л. В. Казакова, Е. И. Карпович, К. Н. Бархатова // Нижегородский медицинский журнал. – 2001. – № 2. – С. 42–46.
19. Касаткина, Э. П. Профилактика хронических осложнений сахарного диабета у детей и подростков / Э. П. Касаткина, Г. И. Сивоус, Э. А. Очирова, И. Г. Сичинава // Сахарный диабет. – 2003. – № 4. – С. 9–12.
20. Каюмова, А. Ф. Физиология сердца и сосудистой системы : учебно-методическое пособие к аудиторной и внеаудиторной работе студентов / А. Ф. Каюмова. – Уфа : Башкирский государственный медицинский университет, 2006. – 79 с.
21. Коваленко, В. Н. Некоронарогенные болезни сердца : практическое руководство / В. Н. Коваленко, Е. Г. Несукай. – Киев : Морион, 2001. – 480 с.
22. Комиссарова, О. А. Критерии оценки нарушения адаптации сердечной деятельности у детей с врожденными пороками сердца / О. А. Комиссарова, Т. Н. Доронина, Н. С. Черкасов // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2012. – № 2 (42). – С. 62–67.
23. Кушаковский, М. С. Метаболические болезни сердца / М. С. Кушаковский. – СПб. : Фолиант, 2000. – 128 с.
24. Леонтьева, И. В. Миокардиодистрофии у детей и подростков / И. В. Леонтьева, С. Е. Лебедькова. – М. : Медицина, 2005. – 114 с.
25. Макаров, Л. М. ЭКГ в педиатрии / Л. М. Макаров. – М. : Медпрактика, 2002. – 261 с.
26. Мутафьян, О. А. Неотложная кардиология детского и подросткового возраста / О. А. Мутафьян. – СПб. : Фолиант, 2013. – 400 с.
27. Орлов, В. Н. Руководство по электрокардиографии / В. Н. Орлов. – М. : Фонарь, 2009. – 213 с.
28. Саидова, Н. А. Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у больных сахарным диабетом. Кардиология, основанная на доказательствах / Н. А. Саидова, Р. Т. Хайдарова, Н. Н. Максутова. – М. : МЕДпресс, 2000. – 260 с.
29. Черкасов, Н. С. Клинико-биохимические параллели у детей с корригированными врожденными пороками сердца / Н. С. Черкасов, Т. Н. Доронина // Астраханский медицинский журнал. – 2011. – Т. 6, № 2. – С. 267–269.
30. Шестакова, М. В. Кардиоренальная патология при сахарном диабете типа 1 : механизмы развития и возможности медикаментозной коррекции / М. В. Шестакова, И. Р. Ярек-Мартынова, С. С. Кухаренко // Терапевтический архив. – 2005. – № 6. – С. 40–45.
31. Шипова, Л. Г. Нарушения ритма сердца у детей : учебно-методическое пособие / Л. Г. Шипова, Г. В. Бабаш. – Н. Новгород : Нижегородская государственная медицинская академия, 2002. – 136 с.
32. Folkow, B. Mental stress and its importance for cardiovascular disorders / B. Folkow // Kardiologia. – 2007. – Vol. 47, № 10. – P. 4–11.
33. Petti, C. A. Staphylococcus aureus bacteremia and endocarditis / C. A. Petti, VG Jr. Fowler // Cardiol. Clin. – 2003. – Vol. 21, № 2. – P. 219–233.
34. Plante, G. E. Consequences of alteration in capillary permeability / G. E. Plante, M. Chakir, K. Ettaouil, S. Lehoux, P. Sirois // Can. J. Physiol. Pharmacol. – 1996. – Vol. 74, № 7. – P. 824–833.
35. Rodrigues, B. Metabolic disturbances in diabetic cardiomyopathy / B. Rodrigues, M. C. Cam, J. H. McNeill // Mol Cell Biochem. – 1998. – Vol. 180, № 1–2. – P. 53–57.
36. Schwab, K. Risikofaktoren für eine Atherosklerose bei Kindern und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes mellitus / K. Schwab, A. Schmidt-Trucksass, K. Krebs // Padiatrische Praxis. – 2005. – Vol. 66. – P. 273–283.

### References

1. Alimova I. L. Formirovanie serdechno-sosudistykh oslozhneniy pri sakharnom diabete I tipa u detey i ikh korrektsiya. Avtoreferat dissertatsii kandidata meditsinskikh nauk [Formation of cardiovascular complications at a diabetes mellitus of the I type at children and their correction. Abstract of thesis of Candidate of Medical Sciences]. Smolensk, 2004, 46 p.
2. Belozarov Yu. M. Detskaya kardiologiya [Children's cardiology]. Moscow, Medpress-inform, 2004, 600 p.
3. Belyaeva L. M. Detskaya kardiologiya i revmatologiya [Children's cardiology and rheumatology]. Moscow, Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo [Medical News Agency], 2011, 584 p.
4. Belyaeva L. M. Miokardiodistrofiya u detey i podrostkov [Myocardial dystrophy at children and teenagers]. Meditsinskie novosti [Medical news], 2010, no. 2, pp. 31–35.
5. Vertkin A. L., Skotnikov A. S. Komorbidnost' [Comorbidity]. Lechashchiy vrach [Attending physician], 2013, no. 6, pp. 34–38.

6. Galenok V. A., Ozernaya T. V., Yasyulyunas Yu. Yu., Potanina L. M. Vliyanie ingibitorov angiotenzinprevrashchayushchego fermenta na funktsional'noe sostoyanie serdtsa pri insulinzavisimom sakharnom diabete [Influence of inhibitors of an angiotensin-converting enzyme on the functional condition of the heart at an insulin dependent diabetes mellitus]. *Problemy endokrinologii* [Endocrinology problems], 1999, no. 5, pp. 21–25.
7. Galstyan G. R. Khronicheskie oslozhneniya sakharnogo diabeta: etiopatogenez, klinika, lechenie [Chronic complications of diabetes mellitus: etiopathogenesis, clinic, treatment]. *Russkiy meditsinskiy zhurnal* [Russian medical journal], 2002, no. 27, pp. 1266.
8. Gromova O. A. Fiziologicheskaya rol' i znachenie magniya v terapii [Physiological role and value of magnesium in therapy]. *Terapevticheskiy arkhiv* [Therapeutic archive], 2004, no. 10, pp. 58–62.
9. Dedov I. I., Kuraeva T. L., Peterkova V. A., Shcherbacheva L. N. Sakharnyy diabet u detey i podrostkov [Diabetes mellitus at children and teenagers]. Moscow, Universum Publishing, 2002, pp. 392.
10. Dedov I. I., Kurayeva T. L., Peterkova V. A. Rossiyskiy konsensus po terapii sakharnogo diabeta u detey i podrostkov [The Russian consensus on therapy of a diabetes mellitus at children and teenagers]. *Farmateka* [Pharmateca], 2010, no. 3, pp. 7–14.
11. Dianov O. A., Gnusaev S. F., Ivanov D. A., Yakovlev B. N. Diastolicheskaya funktsiya miokarda pri diabeticheskoy avtonomnoy kardiovaskulyarnoy neyropatii u detey [Diastolic function of a myocardium at diabetic independent cardiovascular neuropathy at children]. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal* [The Russian journal of pediatrics], 2005, no. 3, pp. 8–11.
12. Doronina T. N., Cherkasov N. S. Immunobiokhimicheskiye aspekty pri zabolevaniyakh serdtsa u detey [Immunobiochemical aspects in heart diseases in children]. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal* [Astrakhan medical journal], 2011, vol. 6, no. 2, pp. 33–38.
13. Doronina T. N., Cherkasov N. S. Innovatsionnye resheniya pri otsenke energoobmena u detey s zabolevaniyami serdtsa [Innovative solutions at a power exchange assessment at children with heart diseases]. *Elektronnyy zhurnal «Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya»* [Electronic journal “The Modern Problems of Science and Education”], 2012, no. 3, pp. 3.
14. Doronina T. N., Cherkasov N. S. Kliniko - biokhimicheskie pokazateli u detey s vrozhdannymi porokami serdtsa v posleoperatsionnom periode [Clinico-biochemical data in children with congenital heart disease in postoperative period]. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal* [Astrakhan medical journal], 2010, vol. 5, no. 4, pp. 103–106.
15. Doronina T. N., Cherkasov N. S. Sostoyanie pokazateley karnitinovogo i aminokislотного обмена u detey s vrozhdannymi porokami serdtsa [Condition of indicators of carnitine and amino-acid exchange at children with congenital heart diseases]. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii* [Russian messenger of perinatology and pediatrics], 2012, no. 1, pp. 31–32.
16. Ivanov D. A. Rannee vyyavlenie i profilaktika kardial'nykh oslozhneniy sakharnogo diabeta u detey. Avtoreferat dissertatsii kandidata meditsinskikh nauk [Early identification and prophylaxis of cardiac complications of a diabetes mellitus at children. Abstract of thesis of Candidate of Medical Sciences]. Tver, 2002, 38 p.
17. Ivanov D. A., Dianov O. A., Gnusaev S. F. Rannyya diagnostika i profilaktika kardiopatii u detey s sakharnym diabetom I tipa [Early diagnostics and prophylaxis of a cardiopathy at children with a diabetes mellitus of the I type]. *Pediatriya* [Pediatrics], 2005, no. 3, pp. 19–25.
18. Kazakova L. V., Karpovich E. I., Barkhatova K. N. Sostoyanie serdechno-sosudistoy sistemy pri razvitiy subklinicheskoy diabeticheskoy kardiomiopatii u detey [Condition of the cardiovascular system at the development of a subclinical diabetic cardiomyopathy in children]. *Nizhegorodskiy meditsinskiy zhurnal* [Nizhny Novgorod medical journal], 2001, no. 2, pp. 42–46.
19. Kasatkina E. P., Sivous G. I., Ochirova E. A., Sichinava I. G. Profilaktika khronicheskikh oslozhneniy sakharnogo diabeta u detey i podrostkov [Prophylaxis of chronic complications of a diabetes mellitus at children and teenagers]. *Sakharnyy diabet* [Diabetes mellitus], 2003, no. 4, pp. 9–12.
20. Kayumova A. F. Fiziologiya serdtsa i sosudistoy sistemy: uchebno-metodicheskoe posobie k auditornoy i vneauditornoy rabote studentov [Physiology of heart and vascular system: a teaching manual for classroom and out-of-class work of students]. Ufa, Bashkir State Medical University, 2006, 79 p.
21. Kovalenko V. N., Nesukay E. G. Nekoronarogennyye bolezni serdtsa. Prakticheskoe rukovodstvo [Non coronarogenic heart troubles. Practical guidance]. Kiev, Morion, 2001, 480 p.
22. Komissarova O. A., Doronina T. N., Cherkasov N. S. Kriterii otsenki narusheniya adaptatsii serdechnoy deyatel'nosti u detey s vrozhdannymi porokami serdtsa [Criteria of assessment of violation of adaptation of cardiac activity at children with congenital heart diseases]. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta* [Bulletin of the Volgograd state medical university], 2012, no. 2 (42), pp. 62–67.
23. Kushakovskiy M. S. Metabolicheskie bolezni serdtsa [Metabolic heart troubles]. Saint-Petersburg, Foliant, 2000, 128 p.
24. Leont'eva I. V., Lebed'kova S. E. Miokardiodistrofii u detey i podrostkov [Myocardial dystrophies at children and teenagers]. Moscow, Meditsina, 2005, 114 p.
25. Makarov L. M. EKG v pediatrii [Electrocardiogram in pediatrics]. Moscow, Medpraktika, 2002, 261 p.
26. Mutaf'yan O. A. Neotlozhnaya kardiologiya detskogo i podrostkovogo vozrasta [Emergency cardiology of childhood and adolescence]. Saint-Petersburg, LTD «Publishing house Foliant», 2013, 400 p.

27. Orlov V. N. Rukovodstvo po elektrokardiografii [Guide to an electrocardiography]. Moscow, Publishing house «Fonar», 2009, 213 p.
28. Saidova N. A., Khaydarova R. T., Maksutova N. N. Funktsional'noe sostoyanie serdechno-sosudistoy sistemy u bol'nykh sakharnym diabetom. Kardiologiya, osnovannaya na dokazatel'stvakh [The functional condition of cardiovascular system at patients with a diabetes mellitus. The cardiology based on proofs]. Moscow, MEDpress, 2000, 260 p.
29. Cherkasov N. S., Doronina T. N. Kliniko-biokhimicheskie paralleli u detey s korrigirovannymi vrozhdannymi porokami serdtsa [Clinico-biochemical peculiarities in children with congenital heart failure]. Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal [Astrakhan medical journal], 2011, vol. 6, no. 2, pp. 267–269.
30. Shestakova M. V., Yarek-Martynova I. R., Kukharenskiy S. S. Kardiorenal'naya patologiya pri sakharnom diabete tipa 1: mekhanizmy razvitiya i vozmozhnosti medikamentoznoy korrektsii [Cardiorenal pathology at a diabetes mellitus of type 1: mechanisms of development and possibility of medicamentous correction]. Terapevticheskiy arkhiv [Therapeutic archive], 2005, no. 6, pp. 40–45.
31. Shipova L. G., Babash G. V. Narusheniya ritma serdtsa u detey : uchebno-metodicheskoe posobie [Violations of heart rhythm in children : a teaching manual]. N. Novgorod, Nizhny Novgorod State Medical Academy, 2002, 136 p.
32. Folkow B. Mental stress and its importance for cardiovascular disorders. Kardiologiya, 2007, vol. 47, no. 10, pp. 4–11.
33. Petti C. A., Fowler VG. Jr. Staphylococcus aureus bacteremia and endocarditis. Cardiol. Clin, 2003, vol. 21, no. 2, pp. 219–233.
34. Plante G. E., Chakir M., Ettaouil K., Lehoux S., Sirois P. Consequences of alteration in capillary permeability. Can. J. Physiol. Pharmacol., 1996, vol. 74, no. 7, pp. 824–833.
35. Rodrigues B., Cam M. S., McNeill J. H. Metabolic disturbances in diabetic cardiomyopathy. Mol. Cell. Biochem., 1998, vol. 180, no. 1–2, pp. 53–57.
36. Schwab K., Schmidt-Trucksass A., Krebs K. Risikofaktoren fur eine Atherosklerose bei Kindern und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes mellitus. Padiatrische Praxis, 2005, vol. 66, pp. 273–283.

### СТРЕСС-ЭХОКАРДИОГРАФИЯ В ДИАГНОСТИКЕ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

*Андросюк Наталья Григорьевна*, кандидат медицинских наук, доцент кафедры поликлинического дела и скорой медицинской помощи с курсом семейной медицины, ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-53-11, e-mail: vasilisa201012@yandex.ru.

*Костина Равиля Рафаэлевна*, заведующая отделением функциональной и ультразвуковой диагностики, ГБУЗ АО «Областной кардиологический диспансер», Россия, 414018, г. Астрахань, ул. Адмирала Нахимова, д. 133, тел.: (8512) 61-70-09, e-mail: guz\_okd@mail.ru.

*Попов Евгений Антонович*, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой поликлинического дела и скорой медицинской помощи с курсом семейной медицины, ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-53-11, e-mail: agmapro@mail.ru.

*Гальцев Сергей Сергеевич*, главный врач, ГБУЗ АО «Областной кардиологический диспансер», Россия, 414018, г. Астрахань, ул. Адм. Нахимова, д. 133, тел.: (8512) 61-70-09, e-mail: guz\_okd@mail.ru.

*Хилова Лилия Николаевна*, заместитель главного врача по медицинской части, ГБУЗ АО «Областной кардиологический диспансер», Россия, 414018, г. Астрахань, ул. Адм. Нахимова, д. 133, тел.: (8512) 61-70-84, e-mail: guz\_okd@mail.ru.

У 107 пациентов проанализирована значимость критериев преходящей ишемии миокарда в диагностике ишемической болезни сердца при проведении стресс-эхокардиографического исследования с велоэргометрией. Первая группа включала 74 человека, направленных с синдромом стенокардии для уточнения диагноза, вторая – 33 пациента с ишемической болезнью сердца после проведенного ангиохирургического лечения в сроки от 6 месяцев до 5 лет. У 106 человек (99,1 %) клинические и электрокардиографические критерии транзиторной ишемии миокарда не выявлены. Положительный результат стресс-эхокардиографии, подтвержденный стенозирующим атеросклерозом коронарных артерий по данным коронарографии позволил диагностировать стабильную стенокардию у 2 (6,1 %) пациентов I группы. Отказ от проведения стресс-эхокардиографии в пользу велоэргометрии у пациентов с ишемической болезнью сердца даже без явных клинических симптомов может повлечь за собой ошибочное исключение диагноза стенокардии, а сомнительные результаты велоэргометрии могут приводить к недооценке степени ишемии миокарда. Диагностическая ценность стресс-эхокардиографии позволила рассматривать данный метод в качестве альтернативы велоэргометрии в верификации скрытой коронарной недостаточности миокарда у пациентов со стенозирующим атеросклерозом коронарных артерий. Отрицательный результат стресс-эхокардиографии у пациентов II группы свидетельствует об отсутствии рецидива стенокардии. У 1 (0,9 %) пациентки с клинической картиной стенокардии и неизменными венечными артериями по данным коронарографии положительный результат стресс-эхокардиографии позволил верифицировать диагноз «Кардиальный синдром X». Безопасность стресс-эхокардиографии с велоэргометрией была подтверждена отсутствием осложнений.

*Ключевые слова:* ишемическая болезнь сердца, стресс-эхокардиография, кардиальный синдром X.

### STRESS ECHOCARDIOGRAPHY IN THE DIAGNOSIS OF CORONARY HEART DISEASE

*Androsyuk Natalya G.*, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel: (8512) 52-53-11, e-mail: vasilisa201012@yandex.ru.

*Kostina Ravilya R.*, Head of Department, Regional Cardiology Clinic, 133 Admirala Nakhimova St., Astrakhan, 414018, Russia, tel: (8512) 61-70-09, e-mail: guz\_okd@mail.ru.

*Popov Evgeniy A.*, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel: (8512) 52-53-11, e-mail: agmapro@mail.ru.

*Galtsev Sergey S.*, Chief Doctor, Regional Cardiology Clinic, 133 Admirala Nakhimova St., Astrakhan, 414018, Russia, tel: (8512) 61-70-09, e-mail: guz\_okd@mail.ru.



**Khilova Liliya N.**, Deputy Chief Doctor, Regional Cardiology Clinic, 133 Admirala Nakhimova St., Astrakhan, 414018, Russia, tel: (8512) 61-70-84, e-mail: guz\_okd@mail.ru.

We analyzed the importance of the criteria of transient myocardial ischemia in the diagnosis of coronary heart disease during stress echocardiographic examination with veloergometry in the case of 107 patients. The first group included 74 individuals with the syndrome of angina referred to clarify the diagnosis, the second one – 33 patients with coronary heart disease after having angiosurgical treatment in periods ranging from 6 months to 5 years. Clinical and electrocardiographic criteria of transient myocardial ischemia were not detected in the case of 106 patients (99,1 %). Positive result of stress-echocardiography, confirmed by stenosing coronary atherosclerosis during coronary angiography, allowed to diagnose the persistent stenocardia in 2 patients (6,1 %) of the 1<sup>st</sup> group. Refusal to perform stress-echocardiography replaced by veloergometry in patients with coronary heart disease, even without overt clinical symptoms may lead to an erroneous exclusion of angina in diagnosis, while questionable results of veloergometry may lead to an underestimation of the degree of myocardial ischemia. The diagnostic value of stress-echocardiography allowed considering this method as a viable alternative to veloergometry in the verification of latent coronary myocardial insufficiency in patients with stenosing coronary atherosclerosis. Negative result of stress-echocardiography in patients of the 2nd group indicates the absence of recurrent angina. According to the data of coronarography, in one patient (0,9 %) with the clinical picture of angina and unchanged coronary arteries the positive result of stress-echocardiography allowed to verify the diagnosis “cardiac syndrome X”. The safety of stress-echocardiography with veloergometry was confirmed by the absence of complications.

**Key words:** *coronary heart disease, stress-echocardiography, cardiac syndrome X.*

**Введение.** В настоящее время каждый шестнадцатый житель России страдает ишемической болезнью сердца (ИБС), что позволяет говорить об эпидемии данного заболевания в стране [9]. Инвалидизация и смертность лиц трудоспособного возраста от ИБС является важной социальной и экономической проблемой.

С момента введения в клиническую практику в 1959 г. «золотым стандартом» визуализации коронарного русла остается коронароангиография (КАГ). Целью ее проведения является оценка степени стенозов и определение метода хирургической реваскуляризации миокарда. В то же время КАГ не позволяет предсказать восстановление сниженной сократимости сердечной мышцы после реваскуляризации миокарда и верифицировать ИБС, не связанную со стенозами коронарных артерий [5, 14]. В связи с этим одним из диагностических этапов при ИБС для определения тактики ведения, в том числе и определения показаний к реваскуляризации, является функциональная оценка состояния сердечной мышцы.

Традиционно результат стресс-эхокардиографического исследования (стресс-ЭхоКГ) оценивают по трем критериям: клиническому, электрокардиографическому и эхокардиографическому. Клиническим критерием положительного теста пробы с физической нагрузкой является типичный приступ стенокардии [6, 12]. За ЭКГ-маркер преходящей ишемии миокарда при нагрузочной ЭКГ-пробе принимается депрессия сегмента ST на 2 мм и более. Однако частота ложноположительных результатов ЭКГ-критериев достигает 15 %, причем у женщин она выше, чем у мужчин [8]. В качестве эхокардиографического маркера кратковременной ишемии миокарда рассматривается появление или усиление нарушений региональной сократимости (НРС) миокарда левого желудочка (ЛЖ) после физической нагрузки как минимум в двух сегментах и определение локализации этих нарушений [11, 12, 22].

Согласно ишемическому каскаду нарушения глобальной и регионарной сократимости сердца при ишемии миокарда возникают раньше ЭКГ-изменений и приступа стенокардии. Различия кровотока, в особенности в субэндокардиальной и эпикардиальной перфузии, являются предвестниками ишемии, затем следуют метаболические изменения, нарушения локальной сократимости и только затем возникают изменения на ЭКГ, глобальная дисфункция ЛЖ и болевой синдром [21].

В настоящее время хирургические и эндоваскулярные методы лечения занимают лидирующие позиции в интервенционном лечении ИБС. Первоначально казалось, что проблема лечения ИБС решена. Ежедневно проводятся тысячи процедур по реваскуляризации миокарда с помощью чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) и операций коронарного шунтирования (КШ). Однако оказалось, что коронарная реваскуляризация не гарантирует радикального лечения ИБС. Возврат стенокардии после ЧКВ может быть обусловлен развитием рестеноза, позднего тромбоза стента, прогрессированием атеросклероза вследствие естественного течения заболевания и травмы проксимальных сегментов коронарных артерий (КА) эндоваскулярными инструментами. Возврат симптомов после КШ может быть связан с дегенеративными изменениями шунтов, прогрессированием атеросклероза,

различными техническими ошибками [2, 16, 19]. Большинство случаев рецидивов стенокардии приходится на срок от полугода до 1 года после ЧКВ [3].

В связи с широким распространением стентов с лекарственным покрытием частота возникновения рестеноза снизилась, однако тромбоз может развиваться как во время процедуры или непосредственно после имплантации стента, так и в последующем [2]. Острый тромбоз стента возникает в течение 24 ч от момента его имплантации, подострый – через 24 ч и в последующие 30 дней. Тромбоз внутри стента, возникший через 30 дней в течение 1 года, называют поздним тромбозом стента. Выделен также тромбоз стента, возникающий спустя 1 год после имплантации, – очень поздний тромбоз [15].

**Цель:** изучить ценность критериев транзиторной ишемии миокарда в диагностике ишемической болезни сердца при проведении стресс-эхокардиографического исследования с физической нагрузкой.

**Материалы и методы исследования.** Обследовано 107 пациентов в возрасте от 37 до 69 лет, разделенные на две группы.

В первую группу вошли 74 (69,2 %) больных, направленных на стресс-ЭхоКГ с синдромом стенокардии II–III функционального класса по Канадской классификации для уточнения диагноза (36 мужчин и 38 женщин). 73 (98,6 %) пациента не имели анамнестических указаний на перенесенный инфаркт миокарда (ИМ).

Вторая группа состояла из 33 (30,8 %) больных ИБС со стенозирующим атеросклерозом коронарных артерий (18 мужчин и 13 женщин) после проведенного им ангиохирургического лечения. Из них 18 (54,5 %) пациентов в прошлом перенесли инфаркт миокарда, 27 (81,8 %) лицам была выполнена баллонная ангиопластика со стентированием коронарных артерий. Комбинированное хирургическое лечение (шунтирование и стентирование коронарных артерий) получили 6 (18,2 %) больных. Стресс-ЭхоКГ проведено в срок от 6 месяцев до 5 лет с момента оперативного вмешательства. В исследование не были включены пациенты с явлениями застойной сердечной недостаточности кровообращения III–IV функциональными классами по NYHA.

Все пациенты принимали  $\beta$ -блокаторы, статины, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антиагрегационные препараты (аспиринсодержащие). Обязательным компонентом терапии после стентирования коронарных артерий являлся прием клопидогреля в течение 12 месяцев.

До нагрузочного теста у больных проводилось исследование глобальной и регионарной сократимости миокарда ЛЖ с записью в 4 стандартных позициях (изображения в длинной и короткой парастернальных позициях и четырех- и двухкамерной позициях).

Включенным в исследование пациентам были проведены непрерывные ступенчато возрастающие нагрузочные пробы с использованием велоэргометра (ВЭМ). Мощность начальной ступени составляла 25 Вт, прирост мощности – 25 Вт на каждой последующей ступени нагрузки, длительность ступени – 3 мин. Пробу прекращали по стандартным критериям прекращения нагрузки [6]. При проведении ВЭМ оценивали пороговую мощность физической нагрузки (ФН) и продолжительность ВЭМ-пробы (мин).

Запись и анализ частоты сердечных сокращений (ЧСС) и смещения сегмента ST в процессе нагрузки и в восстановительном периоде осуществляли в 12 стандартных отведениях ЭКГ с помощью аппаратно-программного комплекса «Валента» (Россия) и ВЭМ «Tunturi E60» (Финляндия). ЭхоКГ выполняли дважды: до ФН и сразу после прекращения нагрузки в течение 60–90 с. С помощью специальной программы (режим кинопетли) для выявления НРС миокарда сопоставляли изображения ЛЖ до и после нагрузки. При этом получены изображения четырех стандартных позиций ЛЖ для оценки регионарной сократимости миокарда после нагрузки. Запись и анализ ЭхоКГ изображений проводили с помощью диагностического сканера эхокардиоскопии «TOSHIBA ARTIDA Aplio», модель «SSH-880CV» (Япония).

Оценку показателей центральной гемодинамики осуществляли с определением конечного диастолического объема (КДО) и конечного систолического объема (КСО), фракции выброса (ФВ) [20]. При анализе регионарной сократимости ЛЖ применяли качественный или описательный метод и полуквантитативный метод оценки нарушения кинетики стенок ЛЖ по 4-балльной шкале в 16 анализируемых сегментах по N. Shiller [1].

При появлении или усилении нарушений региональной сократимости миокарда левого желудочка после физической нагрузки как минимум в двух сегментах стресс-ЭхоКГ тест расценивался как положительный даже при отсутствии клинических и электрокардиографических признаков преходящей ишемии миокарда [12]. При наличии НРС миокарда в рубцовой зоне, регистрируемых в покое у больных после перенесенного инфаркта миокарда, при отсутствии ухудшений сократимости ЛЖ

после нагрузки в данных сегментах тест расценивали как отрицательный.

Были выделены 4 варианта стресс-ЭхоКГ в зависимости от ответа миокарда на нагрузку: нормальный, ишемический, рубцовый, жизнеспособный [22]. При нормальном варианте стресс-ЭхоКГ нормокинетичные сегменты в покое оставались нормокинетичными или переходили во время теста в гиперкинез. При ишемическом ответе сократительная функция сегментов левого желудочка (ЛЖ) ухудшалась во время нагрузки от нормокинеза до гипокинеза, акинеза или дискинеза (как правило, для положительного теста необходимо развитие нарушений сократимости по меньшей мере в двух смежных сегментах и определение локализации этих нарушений).

При рубцовом варианте ответа стресс-ЭхоКГ сегменты, имеющие дисфункцию в покое, оставались без динамики на фоне нагрузки. При жизнеспособном варианте сегменты с дисфункцией в покое демонстрировали постоянное улучшение функции во время пробы, соответствуя оглушенному миокарду или улучшение функции на ранних этапах пробы с последующим ухудшением на пике нагрузки.

Безопасность стресс-теста была определяющей в каждом конкретном случае. К «малым» осложнениям стресс-ЭхоКГ относили короткие пароксизмы (менее 2 мин) наджелудочковой и желудочковой тахикардии. К «большим» осложнениям – развитие острого коронарного синдрома, фибрилляции желудочков [10].

КАГ выполнялась при положительном и сомнительном результатах стресс-ЭхоКГ с использованием трансрадиального или трансфemorального доступа по методике М. Р. Judkins [18].

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы SPSS 7,0. Нормальность распределения данных оценивали по методу Колмогорова-Смирнова. Для выявления различий между группами использовали непарный t-критерий Стьюдента при нормальном распределении, в отличном от нормального случае – непараметрический тест Манна-Уитни. Сравнение групп между собой осуществляли с помощью критерия Вилкоксона для парных измерений. Результаты представлены как  $M \pm m$ . Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

**Результаты исследования и их обсуждение.** При проведении непрерывно ступенчато возрастающей нагрузочной пробы с использованием ВЭМ клинический признак транзиторной ишемии миокарда – ангинозный приступ – у 106 (99,1 %) пациентов первой и второй групп выявлен не был. ЭКГ-критерий преходящей ишемии миокарда – диагностически значимое изменение сегмента ST – при выполнении пробы с физической нагрузкой у этих же пациентов не зарегистрирован.

У 5 (6,8 %) больных первой группы при проведении ВЭМ нагрузочная проба была расценена как сомнительная, у 1 (1,4 %) пациентки – как положительная (IA группа). В IB группу вошли 68 (91,8 %) лиц с отрицательной ВЭМ-пробой. Анамнестически инфаркт миокарда был выявлен лишь у 1 (1,5 %) пациента IB группы.

У 2 (33,3 %) лиц IA группы (с сомнительной нагрузочной пробой) на высоте ФН развились нарушения ритма в виде частой экстрасистолии по типу желудочковой бигеминии, парных желудочковых экстрасистол. У 3 (50 %) пациентов IA группы причинами прекращения ВЭМ явились развитие одышки и значительный подъем АД.

Пороговая мощность ФН составила  $81,7 \pm 7,7$  Вт, продолжительность ВЭМ-пробы –  $8,2 \pm 0,8$  мин. ЭхоКГ проводилась до и непосредственно после ВЭМ-пробы в течение 60–90 с.

ЭхоКГ-критерии преходящей ишемии миокарда (возникновение и усиление НРС как минимум в двух сегментах) выявлены лишь у 1 (16,6 %) пациентки IA группы с сомнительной ВЭМ-пробой в виде гипокинеза стенок ЛЖ. Зарегистрирован ишемический вариант стресс-ЭхоКГ. При проведении КАГ у данной больной был выявлен устной стеноз передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии до 75 %.

У 4 (66,6 %) пациентов IA группы с сомнительной ВЭМ-пробой, не сопровождавшейся ЭхоКГ-критериями транзиторной ишемии миокарда, по результатам коронарографии тоже был диагностирован атеросклероз коронарных артерий. Диагностически значимое стенозирование коронарных артерий выявлено только у 1 (16,6 %) пациента IA группы. Причиной прекращения физической нагрузки у него явились нарушения ритма в виде частой экстрасистолии по типу желудочковой бигеминии, парных желудочковых экстрасистол при отсутствии нарушений региональной сократимости миокарда по данным стресс-ЭхоКГ. В дальнейшем ему была проведена чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика со стентированием огибающей артерии в связи с субтотальным ее стенозированием.

Полученные данные согласуются со сведениями ряда авторов о том, что не все ступени «ишемического каскада» отчетливо проявляются в ходе субмаксимального теста. Например, нарушения

реполяризации на ЭКГ и боль как финальные этапы могут отсутствовать, а метод стресс-ЭхоКГ обладает большей чувствительностью в выявлении ишемии миокарда [4, 12, 13, 14, 17].

У 1 (16,6 %) пациентки IA группы с положительной ВЭМ-пробой (диагностически значимое снижение сегмента ST на 2 мм) и клинической картиной стенокардии стресс-ЭхоКГ тест был расценен как отрицательный, так как нарушения локальной сократимости миокарда на высоте нагрузки отсутствовали. Ангиографически венечные артерии были не изменены. Все это позволило верифицировать у данной пациентки так называемую «микроваскулярную стенокардию», более известную в России как «кардиальный синдром Х». Аналогичные результаты позволили ряду авторов предположить, что эхокардиографический метод наиболее адекватно отражает состояние лишь крупных и средних коронарных артерий [14].

У 68 (91,8 %) пациентов IB группы при проведении стресс-ЭхоКГ клинические и ЭКГ-критерии проходящей ишемии миокарда не выявлены. Основанием для прекращения ФН явилось достижение субмаксимальной ЧСС. Пороговая мощность ФН составила  $94,4 \pm 5,9$  Вт, продолжительность ВЭМ-пробы –  $9,9 \pm 0,5$  мин.

У пациентов IB группы выявлено достоверное снижение показателя КСО ( $34,1 \pm 1,3$  мл и  $26,1 \pm 0,6$  мл до и после физической нагрузки, соответственно,  $p < 0,05$ ) и увеличение значения ФВ ( $58,7 \pm 0,8$  % и  $65,5 \pm 0,8$  %,  $p < 0,05$ ).

ЭхоКГ-критерии положительного теста зарегистрированы лишь у 1 (1,5 %) пациентки IB группы в виде проходящего гипокинеза стенок ЛЖ после прекращения ФН. Показатели ЭхоКГ соответствовали ишемическому ответу миокарда ЛЖ. По результатам КАГ был диагностирован атеросклероз венечных артерий.

Несмотря на отрицательный тест стресс-эхокардиографического исследования 13 (19,1 %) пациентам IB группы была проведена КАГ, по результатам которой у 3 (23,1 %) больных был диагностирован гемодинамически незначимый стеноз коронарных артерий. Полученные результаты согласуются с фактами о том, что КАГ позволяет оценить лишь выраженность стенозирования коронарной артерии без оценки его функциональной значимости. Для определения функциональной значимости стеноза необходимо использование стресс-ЭхоКГ [8, 12, 22].

Пациентам второй группы стресс-ЭхоКГ было выполнено с целью диагностики поздних стенозов коронарных шунтов и стентов. Пороговая мощность ФН составила  $79,4 \pm 9,2$  Вт, продолжительность ВЭМ-пробы –  $9,2 \pm 1,3$  мин. По всем трем критериям проходящей ишемии миокарда в ответ на ФН проведенная проба стресс-ЭхоКГ расценена как отрицательная. ВЭМ-проба доведена до диагностического критерия по субмаксимальному ЧСС у всех пациентов. При проведении ступенчато возрастающей дозированной ФН пациенты не предъявляли жалоб, которые можно было бы расценить как ангинозный приступ. При этом изменения конечной части желудочкового комплекса QRST на ЭКГ в виде транзиторной депрессии сегмента ST от исходного уровня не выявлены.

На ЭхоКГ, выполненной до ФН, нарушения локальной сократимости миокарда в виде гипокинеза стенок ЛЖ отмечены были только у 3 (9,1 %) пациентов второй группы. У остальных пациентов этой группы регистрировали нормокинез миокарда ЛЖ. Ни у одного из исследуемых при проведении стресс-ЭхоКГ не выявлено признаков нарушений локальной сократимости ЛЖ. Стресс-ЭхоКГ был расценен как отрицательный. Изменения показателей центральной гемодинамики: КДО ( $94,8 \pm 7,3$  мл и  $83,1 \pm 10,9$  мл, до и после ФН, соответственно), КСО ( $39,7 \pm 3,5$  мл и  $34,7 \pm 3,3$  мл) и ФВ ( $58,1 \pm 0,98$  % и  $62,6 \pm 1,97$  %) были диагностически незначимыми ( $p > 0,05$ ). Пороговая мощность ФН составила  $79,1 \pm 12,2$  Вт.

У всех пациентов после реваскуляризации миокарда достигнуто стойкое клиническое и функциональное улучшение, что выражалось в полном исчезновении ангинозного синдрома и повышении толерантности к физической нагрузке.

Безопасность стресс-теста была оценена в каждом конкретном случае. В представленном исследовании при проведении стресс-ЭхоКГ с дозированной физической нагрузкой осложнения стресс-теста не выявлены. Полученные сведения согласуются с данными литературы в том, что при стресс-ЭхоКГ с ВЭМ «малые» осложнения, к которым относят короткие пароксизмы (менее 2 мин) наджелудочковой и желудочковой тахикардии, имеются крайне редко – в 1 % случаев, а «большие» осложнения – развитие острого коронарного синдрома, фибрилляции желудочков – не встречаются [10].

В настоящее время по-прежнему общепринятыми и доступными методами выявления транзиторной ишемии миокарда являются функциональные пробы с применением дозированных физических нагрузок под контролем ЭКГ [6, 7]. В то же время их информативность считается недостаточной, так как нагрузочные ЭКГ-тесты регистрируют лишь конечные этапы «ишемического каскада».

На практике далеко не все ступени «ишемического каскада» отчетливо проявляются в ходе субмаксимального теста нагрузочной пробы с использованием ВЭМ. Типичная ангинозная боль (клинический критерий преходящей ишемии миокарда) и диагностически значимые изменения сегмента ST ишемического характера (ЭКГ – маркер транзиторного нарушения перфузии миокарда) как финальные этапы могут отсутствовать [12, 14]. После внедрения в практику стресс-ЭхоКГ диагностическими признаками ишемии миокарда считается появление нарушений локальной сократимости в области с нормальной сократимостью в покое как минимум в двух сегментах [11, 12, 22].

Преимуществами пробы стресс-ЭхоКГ являются: неинвазивность исследования (кроме нагрузочных проб с лекарственными препаратами), низкая стоимость и безопасность, отсутствие ионизирующего облучения пациента и врача [6, 7, 22].

Кроме того, у пациентов с подозрением на ИБС нормальные результаты стресс-ЭхоКГ свидетельствуют о хорошем прогнозе и позволяют избежать проведения коронарной ангиографии [22].

В данном исследовании в группе пациентов, направленных на стресс-ЭхоКГ с нагрузочной ВЭМ-пробой, клинические и ЭКГ-маркеры преходящей ишемии миокарда отсутствовали у 106 (99,1 %) человек. В то же время у 2 (1,9 %) пациенток были выявлены стресс-ЭхоКГ-критерии ишемии миокарда в виде транзиторного ухудшения сократительной функции сегментов ЛЖ от нормокинеза до гипокинеза. Тест стресс-ЭхоКГ расценен как положительный. В обоих случаях ангиографически был верифицирован стенозирующий атеросклероз коронарных артерий. При этом только в одном случае были выявлены нарушения кинетики стенок ЛЖ при отсутствии каких-либо клинических жалоб и регистрации ишемических изменений при мониторинговании ЭКГ в процессе нагрузки. У второй же пациентки основанием для прекращения ФН послужила развившаяся гипертоническая реакция, диагностически значимых изменений ЭКГ при этом не было зафиксировано, но были выявлены нарушения региональной сократимости миокарда ЛЖ после нагрузки.

Положительные клинические и ЭКГ-критерии транзиторной ишемии миокарда были диагностированы лишь у 1 (0,9 %) пациентки. При проведении теста стресс-ЭхоКГ эхокардиографические критерии преходящей ишемии миокарда отсутствовали. Данная клиническая картина на фоне неизменных коронарных артерий по сведениям КАГ позволила верифицировать диагноз «Кардиальный синдром Х».

Таким образом, с одной стороны, отказ от проведения стресс-ЭхоКГ в пользу велоэргометрии у пациентов с ИБС даже без явных клинических симптомов может повлечь за собой ошибочное исключение диагноза стабильной стенокардии с последующей неэффективной тактикой реабилитационных мероприятий, а сомнительные результаты ВЭМ-пробы могут привести к недооценке степени ишемии миокарда. Диагностическая ценность стресс-ЭхоКГ позволила рассматривать данный метод в качестве альтернативы ВЭМ-пробы в верификации скрытой коронарной недостаточности миокарда у пациентов со стенозирующим атеросклерозом коронарных артерий.

С другой же стороны, исключение из плана диагностического обследования нагрузочных проб, позволяющих верифицировать ишемию миокарда (в представленном исследовании – велоэргометрии), у пациентов с неизменными венечными артериями по данным коронарографии может привести к исключению диагноза «Кардиальный синдром Х», недооценке симптомов стенокардии и отсутствию назначения адекватного медикаментозного лечения.

Полученный отрицательный результат стресс-ЭхоКГ у пациентов второй группы, направленных для диагностического исследования в интервале от 6 месяцев до 5 лет после проведенного им ангиохирургического лечения, свидетельствует об отсутствии рецидива стенокардии. А это позволяет исключить такие ее причины, как рестенозирование и тромбоз коронарных стентов, прогрессирование коронарного атеросклероза вследствие естественного течения заболевания и неполную реваскуляризацию миокарда.

В ходе исследования не зафиксировано развития осложнений стресс-эхокардиографического теста с физической нагрузкой, что подтверждается другими авторами [10]. Данные свидетельствуют о безопасности стресс-ЭхоКГ с использованием ВЭМ.

**Заключение.** Метод стресс-эхокардиографии с использованием велоэргометрии является преимущественным в диагностике транзиторной ишемии миокарда у пациентов со стенозирующим атеросклерозом коронарных артерий по сравнению с пробой с физической нагрузкой. Стресс-ЭхоКГ является информативным методом диагностики как стенозов аортокоронарных шунтов, так и имплантированных в коронарные артерии стентов, а также ранее неизменных коронарных артерий. У пациентов с клинической картиной стенокардии и неизменными венечными артериями по данным коронарографии положительная нагрузочная ЭКГ-проба (в данном исследовании – велоэргометрии) по-

зволяет верифицировать диагноз «Кардиальный синдром Х». Безопасность стресс-ЭхоКГ с велоэргометрией подтверждается отсутствием осложнений.

### Список литературы

1. Абдуллаев, Р. Я. Современная эхокардиография / Р. Я. Абдуллаев, Ю. С. Соболев, Н. Б. Шиллер, Э. Фостер, А. Аль-Камме, Р. Ф. Редберг, Р. Стайнбек. – Харьков : Фортуна-Пресс, 1998. – 248 с.
2. Акчурин, Р. С. Ангиографические характеристики инвазивных вмешательств / Р. С. Акчурин, А. А. Ширяев, Б. А. Руденко, В. П. Васильев, А. С. Коллегаев // Кардиологический вестник. – 2011. – Т. VI (XVIII), № 2. – С. 37–45.
3. Акчурин, Р. С. Коронарное шунтирование при рецидиве стенокардии после ангиопластики со стентированием коронарных артерий / Р. С. Акчурин, А. А. Ширяев, Д. М. Галютдинов, В. П. Васильев, Б. А. Руденко, А. С. Коллегаев, Д. И. Черкашин, А. В. Емельянов, Ю. В. Вдовенко // Кардиологический вестник. – 2013. – Т. VIII (XX), № 2. – С. 12–17.
4. Андреева, А. Е. Современный уровень анализа локальной функции миокарда при выполнении стресс-эхокардиографии : тканевые доплеровские методики и двумерный режим тканевого следа / А. Е. Андреева, Л. Л. Берштейн, В. И. Новиков, Ю. Н. Гришкин // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2010. – № 3. – С. 88–100.
5. Аншелес, А. А. Сопоставление результатов нагрузочных проб, данных однофотонной эмиссионной компьютерной томографии миокарда и коронарографии у больных ишемической болезнью сердца / А. А. Аншелес, Д. Н. Шульгин, В. В. Соломяный, В. Б. Сергиенко // Кардиологический вестник. – 2012. – Т. VII (XIX), № 2. – С. 10–16.
6. Аронов, Д. М. Функциональные пробы в кардиологии / Д. А. Аронов, В. П. Лупанов. – М. : МЕД-пресс-информ, 2007. – 328 с.
7. Бартош-Зеленая, С. Ю. Современные возможности диагностики ишемической болезни сердца / С. Ю. Бартош-Зеленая, О. А. Гусева // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2014. – Т. 46, № 2. – С. 223–232.
8. Елканова, М. М. Диагностика ишемии миокарда после коронарного стентирования / М. М. Елканова, В. В. Лопухова, М. А. Саидова, Ю. А. Карпов // Кардиологический вестник. – 2012. – Т. VII (XIX), № 2. – С. 69–73.
9. Заболеваемость населения России в 2006 году : статистические материалы. Ч. II. – М. : Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации, 2007. – 170 с.
10. Михеев, Н. Н. Осложнения стресс-эхокардиографии / Н. Н. Михеев // Общая реаниматология. – 2007. – Т. III, № 4. – С. 88–92.
11. Михеев, Н. Н. Стресс-эхокардиография в диагностике поздних аортокоронарных шунтов / Н. Н. Михеев // Радиология – практика. – 2012. – № 2. – С. 24–31.
12. Прокудина, М. Н. Критерии диагностики преходящей ишемии миокарда у больных ИБС при проведении стресс-эхокардиографии с физической нагрузкой / М. Н. Прокудина, А. В. Загатина, Н. Т. Журавская, Б. А. Татарский // Вестник аритмологии. – 2004. – № 38. – С. 29–34.
13. Терешина, О. В. Сравнительный анализ и диагностическая значимость различных методов стресс-Эхо-кардиографии в выявлении значимых поражений коронарного русла / О. В. Терешина, О. А. Молянова, Е. А. Суркова, Е. В. Усенко, В. В. Сухоруков // Российский электронный журнал лучевой диагностики. – 2012. – Т. 2, № 2 (Приложение). – С. 569–570.
14. Шуленин, С. Н. Ишемия миокарда : клинико-инструментальные ассоциации / С. Н. Шуленин, А. Н. Куликов, Р. И. Литвиненко, Т. С. Свеклина, М. Б. Нагорный, А. Л. Бобров // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2014. – Т. 45, № 1. – С. 13–18.
15. Bavry, A. A. Late thrombosis of drug-eluting stents : a metanalysis of randomized clinical trials / A. A. Bavry, D. J. Kumbhani, T. J. Helton, P. P. Borek, G. R. Mood, D. L. Bhatt // Am. J. Med. – 2006. – Vol. 119, № 12. – P. 1056–1061.
16. Chakravarty, T. Predictive accuracy of SYNTAX score for predicting long-term outcomes of unprotected left main coronary artery revascularization / T. Chakravarty, M. N. Buch, H. Naik, A. J. White, N. Doctor, J. Schapira, J. M. Mirocha, G. Fontana, J. S. Forrester, R. Makkar // Am. J. Cardiol. – 2011. – Vol. 107, № 3. – P. 360–366.
17. Jayasinghe, R. Non-invasive investigation of chronic stable angina-a practical overview for medical practitioners / R. Jayasinghe, S. Weerasooriya, N. Kapadia // Med. J. Malaysia. – 2012. – Vol. 67, № 2. – P. 236–239.
18. Judkins M. P. Selective coronary arteriography. A percutaneous transfemoral technique / M. P. Judkins // Radiology. – 1967. – Vol. 89. – P. 815–824.
19. Kaehler, J. 13-year follow-up of the German angioplasty bypass surgery investigation / J. Kaehler, R. Koester, W. Billmann, C. Schroeder, H. J. Rupprecht, T. Ischinger, R. Jahns, A. Vogt, M. Lampen, R. Hoffmann, R. Riessen, J. Berger, T. Meinertz, C. W. Hamm // Eur. Heart J. – 2005. – Vol. 26, № 20. – P. 2148–2153.
20. Lang, R. M. Recommendations for chamber quantification / R. M. Lang, M. Bierig, R. B. Devereux, F. A. Flachskampf, E. Foster, P. A. Pellikka, M. H. Picard, M. J. Roman, J. Seward, J. Shanewise, S. Solomon, K. T. Spencer, M. St. John Sutton, W. Stewart // Eur. J. Echocardiogr. – 2006. – Vol. 7, № 2. – P. 79–108.

21. Picano, E. Dipyridamole-echocardiography test : historical background and physiologic basis / E. Picano // Eur. Heart J. – 1989. – Vol. 10, № 4. – P. 365–376.
22. Sicari, R. Stress echocardiography expert consensus statement : European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC) / R. Sicari, P. Nihoyannopoulos, A. Evangelista, J. Kasprzak, P. Lancellotti, D. Poldermans, J. U. Voigt, J. L. Zamorano // Eur. J. Echocardiogr. – 2008. – Vol. 9, № 4. – P. 415–437.

### References

1. Abdullayev R. Ya., Sobol Yu. S., Schiller N. B., Foster E., Al-Kamme A., Redberg R. F., Stainback R. Sovremennaya ekhokardiografiya [Advanced echocardiography]. Kharkiv, Fortune-Press, 1998, 248 p.
2. Akchurin R. S., Shiryaev A. A., Rudenko B. A., Vasilev V. P., Kolegaev A. S. Angiograficheskie kharakteristiki invazivnykh vmeshatel'stv [The angiographic patterns of the invasive interventions]. Kardiologicheskiy vestnik [Bulletin of Cardiology], 2011, vol. VI (XVIII), no. 2, pp. 37–45.
3. Akchurin R. S., Shiryaev A. A., Galyautdinov D. M., Vasilev V. P., Rudenko B. A., Kolegaev A. S., Cherkashin D. I., Emelianov A. V., Vdovenko Yu. V. Koronarnoe shuntirovanie pri retsidive stenokardii posle angioplastiki so stentirovaniem koronarnykh arteriy [Coronary artery bypass grafting for patients with recurrence angina after angioplasty and coronary stenting]. Kardiologicheskiy vestnik [Bulletin of Cardiology], 2013, vol. VIII (XX), no. 2, pp. 12–17.
4. Andreeva A. E., Berstein L. L., Novikov V. I., Grishkin Yu. N. Sovremennyy uroven' analiza lokal'noy funktsii miokarda pri vypolnenii stress-ekhokardiografii: tkanevye dopplerovskie metodiki i dvumernyy rezhim tkanevogo sleda [Myocardium local function modern level analysis at stress echocardiography: tissue doppler techniques and a two-dimensional speckle tracking]. Ul'trazvukovaya i funktsional'naya diagnostika [Ultrasound and functional diagnostics], 2010, no. 2, pp. 88–100.
5. Ansheles A. A., Shulgin D. N., Solomyany V. V., Sergienko V. B. Sopostavlenie rezul'tatov nagruzochnykh prob, dannykh odnofotonnoy emissionnoy komp'yuternoy tomografii miokarda i koronarografii u bol'nykh ishemicheskoy bolezn'yu serdtsa [Comparison of stress-tests, single-photon emission computed tomography of the myocardium and coronarography results in IHD patients]. Kardiologicheskiy vestnik [Bulletin of Cardiology], 2012, vol. VII (XIX), no. 2, pp. 10–16.
6. Aronov D. A., Lupanov V. P. Funktsional'nye proby v kardiologii [Functional probes in cardiology]. Moscow, Medpress-inform, 2007, 328 p.
7. Bartosh-Zelenaya S. Yu., Guseva O. A. Sovremennye vozmozhnosti diagnostiki ishemicheskoy bolezn'i serdtsa [Modern possibilities of diagnostics of coronary artery disease]. Vestnik Rossiyskoy voenno-meditsinskoy akademii [Bulletin of Russian military-medical academy], 2014, vol. 46, no. 2, pp. 223–232.
8. Elkanova M. M., Lopukhova V. V., Saidova M. A., Karpov Yu. A. Diagnostika ishemii miokarda posle koronarnogo stentirovaniya [Diagnosis of myocardial ischemia after coronary stenting]. Kardiologicheskiy vestnik [Bulletin of Cardiology], 2012, vol. VII (XIX), no. 2, pp. 69–73.
9. Zabolevaemost' naseleniya Rossii v 2006 godu. Statisticheskie materialy [Morbidity of Russian population in 2006. Statistical materials]. p. II. Moscow, Ministry of health and social development of the Russian Federation, 2007, 170 p.
10. Mikheyev N. N. Oslozhneniya stress-ekhokardiografii [Complications Due to Stress Echocardiography]. Obshchaya reanimatologiya [General reanimatology], 2007, vol. III, no. 4, pp. 88–92.
11. Mikheev N. N. Stress-ekhokardiografiya v diagnostike pozdnykh aortokoronarnykh shuntov [Stress-echocardiography in diagnosis of late aortocoronary shunts]. Radiologiya – praktika [Radiology – practice], 2012, no. 2, pp. 24–31.
12. Prokudina M. N., Zagatina A. V., Zhuravskaya N. T., Tatarskii B. A. Kriterii diagnostiki prekhodyashchey ishemii miokarda u bol'nykh IBS pri provedenii stress-ekhokardiografii s fizicheskoy nagruzkoy [Diagnostic criteria of transient myocardial ischemia in patients with coronary artery disease based on the data of exercise stress-echocardiographic test]. Vestnik aritmologii [Journal of arrhythmology], 2004, no. 38, pp. 29–34.
13. Tereshina O. V., Molyanova O. A., Surkova E. A., Usenko E. V., Sukhorukov V. V. Sravnitel'nyy analiz i diagnosticheskaya znachimost' razlichnykh metodov stress-Ekho-kardiografii v vyyavlenii znachimykh porazheniy koronarnogo rusla [Comparative analysis and diagnostic significance of different methods of stress-echocardiography to detect significant lesions of coronary channel]. Rossiyskiy Elektronnyy Zhurnal Luchevoy Diagnostiki [Russian Electronic Journal of Radiology (REJR)], 2012, vol. 2, no. 2, pp. 569–570.
14. Shulenin S. N., Kulikov A. N., Litvinenko R. I., Sveklina T. S., Nagornyy M. B., Bobrov A. L. Ishemiya miokarda: kliniko-instrumental'nye assotsiatsii [Myocardial ischemia: clinical and instrumental association]. Vestnik Rossiyskoy voenno-meditsinskoy akademii [Bulletin of Russian military-medical academy], 2014, vol. 45, no. 1, pp. 13–18.
15. Bavry A. A., Kumbhani D. J., Helton T. J., Borek P. P., Mood G. R., Bhatt D. L. Late thrombosis of drug-eluting stents: a meta-analysis of randomized clinical trials. Am. J. Med., 2006, vol. 119, no. 12, pp. 1056–1061.
16. Chakravarty T., Buch M. H., Naik H., White A. J., Doctor N., Schapira J., Mirocha J. M., Fontana G., Forrester J. S., Makkar R. Predictive accuracy of SYNTAX score for predicting long-term outcomes of unprotected left main coronary artery revascularization. Am. J. Cardiol., 2011, vol. 107, no. 3, pp. 360–366.

17. Jayasinghe R. Jayasinghe R., Weerasooriya S., Kapadia N. Non-invasive investigation of chronic stable angina-a practical overview for medical practitioners. Med. j. Malaysia, 2012, vol. 67, no. 2, pp. 236–239.
18. Judkins M. P. Selective coronary arteriography. A percutaneous transfemoral technique. Radiology, 1967, vol. 89, pp. 815–824.
19. Kaehler, J., Koester R., Billmann W., Schroeder C., Rupprecht H. J., Ischinger T., Jahns R., Vogt A., Lampen M., Hoffmann R., Riessen R., Berger J., Meinertz T., Hamm C. W. 13-year follow-up of the German angioplasty bypass surgery investigation. Eur. Heart J., 2005, vol. 26, no. 20, pp. 2148–2153
20. Lang R. M., Bierig M., Devereux R. B., Flachskampf F. A., Foster E., Pellikka P. A., Picard M. H., Roman M. J., Seward J., Shanewise J., Solomon S., Spencer K. T., St John Sutton M., Stewart W. Recommendations for chamber quantification. Eur. J. Echocardiography, 2006, vol. 7, no. 2, pp. 79–108
21. Picano E. Dipyridamole-echocardiography test: historical background and physiologic basis. Eur. Heart J., 1989, vol. 10, no. 4, pp. 365–376.
22. Sicari R., Nihoyannopoulos P., Evangelista A., Kasprzak J., Lancellotti P., Poldermans D., Voigt J. U., Zamorano J. L. Stress echocardiography expert consensus statement: European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC). Eur. J. Echocardiogr., 2008, vol. 9, no. 4, pp. 415–437.

УДК 616.36-002-022.6-092-036.2

Клиническая медицина

© Х.М. Галимзянов, А.А. Алиева, 2015

**МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ИММУНОКОМПЕТЕНТНЫХ КЛЕТОК  
У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ С  
ПРИ ЕСТЕСТВЕННОМ ТЕЧЕНИИ  
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЭЛАСТОГРАФИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК ПЕЧЕНИ**

*Галимзянов Халил Мингалиевич*, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней, ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: [agma@astranet.ru](mailto:agma@astranet.ru).

*Алиева Алтынай Асылбековна*, ассистент кафедры инфекционных болезней, ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-917-098-55-61, e-mail: [altynai\\_aibolit@mail.ru](mailto:altynai_aibolit@mail.ru).

Представлен сравнительный анализ цитохимической активности дегидрогеназ в нейтрофилах и моноцитах крови у больных хроническим вирусным гепатитом С (ХВГС) с разными значениями эластографии печени в группе с «1» и «не 1» генотипами, а также в группе с высокой и низкой вирусной нагрузкой. Так, у больных ХВГС при «1» генотипе независимо от степени фиброза определяется угнетение метаболической активности фагоцитов крови, более выраженное при значительном фиброзе печени, а в группе с «не 1» генотипом обнаруживается незначительное нарастание активности дегидрогеназ. Анализ ферментативной активности фагоцитов крови у больных ХВГС с разными значениями эластографии печени в группе с высокой и низкой вирусной нагрузкой показал, что у больных ХВГС с F0 при низкой вирусной нагрузке активность дегидрогеназ определяется на уровне нормы в нейтрофилах и в моноцитах – незначительное увеличение активности СДГ и ЛДГ в 1,2 раза, а при высокой вирусной нагрузке происходит снижение активности ЛДГ в 1,2 раза в нейтрофилах крови и в 1,3 раза – в моноцитах (угнетение анаэробного гликолиза). У больных ХВГС с фиброзом печени F1–F4 при высокой вирусной нагрузке наблюдается падение метаболической активности в обоих типах иммунокомпетентных клеток, а при низкой вирусной нагрузке – нарастание активности дегидрогеназ.

**Ключевые слова:** хронический гепатит С, генотип вируса, вирусная нагрузка, эластография печени, цитохимическое исследование, нейтрофилы и моноциты крови.

**METABOLIC ACTIVITY OF IMMUNOCOMPETENT CELLS  
IN PATIENTS WITH CHRONIC VIRAL HEPATITIS C  
IN THE NATURAL COURSE  
DEPENDING ON THE ELASTOGRAPHIC CHARACTERISTICS OF LIVER**



**Galimzyanov Khalil M.**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel: (8512 ) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.

**Alieva Altynay A.**, Assistant, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel: 8-917-098-55-61, e-mail: altynai\_aibolit@mail.ru.

The article presents a comparative analysis of cytochemical activity of dehydrogenases in blood neutrophils and monocytes in patients with chronic hepatitis C virus (HCV) with different values of liver elastography in the group with «1» and «not 1» genotypes, as well as in the group with a high and low viral load. Thus, in patients with chronic hepatitis C «1» genotype, regardless of the degree of fibrosis, inhibition of the metabolic activity of blood phagocytes is determined, which is more marked at a significant liver fibrosis. In the group with «not 1» genotype there is a slight increase in the activity of dehydrogenases.

Analysis of the enzymatic activity of blood phagocytes in patients with chronic hepatitis C with different values of liver elastography in the group with a high and low viral load showed that in patients with chronic hepatitis C F0 at a low viral load dehydrogenase activity is at the standard level in neutrophils and monocytes – a slight 1,2 times increase in SDH and LDH activity, and at a high viral load there is a decrease of LDH activity: 1,2 times in blood neutrophils and 1,3 times in monocytes (inhibition of anaerobic glycolysis). Patients with chronic HCV and liver fibrosis F1–F4 demonstrate a decrease of metabolic activity in both types of immunocompetent cells at a high viral load, and an increase in the activity of dehydrogenases at a low viral load.

**Key words:** *chronic hepatitis C, virus genotype, viral load, liver elastography, cytochemical study, blood neutrophils and monocytes.*

**Введение.** Вирусный гепатит С в настоящее время во всем мире является основной причиной хронических заболеваний печени вирусной этиологии и представляет собой серьезную социальную и медико-биологическую проблему для человечества. В России на фоне снижения показателя заболеваемости острым гепатитом С значительно увеличилось число больных хронической формой. Из регистрируемых сегодня в Российской Федерации больных хроническими вирусными гепатитами две трети составляют лица с хроническим гепатитом С [4, 13, 18, 23, 26, 28, 29, 30].

Главной опасностью хронического гепатита С является склонность к бессимптомному течению (50–80 %) с последующим развитием у 10–20 % больных в сроки от 15 до 20 лет с момента инфицирования – цирроза печени [3, 8, 9, 14, 17]. Изучение скорости развития фиброза при гепатите С составляет главный интерес гепатологов. По данным Т. Roynard (1997), выделяются 3 варианта прогрессии фиброза печени: быстрый (10 и менее лет), средний (около 30 лет) и медленный (более 50 лет). Полученные автором результаты свидетельствуют о том, что у нелеченых пациентов от момента инфицирования до развития цирроза печени среднее количество лет жизни равно 30, при этом у 33 % больных ожидаемое время развития цирроза печени составляет менее 20 лет, а у 31 % обследуемых можно ожидать развитие цирроза печени через 50 и более лет. Три варианта прогрессии фиброза печени подтверждены на группе пациентов с известной длительностью инфицирования ( $n = 1157$ ), с использованием парных биопсий печени с разными по времени интервалами [28].

Однако большинство исследователей приводят данные о том, что темп развития фиброза не является постоянной величиной. Считается, что основными факторами прогрессии фиброза являются: возраст на момент инфицирования, злоупотребление алкоголем (50–80 г и более в пересчете на чистый этиловый спирт в сутки) в течение нескольких лет, мужской пол. Роль других факторов – способ (например, гемотрансфузии) и длительность инфицирования, генотип вируса, вирусная нагрузка, гемосидероз печени и другие – активно обсуждается в научной литературе [19, 22, 24, 25, 27, 31].

Высокоинформативным и относительно доступным методом изучения функциональной активности клеток является цитохимический анализ. В литературе имеются работы, посвященные цитохимическим исследованиям в нейтрофилах и моноцитах при различных инфекционных заболеваниях [1, 2, 5, 6, 7, 10, 11, 12], однако изучению цитохимической активности нейтрофилов и моноцитов при ХВГС уделяется гораздо меньше внимания. Между тем, эти клетки играют огромную роль в неспецифическом иммунитете организма. Комплексное исследование нейтрофилов и моноцитов крови в зависимости от эластографических характеристик печени дает возможность получить новую информацию о патогенетических закономерностях цитохимической активности иммунокомпетентных клеток у больных ХВГС [15, 20, 21].

**Цель:** оценить характер изменений метаболической активности нейтрофилов и моноцитов крови у больных хроническим вирусным гепатитом С в зависимости от эластографических характеристик печени при естественном течении.

**Материалы и методы исследования.** В условиях ГБУЗ «Областная инфекционная клиническая больница имени А.М. Ничоги» (ГБУЗ «ОИКБ им. А.М. Ничоги») г. Астрахани в 2009–2012 гг. проведено цитохимическое исследование крови у 140 больных хроническим вирусным гепатитом С (ХВГС). Среди обследованных больных мужчин было 60,71 % (85 человек), женщин – 39,29 % (55 человек). Возраст больных варьировал от 18 до 54 лет. В качестве контрольной группы обследовано 82 донора, из них 57 (69,1 %) мужчин и 25 (30,49 %) женщин.

Всем пациентам проводили транзиентную фиброэластометрию на аппарате «FibroScan FS-502» (Echosens, Франция). Для оценки активности процесса в печени применялся индекс фиброза в соответствии со стандартизированной системой Metavir (1994): F0 – отсутствие фиброза, F1 – слабый (портальный фиброз), F2 – умеренный (с порто-портальными септами), F3 – тяжелый (с порто-центрными септами), F4 – цирроз (табл. 1).

Таблица 1

**Зависимость показателей фиброэластометрии и степени фиброза**

Степень фиброза по Metavir	Среднее значение эластичности (кПа)
F0	≤5,8
F1	5,9–7,2
F2	7,3–9,5
F3	9,6–12,5
F4	>12,5

Цитохимические исследования дают возможность изучить особенности функционирования клеток, в частности, оценить активность окислительно-восстановительных ферментов. В нейтрофилах и моноцитах определяли активность окислительно-восстановительных ферментов: сукцинатдегидрогеназы (СДГ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФДГ) по методу Р.П. Нарциссова (1970). Нейтрофилы определяли в мазке из цельной крови. Моноциты получали методом И.С. Фрейдлин [16].

Полученные в ходе исследования данные обрабатывали методами параметрической статистики с помощью программы Microsoft Excel, используя критерий Стьюдента (t). Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

**Результаты исследования и их обсуждение.** Транзиентная фиброэластометрия печени проведена 140 больным с ХВГС. Как видно из таблицы 2, у больных ХВГС с F0 активность ферментов в фагоцитах крови определяется на уровне контрольных цифр. У пациентов F1 по шкале Metavir наблюдается незначительное увеличение активности СДГ в 1,3 раза ( $19,93 \pm 1,18$  у.е.) и ЛДГ в 1,4 раза ( $27,43 \pm 1,31$  у.е.) в нейтрофилах крови, а в моноцитах – усиление активности дегидрогеназ в 1,4 раза (СДГ =  $28,03 \pm 1,24$  у.е., ЛДГ =  $20,1 \pm 0,99$  у.е., Г-6-ФДГ =  $21,35 \pm 1,45$  у.е.). У больных ХВГС с F2 активность СДГ и ЛДГ соответствуют контрольным цифрам, активность Г-6-ФДГ снижается в 1,5 раза в обоих типах иммунокомпетентных клеток ( $23,25 \pm 2,48$  у.е. в нейтрофилах и  $10,58 \pm 1,15$  у.е. – в моноцитах). У пациентов с фиброзом печени F3 регистрируется уменьшение активности Г-6-ФДГ в 1,3 раза в нейтрофилах крови ( $26,85 \pm 6,52$  у.е.), в моноцитах активность дегидрогеназ незначительно снижена. У обследуемых с фиброзом F4 отмечается резкое угнетение активности всего ферментного спектра нейтрофилов (СДГ – в 4,3 раза, ЛДГ – в 5,8 раза, Г-6-ФДГ – в 6,4 раза) и моноцитов крови (ЛДГ, Г-6-ФДГ – в 6 раз; СДГ – в 2,5 раза).

Таблица 2

**Показатели дегидрогеназной активности нейтрофилов и моноцитов крови у больных ХВГС при естественном течении в зависимости от эластографических характеристик печени**

Показатель	Норма	F0 (n = 16)	F1 (n = 40)	F2 (n = 69)	F3 (n = 13)	F4 (n = 2)
Нейтрофилы	СДГ	$15,04 \pm 0,02$	$15,63 \pm 0,60^*$	$19,93 \pm 1,18$	$13,29 \pm 1,10$	$14,38 \pm 3,17^*$
	ЛДГ	$20,17 \pm 0,02$	$21,19 \pm 0,84^*$	$27,43 \pm 1,31$	$17,99 \pm 1,51^*$	$18,54 \pm 4,28$
	Г-6-ФДГ	$35,30 \pm 0,03$	$32,75 \pm 1,94^*$	$38,98 \pm 2,24^*$	$23,25 \pm 2,48$	$26,85 \pm 6,52^*$
Моноциты	СДГ	$20,04 \pm 0,02$	$22,63 \pm 1,16$	$28,03 \pm 1,24$	$19,54 \pm 1,14$	$18,31 \pm 3,81$
	ЛДГ	$15,13 \pm 0,02$	$17,63 \pm 0,97$	$20,10 \pm 0,99^*$	$15,06 \pm 0,78$	$14,69 \pm 3,40^*$
	Г-6-ФДГ	$15,60 \pm 0,03$	$14,69 \pm 1,06^*$	$21,35 \pm 1,45$	$10,58 \pm 1,15^*$	$13,38 \pm 3,10$

Примечание: \* – уровень значимости различий при сравнении с нормой ( $p < 0,05$ )

Интересной является оценка различий ферментативной активности нейтрофилов и моноцитов

крови у пациентов шести подгрупп, а именно: с F0 + «1» генотип, F0 + «не 1» генотип; с F1–F2 + «1» генотип, F1–F2 + «не 1» генотип; с F3–F4 + «1» генотип, F3–F4 + «не 1» генотип (табл. 3).

Таблица 3

**Сравнение дегидрогеназной активности нейтрофилов и моноцитов крови у больных ХВГС при естественном течении с разными значениями эластографии печени в группе с «1» и «не 1» генотипами**

Показатель	Норма	Генотип «1»			Генотип «не 1»			
		F0 (n = 6)	F1–F2 (n = 74)	F3–F4 (n = 9)	F0 (n = 10)	F1–F2 (n = 35)	F3 (n = 6)	
Нейтро- филы	СДГ	15,04±0,02	12,83±0,48*	10,81±0,76	4,11±0,35*	17,3±0,26***	26,11±0,53***	26,17±0,79
	ЛДГ	20,17±0,02	17,50±0,99	15,88±1,21	4,67±0,33	23,5±0,34*	3,23±0,65****	34,33±1,71****
	Г-6-ФДГ	35,30±0,03	23,67±1,54*	18,8±1,78*	5,89±0,26	38,5±0,63**	50,63±1,2	51,17±1,35
Моно- циты	СДГ	20,04±0,02	17,17±0,87*	17,59±0,86	6,78±0,4*	26,1±0,41	33,34±0,55***	32,33±1,67
	ЛДГ	15,13±0,02	13,10±0,37	13,47±0,63*	3,56±0,3	20,7±0,43***	24,17±0,44	27,33±0,84****
	Г-6-ФДГ	15,60±0,03	9,67±0,67	8,68±0,87	3,11±0,26*	17,7±0,37	26,91±0,60****	25,17±0,95*

Примечание: \* – уровень значимости различий при сравнении с нормой ( $p < 0,05$ ); \*\* – при сравнении с F0 при «1» генотипе ( $p < 0,05$ ); \*\*\* – при сравнении с F1–F2 при «1» генотипе ( $p < 0,05$ ); \*\*\*\* – при сравнении с F3–F4 при «1» генотипе ( $p < 0,05$ )

В нейтрофилах крови у больных ХВГС с F0 при «1» генотипе наблюдается незначительное угнетение дегидрогеназ (СДГ = 12,83 ± 0,48 у.е., ЛДГ = 17,5 ± 0,99 у.е., Г-6-ФДГ = 23,67 ± 1,54 у.е.). У той же группы, но с «не 1» генотипом регистрируется увеличение активности СДГ и ЛДГ в 1,2 раза (СДГ = 17,3 ± 0,26 у.е., ЛДГ = 23,5 ± 0,34 у.е.). У больных ХВГС с F1–F2 по шкале Metavir при «1» генотипе отмечается угнетение всех дегидрогеназ в нейтрофилах крови. Более выраженное понижение наблюдалось в Г-6-ФДГ в 1,9 раз (18,8 ± 1,78 у.е.), активность остальных метаболических ферментов снижалась в 1,4 раза (СДГ = 10,81 ± 0,76 у.е., ЛДГ = 15,88 ± 1,21 у.е.). У данной группы с «не 1» генотипом определялось нарастание метаболических ферментов в 1,6 раза (СДГ = 26,11 ± 0,53 у.е., ЛДГ = 33,23 ± 0,65 у.е., Г-6-ФДГ = 50,63 ± 1,2 у.е.). У больных ХВГС с фиброзом F3–F4 при «1» генотипе регистрировалось резкое падение активности метаболических ферментов: СДГ – в 3,7 раза (4,11 ± 0,35 у.е.), ЛДГ – в 4,3 раза (4,67 ± 0,33 у.е.), Г-6-ФДГ – в 6 раз (5,89 ± 0,26 у.е.). У больных ХВГС с F3 при «не 1» генотипе определялось повышение активности СДГ (26,17 ± 0,79 у.е.) и ЛДГ (34,33 ± 1,71 у.е.) – в 1,7 раза, Г-6-ФДГ (51,17 ± 1,35 у.е.) – в 1,4 раза.

В моноцитах крови у больных ХВГС с F0 при «1» генотипе определяется снижение активности СДГ и ЛДГ в 1,2 раза, Г-6-ФДГ – в 1,6 раза (СДГ = 17,17 ± 0,87 у.е., ЛДГ = 13,1 ± 0,37 у.е., Г-6-ФДГ = 9,67 ± 0,67 у.е.), а при «не 1» генотипе нарастает активность СДГ, ЛДГ в 1,3 раза (СДГ = 26,1±0,41 у.е., ЛДГ = 20,7 ± 0,43 у.е.). У обследуемых с F1–F2 по шкале Metavir с «1» генотипом наблюдается уменьшение активности Г-6-ФДГ в 1,8 раза (8,68 ± 0,87 у.е.). У данной группы с «не 1» генотипом отмечается повышение активности дегидрогеназ в 1,6 раза (СДГ = 33,34 ± 0,55 у.е., ЛДГ = 24,17 ± 0,44 у.е., Г-6-ФДГ = 26,91 ± 0,6 у.е.). В группе больных ХВГС с фиброзом печени F3–F4 с «1» генотипом отмечается падение активности всех исследуемых дегидрогеназ: СДГ – в 3 раза (6,78 ± 0,4 у.е.), ЛДГ – в 4,3 раза (3,56 ± 0,3 у.е.), Г-6-ФДГ – в 5 раз (3,11 ± 0,26 у.е.). У больных ХВГС с фиброзом печени F3 при «не 1» генотипе определяется нарастание активности СДГ и Г-6-ФДГ в 1,6 раза (СДГ = 32,33 ± 1,67 у.е., Г-6-ФДГ = 25,17 ± 0,95 у.е.), ЛДГ – в 1,8 раза (27,33 ± 0,84 у.е.).

Анализ ферментативной активности фагоцитов крови у больных ХВГС с разными значениями эластографии печени в группе с высокой и низкой вирусной нагрузкой представлены в таблице 4.

Таблица 4

**Сравнение дегидрогеназной активности нейтрофилов и моноцитов крови у больных ХВГС при естественном течении с разными значениями эластографии печени в группе с высокой и низкой вирусной нагрузкой**

Показатель	Норма	Высокая ВН			Низкая ВН			
		F0 (n = 3)	F1–F2 (n = 61)	F3–F4 (n = 13)	F0 (n = 13)	F1–F2 (n = 48)	F3 (n = 2)	
Нейтро- филы	СДГ	15,04±0,02	13,67±2,19*	10,38±1,13	10,69±2,87	16,08±0,54***	22,50±0,41*	27,5±0,5
	ЛДГ	20,17±0,02	17,33±2,85	13,66±1,35*	13,08±3,66*	22,08±0,65	31,19±0,47****	39,00±1,003
	Г-6-ФДГ	35,30±0,03	32,01±3,50*	16,93±2,42*	19,30±5,82	32,92±2,29**	44,38±0,73	54,5±0,5****
Моно- циты	СДГ	20,04±0,02	18,33±3,80*	16,19±1,03*	13,92±3,11	23,62±1,03***	30,77±0,56	37,00±2,01
	ЛДГ	15,13±0,02	14,67±2,19	12,38±0,73	10,77±3,14*	18,30±1,03	22,67±0,35****	28,00±1,003
	Г-6-ФДГ	15,60±0,03	12,05±3,50	7,70±1,17*	9,60±2,83	15,31±1,03*	23,21±0,67	27,00±2,01

Примечание: \* – уровень значимости различий при сравнении с нормой ( $p < 0,05$ ); \*\* – при сравнении с F0 при высокой ВН ( $p < 0,05$ ); \*\*\* – при сравнении с F1–F2 при высокой ВН ( $p < 0,05$ ); \*\*\*\* – при сравнении с F3–F4 при высокой ВН ( $p < 0,05$ )

В нейтрофилах крови у больных ХВГС с F0 при высокой вирусной нагрузке отмечалось снижение активности ЛДГ в 1,2 раза ( $17,33 \pm 2,85$  у.е.), активность остальных ферментов мало изменяется. У пациентов с F0 при низкой вирусной нагрузке активность ферментов определяется на уровне нормы. У больных ХВГС с F1–F2 по шкале Metavir при высокой вирусной нагрузке наблюдается уменьшение активности исследуемых ферментов СДГ в 1,4 раза ( $10,38 \pm 1,13$  у.е.), ЛДГ – в 1,5 раза ( $13,66 \pm 1,35$  у.е.), Г-6-ФДГ – в 2,1 раза ( $16,93 \pm 2,42$  у.е.). У той же группы при низкой вирусной нагрузке отмечалось нарастание дегидрогеназ в 1,4 раза (СДГ =  $22,5 \pm 0,41$  у.е., ЛДГ =  $31,19 \pm 0,47$  у.е., Г-6-ФДГ =  $44,38 \pm 0,73$  у.е.). В группе больных ХВГС с фиброзом печени F3–F4 при высокой вирусной нагрузке определялось падение активности ферментов в 1,5–2 раза (СДГ =  $10,69 \pm 2,87$  у.е., ЛДГ =  $13,08 \pm 3,66$  у.е., Г-6-ФДГ =  $19,3 \pm 5,82$  у.е.). Другая картина наблюдалась в группе с фиброзом F3 при низкой вирусной нагрузке – усиление активности дегидрогеназ (СДГ – в 1,8 раза, ЛДГ – в 1,9 раз, Г-6-ФДГ – в 1,5 раза).

В моноцитах у больных ХВГС с данными эластографии печени = F0 при высокой вирусной нагрузке отмечается снижение активности Г-6-ФДГ в 1,3 раза ( $12,05 \pm 3,5$  у.е.). У данной группы при низкой вирусной нагрузке в моноцитах крови определяется незначительное увеличение активности СДГ и ЛДГ в 1,2 раза (СДГ =  $23,62 \pm 1,03$  у.е., ЛДГ =  $18,3 \pm 1,03$  у.е.), активность Г-6-ФДГ соответствует нормальным показателям. У пациентов с F1–F2 по шкале Metavir при высокой вирусной нагрузке определяется снижение активности дегидрогеназ: СДГ, ЛДГ – в 1,2 раза, Г-6-ФДГ – в 2 раза (СДГ =  $16,19 \pm 1,03$  у.е., ЛДГ =  $12,38 \pm 0,73$  у.е., Г-6-ФДГ =  $7,7 \pm 1,17$  у.е.). При низкой вирусной нагрузке наблюдается повышение активности дегидрогеназ в 1,5 раза (СДГ =  $30,77 \pm 0,56$  у.е., ЛДГ =  $22,67 \pm 0,35$  у.е., Г-6-ФДГ =  $23,21 \pm 0,67$  у.е.). У обследуемых с фиброзом печени F3–F4 при высокой вирусной нагрузке отмечается понижение активности исследуемых ферментов в моноцитах крови: СДГ ( $13,92 \pm 3,11$  у.е.), ЛДГ ( $10,77 \pm 3,14$  у.е.) Г-6-ФДГ ( $9,6 \pm 2,83$  у.е.). У больных ХВГС с F3 при низкой вирусной нагрузке наблюдалось изменение в дегидрогеназах в виде нарастания активности данных ферментов (СДГ =  $37 \pm 2,01$  у.е., ЛДГ =  $28 \pm 1,003$  у.е., Г-6-ФДГ =  $27 \pm 2,01$  у.е.).

**Заключение.** У больных ХВГС с эластографическими характеристиками печени F0 активность ферментов в фагоцитах крови соответствует норме, а при F1 отмечается нарастание активности СДГ в 1,3 раза и ЛДГ – в 1,4 раза в нейтрофилах крови и усиление активности дегидрогеназ в 1,4 раза – в моноцитах. У пациентов с фиброзом печени F2 снижается активность Г-6-ФДГ в 1,5 раза как в нейтрофилах, так и в моноцитах. У обследуемых с фиброзом F4 отмечается резкое угнетение активности всех дегидрогеназ в нейтрофилах (СДГ – в 4,3 раза, ЛДГ – в 5,8 раза и Г-6-ФДГ – в 6,4 раза) и в моноцитах крови (СДГ – в 2,4 раза, ЛДГ и Г-6-ФДГ – в 6 раз). Степень угнетения ферментов прямо пропорциональна выраженности фиброза печени.

Сравнительный анализ ферментативной активности фагоцитов крови у больных ХВГС с разными значениями эластографии печени в группе с «1» и «не 1» генотипами показал, что у больных с F0 при «1» генотипе регистрируется снижение активности СДГ и ЛДГ в 1,2 раза, Г-6-ФДГ – в 1,5 раза в обоих типах иммунокомпетентных клеток, а при «не 1» генотипе отмечается усиление активности СДГ и ЛДГ в 1,2 раза в нейтрофилах и в 1,3 раза – в моноцитах. У больных ХВГС с F1–F2 при 1 генотипе определяется понижение активности исследуемых ферментов (СДГ – в 1,4 раза, ЛДГ – в 1,3 раза, Г-6-ФДГ – в 1,9 раза в нейтрофилах и Г-6-ФДГ – в 1,8 раза в моноцитах). У данной группы при «не 1» генотипе определяются дискордантные изменения в виде усиления активности дегидрогеназ (СДГ – в 1,7 раза, ЛДГ – в 1,6 раза, Г-6-ФДГ – в 1,4 раза в нейтрофилах, а также СДГ, Г-6-ФДГ – в 1,7 раза и ЛДГ – в 1,6 раза в моноцитах). У обследуемых в группе с фиброзом F3–F4 при «1» генотипе отмечается резкое угнетение всех исследуемых дегидрогеназ (СДГ – в 3,7 раза, ЛДГ – в 4,3 раза и Г-6-ФДГ – в 6 раз в нейтрофилах и СДГ – в 3 раза, ЛДГ – в 4,3 раза, Г-6-ФДГ – в 5 раз в моноцитах). У больных ХВГС с фиброзом печени F3 при «не 1» генотипе определяется нарастание активности метаболических ферментов в нейтрофилах (СДГ, ЛДГ – в 1,7 раза и Г-6-ФДГ – в 1,4 раза) и в моноцитах (СДГ и Г-6-ФДГ – в 1,6 раза, ЛДГ – в 1,8 раза).

У пациентов с «1» генотипом независимо от степени фиброза определяется угнетение ферментного спектра моноцитов, более выраженное при значительном фиброзе печени. У больных с ХВГС с «1» генотипом ферментативная активность моноцитов в разной степени снижена (угнетение иммунореактивности организма), а при «не 1» генотипе – повышена.

Анализ ферментативной активности фагоцитов крови у больных ХВГС с разными значениями эластографии печени в группе с высокой и низкой вирусной нагрузкой показал, что у больных ХВГС с F0 при низкой вирусной нагрузке активность ферментов определяется на уровне нормы в нейтро-

филах, а в моноцитах обнаруживается незначительное увеличение активности СДГ и ЛДГ в 1,2 раза. У данной группы при высокой вирусной нагрузке происходит снижение активности ЛДГ в 1,2 раза в нейтрофилах крови и в 1,3 раза – в моноцитах (угнетение анаэробного гликолиза). У больных ХВГС с F1–F2 при низкой вирусной нагрузке наблюдается повышение активности дегидрогеназ как в нейтрофилах (СДГ и ЛДГ – в 1,5 раза, Г-6-ФДГ – в 1,3 раза), так и в моноцитах (СДГ, ЛДГ и Г-6-ФДГ – в 1,5 раза), а при высокой – угнетение дегидрогеназ (СДГ – в 1,4 раза, ЛДГ – в 1,5 раза, Г-6-ФДГ – в 2,1 раза в нейтрофилах, а в моноцитах СДГ, ЛДГ – в 1,2 раза и Г-6-ФДГ – в 2 раза). У пациентов с фиброзом F3–F4 при низкой вирусной нагрузке обнаруживается нарастание активности СДГ и ЛДГ в 1,8 раза, а также Г-6-ФДГ – в 1,6 раза в обоих типах иммунокомпетентных клеток, что указывает на усиление метаболического обмена в клетке. В данной группе при высокой вирусной нагрузке прослеживается угнетение всего ферментного спектра нейтрофилов и моноцитов крови. У пациентов с высокой вирусной нагрузкой независимо от степени фиброза отмечается снижение активности ферментов, более выраженные изменения регистрируются при значительном фиброзе печени.

### Список литературы

1. Алиева, А. А. Гендерные особенности метаболической активности нейтрофилов крови у больных хроническим вирусным гепатитом С / А. А. Алиева, Х. М. Галимзянов, А. В. Буркин, О. Н. Горева // Астраханский медицинский журнал. – 2013. – Т. 8, № 4. – С. 44–49.
2. Алиева, А. А. Динамика дегидрогеназной активности иммунокомпетентных клеток у больных хроническим вирусным гепатитом С минимальной активности в зависимости от гендерных особенностей / А. А. Алиева, Х. М. Галимзянов // Астраханский медицинский журнал. – 2013. – Т. 8, № 3. – С. 36–40.
3. Барамзина, С. В. Клинико-иммунологическая характеристика гепатита С : автореф. дис. ... канд. мед. наук / С. В. Барамзина. – М., 2002. – 22 с.
4. Блюм, Х. Е. Гепатит С : современное состояние проблемы / Х. Е. Блюм // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2005. – № 1. – С. 20–25.
5. Василькова, В. В. Ферментативная активность моноцитов крови у больных лихорадкой Ку различных возрастных групп / В. В. Василькова, И. Ф. Вишневецкая // Клиническая иммунология. – 2006. – № 5. – С. 158.
6. Вишневецкая, И. Ф. Влияние циклоферона на ферментативную активность моноцитов у больных хроническим вирусным гепатитом С. Вирусные гепатиты в Российской Федерации / И. Ф. Вишневецкая, Н. Б. Касимова, Х. М. Галимзянов // Инфекционные болезни. – 2009. – № 7. – Приложение № 1. – С. 234–235.
7. Карпенко, С. Ф. Качественный анализ дегидрогеназной активности у больных лихорадкой Ку / С. Ф. Карпенко, И. Ф. Вишневецкая, Н. Б. Касимова, Е. И. Иванова // Материалы I Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням (г. Москва, 30 марта – 1 апреля 2009 г.). – М. : Династия, 2009. – С. 43.
8. Лучшев, В. И. Вирусный гепатит С – глобальная проблема нашего времени / В. И. Лучшев, Б. И. Санин, С. М. Жаров // Российский медицинский журнал. – 2004. – № 3. – С. 40–45.
9. Майер, К. Гепатит и последствия гепатита / К. Майер; пер. с нем. М. И. Сикачева. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2004. – 720 с.
10. Плехова, Н. Г. Морфофункциональная активность фагоцитарных клеток при инфекционных процессах различной этиологии / Н. Г. Плехова, Л. М. Исачкова, Р. А. Слонова, В. В. Лукьянова // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2001. – № 2. – С. 92–95.
11. Плехова, Н. Г. Морфофункциональная характеристика макрофагов, зараженных вирусом клещевого энцефалита / Н. Г. Плехова, Л. М. Исачкова, Г. Н. Леонова, Н. В. Крылова, Е. И. Дробот // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2001. – № 2. – С. 56–58.
12. Плехова, Н. Г. Ультроструктурное исследование макрофагов, инфицированных вирусом клещевого энцефалита / Н. Г. Плехова, Л. М. Сомова, Г. Н. Леонова, Н. В. Крылова, Е. В. Пустовалов // Современные научные и прикладные аспекты клещевого энцефалита (к 70-летию открытия вируса клещевого энцефалита) : матлы Всероссийской научной конференции (г. Москва, 15–16 ноября 2007 г.). – М. : РАМН, 2007. – С. 91.
13. Покровский, В. И. Хронический гепатит С : современные представления о пато- и морфогенезе. Концепция антивирусной стратегии гепатитов / В. И. Покровский, Г. И. Непомнящих, Н. П. Толоконская // Экспериментальная биология и медицина. – 2003. – Т. 135, № 4 – С. 364–376.
14. Романова, Е. Б. Роль иммунных механизмов в патогенезе хронического гепатита С / Е. Б. Романова, Ю. М. Амбалов, И. Л. Докукина, Н. В. Дубина // Труды IV научной сессии Ростовского государственного медицинского университета. – Ростов-н/Д. : Ростовский государственный медицинский университет. – 2004. – С. 166–167.
15. Фрейдлин, И. С. Иммунная система и ее дефекты / И. С. Фрейдлин. – СПб. : НТФФ «Полисан», 1998. – 112 с.
16. Фрейдлин, И. С. Система мононуклеарных фагоцитов / И. С. Фрейдлин. – М. : Медицина, 1989. – 272 с.

17. Юшук, Н. Д. Острые вирусные гепатиты / Н. Д. Юшук, Е. А. Климова // *Врачебная газета*. – 2001. – № 6. – С. 13–14.
18. Ясинский, А. А. Инфекционная заболеваемость в Российской Федерации в 2003–2004 гг. : информационный сборник статистических и аналитических мат-лов / А. А. Ясинский, Е. И. Пургаев, Т. П. Сыскова. – М. : Глобус, 2005. – 21 с.
19. Antonelli, A. HCV infection : pathogenesis, clinical manifestation and therapy / A. Antonelli, C. Ferri, M. Galeazzi, C. Giannitti, D. Manno, G. Mieli-Vergani, E. Menegatti, I. Olivieri, M. Puoti, C. Palazzi, D. Roccatello, D. Vergani, P. Sarzi-Puttini, F. Atzeni // *Clinical and Experimental Rheumatology*. – 2008. – Vol. 26 (1 Suppl 48). – P. S39–S47.
20. Belkaid, Y. Natural regulatory T cells in infectious disease / Y. Belkaid, B. T. Rouse // *Nature Immunology*. – 2005. – Vol. 6, № 4. – P. 353–360.
21. Cabrera, R. An immunomodulatory role for CD4(+) CD25 (+) regulatory T lymphocytes in hepatitis C virus infection / R. Cabrera, Z. Tu, Y. Xu, R. J. Firpi, H. R. Rosen, C. Liu, D. R. Nelson // *Journal of Hepatology*. – 2004. – Vol. 40, № 5. – P. 1062–1071.
22. Hui, C. K. Outcomes of interferon alpha and ribavirin treatment for chronic hepatitis C in patients with normal serum aminotransaminases / C. K. Hui, A. Monto, T. Belaye, E. Lau, T. L. Wright // *Gut*. – 2003. – Vol. 52, № 11. – P. 1644–1648.
23. Levrero, M. Viral hepatitis and liver cancer : the case of hepatitis C / M. Levrero // *Oncogene*. – 2006. – Vol. 25, № 27. – P. 3834–3847.
24. Marco, M. Natural history clinical manifestations and prognostic indicators of disease progression / M. Marco // *GMHC Treat Issues*. – 2001. – № 15. – P. 10–11.
25. Matsumura, H. Natural course of progression of liver fibrosis in Japanese patients with chronic liver disease type C – a study of 527 patients at one establishment / H. Matsumura, M. Moriyama, I. Goto, N. Tanaka, H. Okubo, Y. Arakawa // *J. Viral Hepat.* – 2000. – Vol. 7, № 4. – P. 268–275.
26. Negro, F. The global health burden of hepatitis C virus infection / F. Negro, A. Alberti // *Liver Int.* – 2011, № 31 (Suppl 2). – P. 1–3.
27. Poli, G. Pathogenesis of liver fibrosis: role of oxidative stress / G. Poli // *Mol. Aspects Med.* – 2000. – Vol. 21, № 3. – P. 49–98.
28. Poynard, T. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C / T. Poynard, P. Bedossa, P. Opolon // *Lancet*. – 1997. – Vol. 349. – P. 825–832.
29. Seeff, L. B. Appendix: The National Institute of Health Consensus Development Conference Management of Hepatitis C 2002 / L. B. Seeff, J. H. Hoofnagle // *Clin. Liver Dis.* – 2003. – Vol. 7, № 1. – P. 261–287.
30. Thomson, B. J. Hepatitis C virus infection / B. J. Thomson, R. G. Finch // *Clin. Microbiol. Infect.* – 2005. – Vol. 11, № 2. – P. 86–94.
31. Znoyko, O. Invasive and non-invasive monitoring of hepatitis C virus-induced liver fibrosis : alternatives or complements / O. Znoyko, N. Yushchuk // *Current pharmaceutical biotechnology*. – 2003. – Vol. 4, № 3. – P. 195–209.

### References

1. Alieva A. A., Galimzyanov Kh. M., Burkin A. V., Goreva O. N. Gendernye osobennosti metabolicheskoy aktivnosti neytrofilov krovi u bol'nykh khronicheskim virusnym gepatitom C [The gender features of the metabolic activity of blood neutrophils in patients with chronic viral hepatitis C]. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal [Astrakhan medical journal]*, 2013, vol. 8, no. 4, pp. 44–49.
2. Alieva A. A., Galimzyanov Kh. M. Dinamika dehidrogenaznoy aktivnosti immunokompetentnykh kletok u bol'nykh khronicheskim virusnym gepatitom C minimal'noy aktivnosti v zavisimosti ot gendernykh osobennostey [The dynamics of dehydrogenase activity of immune cells in patients with chronic viral hepatitis C with minimal degree of activity from gender features]. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal [Astrakhan medical journal]*, 2013, vol. 8, no. 3, pp. 36–40.
3. Baramzina S. V. Kliniko-immunologicheskaya kharakteristika gepatita C. Avtoreferat dissertatsii kandidata meditsinskikh nauk. [Clinical and immunological characteristics of hepatitis C. Abstract of thesis of Candidate of Medical Sciences]. Moscow, 2002, 22 p.
4. Blyum H. E. Gepatit C: sovremennoe sostoyanie problemy [Hepatitis C: current status of the problem]. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii [Russian journal of gastroenterology, hepatology, coloproctology]*, 2005, no. 1, pp. 20–25.
5. Vasil'kova V. V., Vishnevetskaya I. F. Fermentativnaya aktivnost' monotsitov krovi u bol'nykh likhoradkoy Ku razlichnykh vozrastnykh grupp [Enzymatic activity of blood monocytes in patients with Q fever in various age groups]. *Klinicheskaya immunologiya [Clinical immunology]*, 2006, no. 5, p. 158.
6. Vishnevetskaya I. F., Kasimova N. B., Galimzyanov Kh. M. Vliyanie tsikloferona na fermentativnuyu aktivnost' monotsitov u bol'nykh khronicheskim virusnym gepatitom C. Virusnye gepatity v Rossiyskoy Federatsii [Influence of cycloferon on the enzymatic activity of monocytes in patients with chronic viral hepatitis C. Viral hepatitis in the Russian Federation]. *Infektsionnye bolezni [Infectious diseases]*, 2009, no. 7 (Suppl. 1), pp. 234–235.

7. Karpenko S. F., Vishnevetskaya I. F., Kasimova N. B., Ivanova E. I. Kachestvennyy analiz degidrogenaznoy aktivnosti u bol'nykh likhoradkoy Ku [Qualitative analysis of dehydrogenase activity in patients with Q fever]. *Materialy I Yezhegodnogo Vserossiyskogo Kongressa po infektsionnym boleznyam* [Proceedings of the first Annual all-Russian Congress on infectious diseases], Moscow, 2009, p. 43.
8. Luchshov V. I., Sanin B. I., Zharov S. M. Virusnyy gepatit C – global'naya problema nashego vremeni [Viral hepatitis C is a global problem of our time]. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal* [Russian medical journal], 2004, no. 3, pp. 40–45.
9. Mayer K. *Gepatit i posledstviya gepatita* [Hepatitis and consequences of hepatitis] translated from German by Sikacheva M. I. Moscow, GEOTAR-Media, 2004, 720 p.
10. Plekhova N. G., Isachkova L. M., Slonova R. A., Luk'yanova V. V. Morfofunktsional'naya aktivnost' fagotsitarnykh kletok pri infektsionnykh protsessakh razlichnoy etiologii [Morphological and Functional activity of phagocytic cells in infectious processes of different etiology]. *Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal* [Pacific medical journal], 2001, no. 2, pp. 92–95.
11. Plekhova N. G., Isachkova L. M., Leonova G. N., Krylova N. V., Drobot E. I. Morfofunktsional'naya kharakteristika makrofagov, zarazhennykh virusom kleshchevogo entsefalita [Morphological and functional characteristics of macrophages infected with tick-borne encephalitis virus]. *Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal* [Pacific medical journal], 2001, no. 2, pp. 56–58.
12. Plekhova N. G., Somova L. M., Leonova G. N., Krylova N. V., Pustovalov E. V. Ul'trastrukturnoye issledovaniye makrofagov, infitsirovannykh virusom kleshchevogo entsefalita [Ultrastructural study of macrophages infected with tick-borne encephalitis virus]. *Materialy Vserossiyskoy nauchnoy konferentsii «Sovremennyye nauchnyye i prikladnyye aspekty kleshchevogo entsefalita (k 70-letiyu otkrytiya virusa kleshchevogo entsefalita)»* [Materials of all-Russian scientific conference «Modern scientific and applied aspects of tick-borne encephalitis (to the 70th anniversary of the opening of the tick-borne encephalitis virus)»]. Moscow, 2007, p. 91.
13. Pokrovskiy V. I., Nepomnyashchikh G. I., Tolokonskaya N. P. Khronicheskiy gepatit C: sovremennyye predstavleniya o pato- i morfogeneze. Kontseptsiya antivirusnoy strategii gepatitov [Chronic hepatitis C: current views on patho- and morphogenesis. The concept of anti-virus strategy of hepatitis]. *Ekspirimental'naya biologiya i meditsina* [Experimental biology and medicine], 2003, vol. 135, no. 4, pp. 364–376.
14. Romanova E. B., Ambalov Ju. M., Dokukina I. L., Dubina N. V. Rol' immunnykh mekhanizmov v patogeneze HGC [The Role of immune mechanisms in the pathogenesis of CHC]. IV nauchnaya sessiya Rostovskiy Gosudarstvennyy Meditsinskiy Universitet [IV scientific session. Rostov State Medical University]. Rostov-on-Don, 2004, pp. 166–167.
15. Freydlin I. S. *Immunnaya sistema i yeyo defekty* [The Immune system and its defects]. Saint-Petersburg, NTFF «Polisan», 1998, 112 p.
16. Freydlin I. S. *Sistema mononuklearnykh fagotsitov*. Moscow, Medicine, 1989, 272 c.
17. Yushchuk N. D., Klimova E. A. Ostrye virusnye gepatity [Acute viral hepatitis]. *Vrachebnaya gazeta* [Medical newspaper], 2001, no. 6, pp. 13–14.
18. Yasinskiy A. A., Purgayev E. I., Syskova T. P. *Infektsionnaya zabolevaemost' v Rossiyskoy Federatsii v 2003–2004 gg.: Informatsionnyy sbornik statisticheskikh i analiticheskikh materialov* [Infectious morbidity in the Russian Federation in 2003–2004: Statistical and analytical information materials]. Moscow, Globus, 2005, 21 p.
19. Antonelli A., Ferri C., Galeazzi M., Giannitti C., Manno D., Mieli-Vergani G., Menegatti E., Olivieri I., Puoti M., Palazzi C., Roccatello D., Vergani D., Sarzi-Puttini P., Atzeni F. HCV infection: pathogenesis, clinical manifestation and therapy. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 2008, vol. 26 (1 Suppl 48), pp. S39–S47.
20. Belkaid, Y., Rouse B. T. Natural regulatory T cells in infectious disease. *Nature Immunology*, 2005, vol. 6, no. 4, pp. 353–360.
21. Cabrera R., Tu Z., Xu Y., Firpi R. J., Rosen H. R., Liu C., Nelson D. R. An immunomodulatory role for CD4(+) CD25 (+) regulatory T lymphocytes in hepatitis C virus infection. *Journal of Hepatology*, 2004, vol. 40, no. 5, pp. 1062–1071.
22. Hui C. K., Monto A., Belaye T., Lau E., Wright T. L. Outcomes of interferon alpha and ribavirin treatment for chronic hepatitis C in patients with normal serum aminotransaminases. *Gut*, 2003, vol. 52, no. 11, pp. 1644–1648.
23. Levrero M. Viral hepatitis and liver cancer: the case of hepatitis C. *Oncogene*, 2006, vol. 25, no. 27, pp. 3834–3847.
24. Marco M. Natural history clinical manifestations and prognostic indicators of disease progression. *GMHC Treat Issues*, 2001, no. 15, pp. 10–11.
25. Matsumura H., Moriyama M., Goto I., Tanaka N., Okubo H., Arakawa Y. Natural course of progression of liver fibrosis in Japanese patients with chronic liver disease type C – a study of 527 patients at one establishment. *J. Viral Hepat.*, 2000, vol. 7, no. 4, pp. 268–275.
26. Negro F., Alberti A. The global health burden of hepatitis C virus infection. *Liver Int.*, 2011, no. 31 (Suppl. 2), pp. 1–3.
27. Poli G. Pathogenesis of liver fibrosis: role of oxidative stress. *Mol. Aspects Med.*, 2000, vol. 21, no. 3, pp. 49–98.

28. Poynard T., Bedossa P., Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *Lancet*, 1997, vol. 349, pp. 825–832.
29. Seeff L. B., Hoofnagle J. H. Appendix: The National Institute of Health Consensus Development Conference Management of Hepatitis C 2002. *Clin. Liver Dis.*, 2003, no. 7, pp. 261–287.
30. Thomson B. J., Finch R. G. Hepatitis C virus infection. *Clin. Microbiol. Infect.*, 2005, vol. 11, no. 2, pp. 86–94.
31. Znoyko O., Yushchuk N. Invasive and non-invasive monitoring of hepatitis C virus-induced liver fibrosis: alternatives or complements. *Current pharmaceutical biotechnology*, 2003, vol. 4, no. 3, pp. 195–209.

УДК 615.453.21:616.8

Медико-биологические науки

© Д.Г. Ковалев, П.М. Васильев, А.А. Озеров, 2015

## ИЗУЧЕНИЕ IN SILICO МЕХАНИЗМА АНТИДЕПРЕССИВНОЙ АКТИВНОСТИ СОЕДИНЕНИЯ VMA-99-82 МЕТОДОМ МОЛЕКУЛЯРНОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ

*Ковалев Дмитрий Геннадьевич*, доктор медицинских наук, заведующий лабораторией психофармакологии, НИИ фармакологии ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 400131, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, д. 1, тел.: (8442) 97-81-78, e-mail: kovalev\_dmi@mail.ru.

*Васильев Павел Михайлович*, доктор биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории лекарственной безопасности, НИИ фармакологии ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 400131, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, д. 1, тел.: (8442) 97-15-34, e-mail: pmv@avtlg.ru.

*Озеров Александр Александрович*, доктор химических наук, профессор, заведующий кафедрой фармацевтической и токсикологической химии, ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 400131, г. Волгоград, пл. Павших борцов, д. 1, тел.: 8 (8442) 94-39-00, e-mail: prof\_ozеров@yahoo.com.

Проведен in silico анализ рецепторных механизмов действия соединения VMA-99-82 при помощи «прогноза метода сходства к эталонам», который основан на вычислении суммарных коэффициентов сходства структуры изучаемого соединения к структурам специально выбранных препаратов сравнения с известным механизмом действия и докинга соединения VMA-99-82 в сайты связывания различных субъединиц N-methyl-D-aspartate (NMDA) рецептора. Установлено, что соединение VMA-99-82 может являться достаточно сильным антагонистом глутаматного сайта NR2A-субъединицы NMDA-рецепторного комплекса, взаимодействие с которым обуславливает его антидепрессивную активность.

**Ключевые слова:** антидепрессивная активность, NMDA-рецептор, механизм действия, метод «прогноз методом сходства к эталонам», докинг.

## STUDY IN SILICO OF THE MECHANISM OF ANTIDEPRESSANT ACTIVITY OF THE COMPOUND VMA-99-82 WITH THE MOLECULAR MODELING METHOD

*Kovalev Dmitry G.*, Dr. Sci. (Med.), Head of Laboratory, Volgograd State Medical University, 1, Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd, 400131, Russia, tel: (8442) 97-81-78, e-mail: kovalev\_dmi@mail.ru.

*Vasilyev Pavel M.*, Dr. Sci. (Biol.), Senior Research Associate of Laboratory, Volgograd State Medical University, 1, Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd, 400131, Russia, tel: (8442) 97-15-34, e-mail: pmv@avtlg.ru.

*Ozerov Aleksandr A.*, Dr. Sci. (Chemical), Professor, Head of Department, Volgograd State Medical University, 1, Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd, 400131, Russia, tel: (8442) 94-39-00, e-mail: prof\_ozеров@yahoo.com.

We have carried out the in silico analysis of the receptor mechanisms of action of VMA-99-82 compound with the help of “prediction method, the similarity to the standards”, which is based on calculating the total coefficient of similarity of the structure of the studied compound to the structures of specially selected comparatos with the known mechanism of action and docking of VMA-99-82 compound in the binding sites of different subunits of N-methyl-D-aspartate receptor (NMDA-receptor). It was found that the VMA-99-82 compound may be a rather strong antagonist of the glutamate site of NR2A-subunit of NMDA-receptor complex, the interaction with which accounts



for its antidepressant activity.

**Key words:** antidepressant activity, NMDA-receptor, mechanism of action, method "by prediction method the similarity to the standards", docking.

**Введение.** Дисфункция глутаматергических путей участвует в ряде патологических состояний центральной нервной системы человека (ЦНС), включая когнитивные дефициты, инсульт и травмы мозга [19], болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера [14, 15], шизофрению [21], нейропатии, депрессивные расстройства [18], алкоголизм [17] и наркотическую зависимость [8]. В последние годы в области создания средств для лечения когнитивных нарушений и других нейродегенеративных расстройств особое внимание уделяется соединениям, действующим на глутаматергическую медиаторную систему ЦНС [2, 4, 10, 24]. Российская академия наук определила в качестве одного из перспективных направлений развития медицинской науки на период до 2025 г. разработку методов оценки безопасности и эффективности лекарственных препаратов на основе технологий биоинформатики и компьютерного конструирования лекарств [12]. Одним из примеров такого направленного поиска высокоэффективных препаратов для лечения патологий мозга является создание на вышеуказанной основе [3] препарата димебон (низкоаффинный антагонист N-methyl-D-aspartate (NMDA) рецепторов и позитивный модулятор рецепторов  $\alpha$ -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислоты (AMPA), который в опытах на животных и в рамках пилотных клинических испытаний, проведенных на пациентах с болезнью Альцгеймера, показал существенное улучшение когнитивных функций и памяти [4, 5]. В рамках работы по изучению новых психотропных препаратов, которая проводится в лаборатории психофармакологии НИИ фармакологии Волгоградского государственного медицинского университета [9], при помощи методов компьютерного прогноза был выполнен анализ спектра рецепторной активности соединения VMA-99-82, проявившего антидепрессивное действие, а также сформированы предположения относительно возможных механизмов действия этого вещества.

**Цель:** провести *in silico* анализ рецепторных механизмов действия соединения VMA-99-82.

**Материалы и методы исследования.** Прогноз методом сходства к эталонам основан на вычислении суммарных коэффициентов сходства структуры изучаемого соединения к структурам специально выбранных препаратов сравнения с известным механизмом действия. Для оценки сходства молекулы VMA-99-82 к молекулам этих соединений использовали следующие метрики подобия: 1) коэффициент 2D-сходства Танимото; 2) коэффициент 3D-сходства по среднеквадратичному расстоянию между совпадающими атомами; 3) коэффициент 3D-сходства по площади поверхности совпадающих фрагментов молекул.

На первом этапе методами молекулярной геометрии на основе табулированных стандартных значений Ван-дер-Ваальсовых радиусов, длин связей и величин углов основных валентных состояний различных элементов были построены первичные трехмерные модели соединений. На втором этапе методом молекулярной механики с использованием силового поля MM2 была произведена оптимизация конформации соединений путем вращения фрагментов молекул вокруг конформационно подвижных связей с минимизацией на каждом шаге стерической энергии методом градиентного спуска [25]. На третьем этапе была выполнена уточняющая оптимизация построенных 3D-моделей полуэмпирическим квантово-химическим методом AM1 путем минимизации общей энергии молекулы [11]. Все расчеты выполнены с помощью программы HyperChem 7 Evaluation Copy (Hypercube, Inc., США) [16].

Докинг соединения VMA-99-82 в сайты связывания различных субъединиц NMDA-рецептора выполнялся с помощью программы AutoDock Vina (США) [23]. Эта программа выполняет гибкий докинг низкомолекулярного лиганда в жесткий сайт связывания белка-биомишени. Позиционирование лиганда и расчет стерической энергии его взаимодействия с сайтом связывания производится методом молекулярной механики с использованием специально разработанного силового поля, параметризованного по базе экспериментальных данных о трехмерном строении около 2 тыс. лиганд-белковых комплексов. Выбор энергетически наиболее выгодных конформаций комплекса лиганда с сайтом биомишени выполняется с помощью генетического алгоритма [20]. Трехмерные экспериментальные модели субъединиц NMDA-рецептора *Rattus norvegicus* в комплексе со специфическими лигандами взяты из базы данных RCSB Protein Data Bank [22] – NR1-субъединица в комплексе с глицином (PDB-код 1PB7) и NR2A-субъединица в комплексе с глутаминовой кислотой (PDB-код 2A5S). Все расчеты по докингу выполнены с использованием программного пакета AutoDock Vina 1.1.1 в комплекте с дополнительными инструментами AutoDock Tools и PyMol [13, 23] на 24-ядерном вы-

числительном кластере общей производительностью 190 Гфлопс [6, 7].

**Результаты исследования и их обсуждение.** Согласно последним данным, некоторые антидепрессанты, например, тианептин, могут не только оказывать прямое рецепторное действие, но и модулировать работу ионного канала, в частности, NMDA-рецептора, увеличивать синтез модуляторов ионного канала и тем самым реализовывать свои эффекты [24].

В связи с этим был проведен «прогноз методом сходства к эталонам» соединения VMA-99-82, основанный на вычислении суммарных коэффициентов сходства структуры изучаемого соединения к структурам специально выбранных препаратов сравнения с известным механизмом. Результаты прогноза представлены в таблице.

Таблица

**Показатели сходства структур соединения VMA-99-82 и препаратов-эталонов**

Название препарата	SC <sub>2D</sub> <sup>1)</sup>	SC <sub>3D dist</sub> <sup>2)</sup>	SC <sub>3D surf</sub> <sup>3)</sup>	Сумма
7-Хлоркинуренат	1,51	1,01	1,98	4,50
Димебон	1,65	1,01	1,31	3,97
DNQX	0,95	1,01	1,68	3,64
МК-801	1,02	1,06	1,26	3,34
Коаксил	1,09	0,99	1,05	3,13
Кетамин	0,98	0,95	0,95	2,89
D-AP5	0,67	2,07	0,08	2,81
Ифенпродил	1,23	0,90	0,19	2,31
Фенциклидин	0,98	0,83	0,20	2,01
Мемантин	0,42	0,94	0,20	1,56

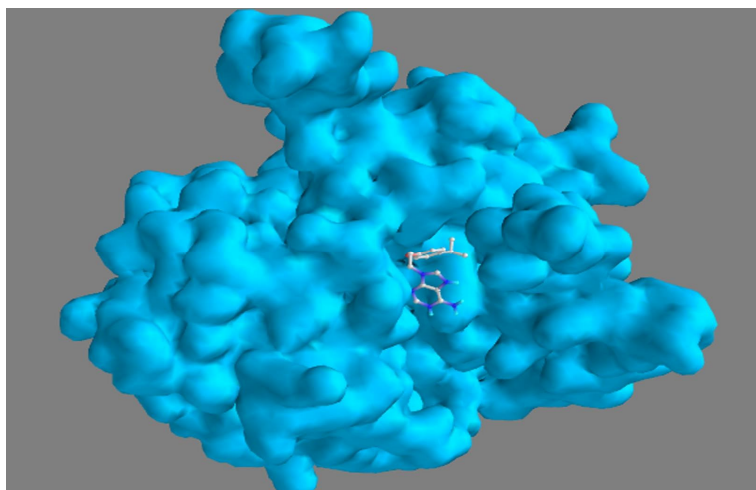
*Примечание:* <sup>1)</sup> – нормированный на медиану коэффициент сходства Танимото; <sup>2)</sup> – нормированный на медиану коэффициент сходства по среднеквадратичному расстоянию между совпадающими атомами; <sup>3)</sup> – нормированный на медиану коэффициент сходства по площади поверхности совпадающих фрагментов молекул

Результаты этого анализа свидетельствуют о том, что наибольшее молекулярное сходство со структурой соединения VMA-99-82 имеют препараты 7-хлоркинуренат и димебон (суммарные показатели сходства равны 4,50 и 3,97, соответственно). В меньшей степени молекула VMA-99-82 сходна со структурой DNQX, МК-801, коаксила и кетамина (суммарные показатели сходства равны 3,64, 3,34, 3,13 и 2,89, соответственно). Учитывая сходство VMA-99-82 со структурой димебона и DNQX, можно предположить, что изучаемое соединение будет взаимодействовать с AMPA-рецепторами, и это взаимодействие, вероятно, будет вносить некоторый вклад в проявление антидепрессантной активности VMA-99-82. С другой стороны, по совокупности свойств шести наиболее сходных с VMA-99-82 препаратов-эталонов с достаточно высокой достоверностью можно утверждать, что вещество VMA-99-82 будет проявлять выраженный антагонизм к NMDA-рецептору, в частности, способно взаимодействовать с его глициновым и глутаминовым сайтами и (или) блокировать ионный канал. Таким образом, антагонистическое действие соединения VMA-99-82 на NMDA-рецепторы должно вносить существенный вклад в формирование его антидепрессантных свойств.

Научные исследования последних лет свидетельствуют о том, что депрессивные состояния сопровождаются преобладанием активности субъединичного состава NR1/NR2A NMDA рецепторов, которые переносят в несколько раз меньшее количество Ca<sup>+2</sup> и негативно связаны с протеинкиназой II, что является важнейшим нейробиохимическим звеном в патогенезе депрессии [1].

На основании данных анализа сходства VMA-99-82 с антагонистом глицинового сайта NMDA-рецептора – 7-хлоркинуренатом; антагонистом NMDA-рецепторов, антагонистом AMPA-рецепторов, блокатором кальциевых каналов NMDA – димебон; и антагонистом NMDA-рецептора, блокатором ионного канала – кетамин; и для более детального анализа механизма взаимодействия VMA-99-82 с NMDA-рецептором был выполнен докинг изучаемого соединения в сайты связывания глициновой субъединицы NR1 и глутаминовой субъединицы NR2A NMDA-рецептора. Для сравнения в эти субъединицы был также выполнен докинг их естественных лигандов: глицина и глутаминовой кислоты.

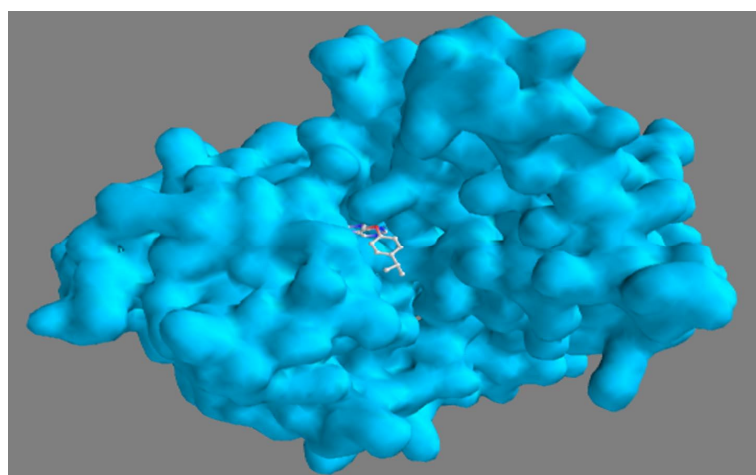
Оказалось, что VMA-99-82 не докируется в основной сайт связывания глициновой субъединицы, а связывается с другим участком субъединицы NR1, что отчетливо видно на рисунке 1.



**Рис. 1. Результаты докинга молекулы VMA-99-82 в глициновый сайт NR1-субъединицы NMDA-рецептора**

Расчетная величина стерической энергии связывания глицина с NR1-субъединицей равна 3,5 Ккал/моль, а энергии связывания VMA-99-82 – 6,6 Ккал/моль, что соответствует умеренно стабильному комплексу. С учетом этих результатов можно предположить, что VMA-99-82 будет оказывать незначительное воздействие на NR1-субъединицу NMDA-рецептора, видимо, в основном за счет аллостерического эффекта, и это влияние не может привести к сколько-нибудь существенному снижению NMDA-рецепторной активности. Напротив, докинг VMA-99-82 в NR2A-субъединицу NMDA-рецептора показал, что изучаемое вещество будет оказывать на нее существенное влияние. Соединение докируется в тот же сайт, что и глутаминовая кислота, образуя с ним более прочный комплекс, что видно на рисунке 2.

Расчетная величина стерической энергии связывания глутаминовой кислоты с NR2A-субъединицей составляет 5,7 Ккал/моль, а стерической энергии связывания VMA-99-82 – 7,0 Ккал/моль.



**Рис. 2. Результаты докинга молекулы VMA-99-82 в глутаматный сайт NR2A-субъединицы NMDA-рецептора**

**Заключение.** Соединение VMA-99-82 может являться достаточно сильным антагонистом глутаматного сайта NR2A-субъединицы NMDA-рецепторного комплекса, взаимодействие с которым обуславливает его антидепрессивную активность, что требует дополнительных экспериментальных доказательств.

### Список литературы

1. Абрамец, И. И. Горизонты психофармакологии : попытки выхода за рамки моноаминергических гипотез. / И. И. Абрамец // *Нейронауки : теоретичні та клінічні аспекти*. – 2006. – Т. 2, № 1–2. – С. 8–13.
2. Архипов, В. И. Метаботропные глутаматные рецепторы как мишени для создания новых фармакологических средств / В. И. Архипов, М. В. Капралова // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. – 2011. – Т. 74, № 10. – С. 46–52.
3. Баскин, И. И. Молекулярное моделирование рецепторов физиологически активных веществ для целей медицинской химии / И. И. Баскин, В. А. Палюлин, Н. С. Зефирова // *Успехи химии*. – 2009. – Т. 78, № 6. – С. 539–557.
4. Бачурин, С. О. Медицинская химия для коррекции функций мозга / С. О. Бачурин, Н. С. Зефирова // *Вестник Российской академии наук*. – 2010. – Т. 80, № 5–6. – С. 497–503.
5. Бачурин, С. О. Одновременная потенциация AMPA рецепторов и блокада NMDA рецепторов как стратегия создания эффективных стимуляторов когнитивных функций / С. О. Бачурин, В. В. Григорьев, Б. К. Безноско, А. В. Болкунов, Г. И. Ковалев, А. Н. Прошин // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. – 2010. – Т. 73, № 7. – С. 6–12.
6. Васильев, П. М. Информационная технология прогноза фармакологической активности химических соединений : дис. ... д-ра биол. наук / П. М. Васильев. – Волгоград, 2009. – 428 с.
7. Васильев, П. М. Применение компьютерной информационной технологии для прогноза фармакологической активности структурно разнородных химических соединений / П. М. Васильев, А. А. Спасов // *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. – 2005. – Т. 13, № 1. – С. 23–30.
8. Головкин, А. И. Участие нейромедиаторных систем в развитии абстинентного синдрома при опиатной наркомании / А. И. Головкин // *Наркология*. – 2004. – № 11. – С. 13–24.
9. Ковалев, Д. Г. Антидепрессивная активность и механизм действия новых производных пиридина и аденина : дис. ... д-ра мед. наук / Д. Г. Ковалев. – Волгоград, 2011. – 257 с.
10. Кудряшова, И. В. Синаптические и внесинаптические NMDA-рецепторы : проблемы и перспективы / И. В. Кудряшова // *Нейрохимия*. – 2007. – Т. 24, № 4. – С. 290–296.
11. Минкин, В. И. Теория строения молекул / В. И. Минкин, Б. Я. Симкин, Р. М. Миняев. – Ростов-н/Д. : Феникс, 1997. – 560 с.
12. Прогноз развития медицинской науки на период до 2025 г. Разработка новых оригинальных лекарственных средств / МИАЦ РАМН: Официальный сайт Медицинского информационно-аналитического центра Российской академии медицинских наук. – Режим доступа: [http://www.mcramn.ru/ramn\\_devel\\_to\\_2025/15.htm](http://www.mcramn.ru/ramn_devel_to_2025/15.htm), свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. рус. – Дата обращения: 01.06.2013.
13. AutoDock Vina / Molecular Graphics Lab, The Scripps Research Institute. – 2010 – Режим доступа: <http://vina.scripps.edu>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. англ. – Дата обращения: 01.06.2013.
14. Bonuccelli, U. New pharmacologic horizons in the treatment of Parkinson disease / U. Bonuccelli, P. Del Dotto // *Neurology*. – 2006. – Vol. 67 (7 Suppl 2). – P. S30–S38.
15. Fan, M. M. N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor function and excitotoxicity in Huntington's disease / M. M. Fan, L. A. Raymond // *Prog. Neurobiol.* – 2007. – Vol. 81, № 5–6. – P. 272–293.
16. HyperCube Inc. – 2008. – Режим доступа: <http://www.hyper.com/>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. англ. – Дата обращения: 01.06.2013.
17. Krystal, J. H. N-methyl-D-aspartate glutamate receptors and alcoholism : reward, dependence, treatment, and vulnerability / J. H. Krystal, I. L. Petrakis, G. Mason, L. Trevisan, D. C. D'Souza // *Pharmacol. Ther.* – 2003. – Vol. 99, № 1. – P. 79–94.
18. Marsden, W. N. Stressor-induced NMDAR dysfunction as a unifying hypothesis for the aetiology, pathogenesis and comorbidity of clinical depression / W. N. Marsden // *Med. Hypotheses*. – 2011. – Vol. 77, № 4. – P. 508–528.
19. Micu, I. NMDA receptors mediate calcium accumulation in myelin during chemical ischaemia / I. Micu, Q. Jiang, E. Coderre, A. Ridsdale, L. Zhang, J. Woulfe, X. Yin, B. D. Trapp, J. E. McRory, R. Rehak, G. W. Zamponi, W. Wang, P. K. Stys // *Nature*. – 2006. – Vol. 439, № 7079. – P. 988–992.
20. Morris, G. M. AutoDock4 and AutoDockTools4 : Automated docking with selective receptor flexibility / G. M. Morris, R. Huey, W. Lindstrom, M. F. Sanner, R. K. Belew, D. S. Goodsell, A. J. Olson // *J. Comput. Chem.* – 2009. – Vol. 30, № 16. – P. 2785–2791.
21. Mueller, H. T. Expression of the NR3A subunit of the NMDA receptor in human fetal brain / H. T. Mueller, J. H. Meador-Woodruff // *Ann. NY Acad. Sci.* – 2003. – Vol. 1003. – P. 448–451.
22. RCSB PDB : Protein Data Bank of The Research Collaboratory for Structural Bioinformatics – 2010. – Режим доступа: <http://www.pdb.org>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. англ. – Дата обращения: 01.06.2013.
23. Trott, O. AutoDock Vina : improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization and multithreading / O. Trott, A. J. Olson // *J. Comp. Chem.* – 2010. – Vol. 31, № 2. – P. 455–461.
24. Wlaź, P. NMDA and AMPA receptors are involved in the antidepressant-like activity of tianeptine in the forced swim test in mice / P. Wlaź, R. Kasperek, A. Wlaź, M. Szumiło, A. Wróbel, G. Nowak, E. Poleszak // *Pharmacol. Rep.* – 2011. – Vol. 63, № 6. – P. 1526–1532.

25. Young, D. C. *Computational Chemistry : A Practical Guide for Applying Techniques to Real-World Problems* / D. C. Young. – New-York : Wiley InterScience, 2001. – 408 p.

## References

1. Abramets I. I. Gorizonty psihofarmakologii: Popytki vyhoda za ramki monoaminergicheskikh gipotez [Horizons of psychopharmacology: attempts to go beyond monoaminergic hypotheses]. *Neyronauki* [Neurosciences], 2006, vol. 2, no. 1–2, pp. 8–13.
2. Arhipov V. I., Kapralova M. V. Metabotropnye glutamatnye receptory kak misheni dlya sozdaniya novykh farmakologicheskikh sredstv [Metabotropic glutamate receptors as a target for the development of new pharmacological agents]. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya* [Experimental and Clinical Pharmacology], 2011, vol. 74, no. 10, pp. 46–52.
3. Baskin I. I., Palyulin V. A., Zefirov N. S. Molekulyarnoe modelirovanie retseptorov fiziologicheskii aktivnykh veshchestv dlya tseyey meditsinskoy khimii. [Molecular modeling of receptors of physiologically active substances for medicinal chemistry], *Uspekhi khimii* [Russian Chemical Reviews], 2009, vol. 78, no. 6, pp. 539–557.
4. Bachurin S. O., Zefirov N. S. Meditsinskaya khimiya dlya korrektsii funktsii mozga. [Medicinal Chemistry for the correction of brain function]. *Vestnik Rossiyskoy Akademii nauk* [Bulletin of the Russian Academy of Sciences], 2010, vol. 80, no. 5–6, pp. 497–503.
5. Bachurin S. O., Grigor'ev V. V., Beznosko B. K., Bolkunov A. V., Kovalev G. I., Proshin A. N. Odnovremennaya potentsiatsiya AMRA retseptorov i blokada NMDA retseptorov kak strategiya sozdaniya effektivnykh stimulyatorov kognitivnykh funktsiy [Simultaneous potentiation of AMPA receptors and blockade of NMDA receptors as a strategy for creating effective stimulants of cognitive functions]. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya* [Experimental and Clinical Pharmacology], 2010, vol. 73, no. 7, pp. 6–12.
6. Vasil'ev P. M. Informatsionnaya tekhnologiya prognoza farmakologicheskoy aktivnosti khimicheskikh soedineniy. Dissertatsiya doktora biologicheskikh nauk [Information technology of prognosis of pharmacological activity of chemical compounds. Thesis of Doctor of Biological Sciences], Volgograd, 2009, 428 p.
7. Vasil'ev P. M., Spasov A. A. Primenenie komp'yuternoy informatsionnoy tekhnologii dlya prognoza farmakologicheskoy aktivnosti strukturno raznorodnykh khimicheskikh soedineniy [The use of computer information technology for the prediction of the pharmacological activity of structurally diverse chemical compounds]. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta* [Bulletin of Volgograd State Medical University], 2005, vol. 13, no. 1, pp. 23–30.
8. Golovko A. I. Uchastie neyromediatornykh sistem v razviti abstinentsnogo sindroma pri opiatnoy narkomanii [Participation of neurotransmitter systems in the development of abstinence syndrome in opiate addiction]. *Narkologiya* [Narcology], 2004, no. 11, pp. 13–24.
9. Kovalev D. G. Antidepressivnaya aktivnost' i mekhanizm deystviya novykh proizvodnykh pirimidina i adenina. Dissertatsiya doktora meditsinskikh nauk [The antidepressant activity and mechanism of action of new pyrimidine and adenine derivatives. Thesis of Doctor of Medical Sciences]. Volgograd, 2011, 257 p.
10. Kudryashova I. V. Sinapticheskie i vnesinapticheskie NMDA-retseptory: Problemy i perspektivy [Synaptic and extrasynaptic NMDA-receptors: Problems and Prospects]. *Neyrokhiimiya* [Neurochemistry], 2007, vol. 24, no. 4, pp. 290–296.
11. Minkin V. I., Simkin B. Ja., Minyaev R. M. *Teoriya stroeniya molekul* [The theory of molecular structure]. Rostov-on-Don, Phoenix, 1997, 560 p.
12. Prognoz razvitiya meditsinskoy nauki na period do 2025 goda. Razrabotka novykh original'nykh lekarstvennykh sredstv [Forecast of development of medical science for the period up to 2025. Development of new original drugs]. Available at: [http://www.mcramn.ru/ramn\\_devel\\_to\\_2025/15.htm](http://www.mcramn.ru/ramn_devel_to_2025/15.htm) (accessed 01 June 2013).
13. AutoDock Vina / Molecular Graphics Lab, The Scripps Research Institute. Available at: <http://vina.scripps.edu>. (accessed 01 June 2013).
14. Bonuccelli U., Del Dotto P. New pharmacologic horizons in the treatment of Parkinson disease. *Neurology*, 2006, vol. 67, (7 Suppl 2), pp. S30–S38.
15. Fan M. M., Raymond L. A. N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor function and excitotoxicity in Huntington's disease. *Prog. Neurobiol.*, 2007, vol. 81, no. 5–6, pp. 272–293.
16. HyperCube Inc. Available at: <http://www.hyper.com>. (accessed 01 June 2013).
17. Krystal J. H., Petrakis I. L., Mason G., Trevisan L., D'Souza D. C. N-methyl-D-aspartate glutamate receptors and alcoholism: reward, dependence, treatment, and vulnerability. *Pharmacol. Ther.*, 2003, vol. 99, no. 1, pp. 79–94.
18. Marsden W. N. Stressor-induced NMDAR dysfunction as a unifying hypothesis for the aetiology, pathogenesis and comorbidity of clinical depression. *Med. Hypotheses*, 2011, vol. 77, no. 4, pp. 508–528.
19. Micu I., Jiang Q., Coderre E., Ridsdale A., Zhang L., Woulfe J., Yin X., Trapp B. D., McRory J. E., Rehak R., Zamponi G. W., Wang W., Stys P. K. NMDA receptors mediate calcium accumulation in myelin during chemical ischaemia. *Nature*, 2006, vol. 439, no. 7079, pp. 988–992.
20. Morris G. M. Huey R., Lindstrom W., Sanner M. F., Belew R. K., Goodsell D. S., Olson A. J. AutoDock4 and AutoDockTools4: Automated docking with selective receptor flexibility. *Comput. Chem.*, 2009, vol. 30, no. 16, pp. 2785–2791.

21. Mueller H. T., Meador-Woodruff J. H. Expression of the NR3A subunit of the NMDA receptor in human fetal brain. *Ann. NY Acad. Sci.*, 2003, vol. 1003, pp. 448–451.
22. RCSB PDB: Protein Data Bank of The Research Collaboratory for Structural Bioinformatics. Available at: <http://www.pdb.org>. (accessed 01 June 2013).
23. Trott O., Olson A. J. AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization and multithreading. *J. Comp. Chem.*, 2010, vol. 31, no. 2, pp. 455–461.
24. Właż P., Kasperek R., Właż A., Szumiło M., Wróbel A., Nowak G., Poleszak E. NMDA and AMPA receptors are involved in the antidepressant-like activity of tianeptine in the forced swim test in mice. *Pharmacol. Rep.*, 2011, vol. 63, no. 6, pp. 1526–1532.
25. Young D. C. *Computational Chemistry: A Practical Guide for Applying Techniques to Real-World Problems*. New-York, Wiley InterScience, 2001, 408 p.

УДК 616.155.16:576.8.077.3

Медико-биологические науки

© Ю.А. Кривенцев, Р.А. Бисалиева, Д.М. Никулина, 2015

## ОЦЕНКА ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ЗНАЧИМОСТИ ТЕСТОВ НА АНТЕНАТАЛЬНЫЕ КОМПОНЕНТЫ ГЕМОГЛОБИНОВОГО СПЕКТРА

**Кривенцев Юрий Алексеевич**, доктор медицинских наук, доцент кафедры биологической химии, ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-53-20, e-mail: [agma@astranet.ru](mailto:agma@astranet.ru).

**Бисалиева Рината Альбкалиевна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры биологической химии, ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-53-20, e-mail: [agma@astranet.ru](mailto:agma@astranet.ru).

**Никулина Дина Максимовна**, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой биологической химии, ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-53-20, e-mail: [agma@astranet.ru](mailto:agma@astranet.ru).

Сконструированы селективные иммунохимические тесты на эмбриональный и фетальный типы гемоглобина, отличающиеся специфичностью и имеющие высокую диагностическую и прогностическую ценность по всем исследованным нозологическим группам. Разработаны оптимальные алгоритмы их количественного анализа. Сформирован и апробирован алгоритм комплексной оценки гемоглобинового спектра, включающего в себя антенатальные типы гемоглобина. Анализ диагностической значимости предлагаемых иммунохимических тестов показал высокие значения их чувствительности (порог составил от  $1,73 \pm 0,28$  до  $2,14 \pm 0,19$  мг/л), точности ( $\pm 1,2\%$ ), надежности ( $r = 0,97$ ) и диагностической эффективности ( $p < 0,001$ ).

**Ключевые слова:** гемоглобины, иммунохимия, количественный анализ.

## ESTIMATION OF DIAGNOSTIC VALUE OF THE TESTS ON ANTENATAL COMPONENTS OF HEMOGLOBIN SPECTRUM

**Kriventsev Yuriy A.**, Doc. Sci. (Med.) Associate Professor, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel: (8512) 52-53-20, e-mail: [agma@astranet.ru](mailto:agma@astranet.ru).

**Bisalieva Rinata A.**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel: (8512) 52-53-20, e-mail: [agma@astranet.ru](mailto:agma@astranet.ru).

**Nikulina Dina M.**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel: (8512) 52-53-20, e-mail: [agma@astranet.ru](mailto:agma@astranet.ru).

Selective immunochemical tests on embryonic and fetal hemoglobin types have been designed, characterized by specificity and having a high diagnostic and prognostic value for all the studied nosological groups. We have developed optimal algorithms for quantitative analysis of fetal and embryonic hemoglobins. We have also formed and successfully tested an integrated assessment algorithm of hemoglobin spectrum, including antenatal types of hemoglobin. The analysis of the diagnostic value of the proposed immunochemical tests showed high values of their sensitivity (threshold value of  $1,73 \pm 0,28$  to  $2,14 \pm 0,19$  mg/l), accuracy ( $\pm 1,2\%$ ), reliability ( $r = 0,97$ ) and diagnostic efficiency ( $p < 0,001$ ).

**Key words:** hemoglobins, immunochemistry, quantitative analysis.

**Введение.** Анализ научной литературы последних лет свидетельствует о повышении интереса не только к общей фракции гемоглобина, но и к различным генотипам этого хромопротеида, являющихся диагностически значимыми маркерами при патологии красной крови, онкопатологии и гипоксии [5, 9, 17, 18]. Однако применяемые в современной клинико-диагностической практике методы количественной индикации фетального гемоглобина нельзя назвать абсолютно избирательными по этому белку. Метод Зингера, например, регистрирует всю щелочерезистентную фракцию хромопротеинов, к которой можно отнести и многие другие гемоглобиновые генотипы. Специфичных и адекватных методов выявления эмбрионального гемоглобина до настоящего времени в клинико-лабораторной практике не существует [7, 9, 10, 24]. Поэтому в последнее десятилетие активно проводится работа по моделированию селективных тест-систем на антенатальные типы гемоглобина: эмбриональный (HbE) и фетальный (HbF). Были созданы и успешно апробированы на клиническом материале иммунохимические тесты на HbF и HbE, специфичность и точность которых, безусловно, выше, чем у колориметрических методик [11, 15, 21, 23].

Таким образом, создание иммунохимических моноспецифических тест-систем на антенатальные типы гемоглобина, моделирование оптимальных алгоритмов количественного анализа на каждый из этих белков обуславливает необходимость формирования алгоритма комплексной оценки гемоглобинового спектра крови.

**Цель:** оценить диагностическую значимость разработанного комплекса диагностических тестов на антенатальные гемоглобины.

**Материалы и методы исследования.** Объектом исследования, проведенного в период с 2005 по 2015 гг., стали гемоглобины типов F и E. Биоматериал включал в себя 774 образца.

Применяли методы комбинированной щелочной денатурации (поэтапная обработка гемолизата раствором сульфата аммония 50 % насыщенности и 1,2 М раствором едкого натра с последующей седиментацией при 8 000 g), механически-термического гемолиза, электрофореза в полиакриламидном геле, препаративного электрофореза в агаровом геле на 0,1 М цитратном буфере с pH 6,0 (в авторской модификации), ионообменной и гель-проникающей хроматографии [2, 16].

Антисыворотки получали методом иммунизации кроликов породы «шиншилла» дробными дозами чистого антигена с адьювантом Фрейнда по стандартной схеме. При моделировании тест-систем применяли: выделение  $\alpha$ -цепей (общих для всех исследуемых типов гемоглобина) параклормеркурибензоатом, истощение антисывороток путем иммуноаффинной хроматографии на Bio Gel P-200 (гель и хроматографическая колонка фирмы «Bio-Rad Laboratories», США), иммуноэлектрофорез по Грабару и Уильямсу [2].

Для количественной и качественной регистрации белков в биоматериале использовали: унифицированный гемоглобинцианидный метод (по инструкции Департамента государственного контроля качества, эффективности, безопасности лекарственных средств и медицинской техники МЗ РФ от 17.06.2000); определение фетального гемоглобина по методу Бетке [19]; определение общего гемоглобина спектрофотометрически при 280 и 260 нм по Варбургу; иммунодиффузионное титрование по Оухтерлони в модификации Н.И. Храмовой и Г.И. Абелева; радиальную иммунодиффузию по Манчини в модификации Фехей и Мак-Келви [20]; ракетный электрофорез в агаровом геле по Лореллу [2].

Оценку диагностической значимости (ДЗ) разработанных тестов в сравнении с референтным диагнозом проводили по стандартной методике [1, 6] на основе данных их широкой клинической апробации. Оценку ДЗ-тестов на антенатальные гемоглобины проводили по двум нозологическим группам: миелопролиферативные заболевания крови (292 пациента) и патология новорожденных, сопровождающаяся хронической гипоксией (236 пациентов). Группу контроля составили 246 человек (табл. 1.)

Таблица 1

**Перечень использованного в работе биоматериала**

Материал	Число образцов (мужчины/женщины)	Место получения биоматериала
Пуповинная кровь новорожденных с гипоксией	236 (120/116)	МУЗ «Клинический родильный дом», г. Астрахань
Кровь гематологических больных с миелопролиферативными заболеваниями	292 (137/155)	Отделение гематологии ГУЗ АМ ОЦКБ, г. Астрахань
Здоровые доноры (группы контроля)	246 (124/122)	Станция переливания крови, г. Астрахань
<b>ВСЕГО</b>	<b>774 (381/393)</b>	

Для статистического анализа результатов исследования использовали лицензионный пакет прикладных программ статистического анализа Excel-2003 (Microsoft), Statistica 6.0 (Stat Soft, Inc., США). Для каждой выборки вычисляли средние величины ( $M$ ), среднее квадратичное отклонение ( $\sigma$ ), средние ошибки средней арифметической ( $m$ ). С целью определения значимости различий сопоставляемых величин применяли  $t$ -критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони и однофакторный дисперсионный анализ с вычислением  $F$ -критерия Фишера. Различия считали значимыми при  $p < 0,05$ . Для оценки межгрупповой зависимости проводили линейный корреляционный анализ Пирсона (коэффициент корреляции –  $r$ ). Корреляция считалась высокой при приближении модульной величины  $r$  к единице. Статистические взаимосвязи между показателями оценивали применением корреляционного, регрессионного анализа и методов многомерной статистики [4].

**Результаты исследования и их обсуждение.** Ранее были получены новые данные по физико-химическим свойствам HbF, HbE, HbA<sub>1</sub> и HbA<sub>2</sub> и разработаны оптимальные алгоритмы выделения и очистки по каждому из этих белков [8, 12, 13, 22], что легло в основу представленной работы, в ходе которой были использованы очищенные препараты HbF, HbE, HbA<sub>1</sub> и HbA<sub>2</sub> для иммунизации кроликов и получения специфических иммунных антисывороток.

Верификацию полученных тест-систем осуществляли путем: специфического окрашивания бензидиновым и гваяколовым методами, иммунохимического анализа с необходимым антигенным материалом иммунодиффузией по Оухтерлони и иммуноэлектрофорезом.

Далее были смоделированы моновалентные специфические иммунохимические тест-системы на:

- HbF, в которой тест-антигеном является гемолизат пуповинной крови в разведении: 1/64–1/256, порог чувствительности тест-системы –  $2,25 \pm 0,27$  мг/л ( $p < 0,005$ );
- HbE, где тест-антигеном становится экстракт тканей эмбриона (срок – 6–9 недель) в рабочем разведении 1/8–1/16, порог чувствительности –  $4,24 \pm 0,21$  мг/л, ( $p < 0,01$ );
- HbA<sub>1</sub>, в которой тест-антигеном является гемолизат крови взрослых доноров в разведении: 1/128–1/512, порог чувствительности –  $3,23 \pm 0,17$  мг/л ( $p < 0,01$ );
- HbA<sub>2</sub>, тест-антигеном становится очищенный препарат HbA<sub>2</sub> в разведении: 1/32–1/64, порог чувствительности –  $4,43 \pm 0,18$  мг/л ( $p < 0,01$ ).

Смоделированные иммунохимические тест-системы в дальнейшем использовали для разработки оптимальных способов количественного анализа изучаемых типов гемоглобина.

Для количественной индикации HbF разработали способ ракетного электрофореза в агаровом геле с додецилсульфатом натрия [14]. Корреляционный анализ Пирсона показал высокую прямую зависимость уровня HbF от квадрата диаметра кольца преципитации ( $r = 0,95$ ;  $p < 0,001$ ). Преимущества способа: высокая чувствительность (порог чувствительности –  $1,73 \pm 0,28$  мг/л); селективность; точность (максимальная погрешность  $\pm 2$  %); экономия времени (9–12 ч); значимость определения, в том числе и при определении малых величин гемоглобина ( $F = 8,4$ ;  $p < 0,01$ ).

Разработан и успешно апробирован способ восходящей трехэтапной индикации HbE, включающий в себя: радиальное иммунодиффузионное тестирование в системе с двойным наполнением лунки моновалентной антисывороткой (порог чувствительности –  $2,14 \pm 0,19$  мг/л); классическое радиальное иммунодиффузионное тестирование (порог чувствительности –  $4,24 \pm 0,22$  мг/л) и титрование в тест-системе в кратных разведениях антигена. В каждой последующей фазе тестировали только пробы, положительно прореагировавшие в предыдущей фазе.

Созданы алгоритмы иммунохимической количественной индикации HbA<sub>1</sub> и HbA<sub>2</sub>, основанные на методе РИД по Манчини в модификации Фехей и Мак-Келви. Преимущества предлагаемых способов: чувствительность (порог чувствительности от  $2,1 \pm 0,32$  до  $2,9 \pm 0,41$  мг/л;  $\sigma = 0,08$ ); специфичность, точность (максимальная погрешность  $\pm 2,8$  %); экономия трудозатрат за счет сокращения времени методики (не более 12 ч); значимость определения, в том числе и при определении малых величин гемоглобина ( $F = 6,9$ ,  $p < 0,01$ ).

На основе созданных тестовых методик смоделирован алгоритм комплексного количественного клинико-лабораторного анализа гемоглобинового профиля. Последовательность предлагаемой схемы включает в себя: определение общего гемоглобина (Hb) унифицированным гемоглобинцианидным методом; определение гемоглобина A<sub>2</sub>, фетального и эмбрионального гемоглобинов разработанными методами индикации и определение уровня гемоглобина A<sub>1</sub> как разности между количеством общего Hb и гемоглобинов A<sub>2</sub>, F, E.

Проведен сравнительный анализ соотношения гемоглобинов A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub> и F описанными способами, а также параллельно с определением общего гемоглобина гемоглобинцианидным методом у 147 до-



норов с адекватной гендерной выборкой (73 мужчины и 73 женщины) (табл. 2). Установлено, что средние показатели концентрации гемоглобинов A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub> и F, в пересчете на относительные единицы от общего Hb составляют 94,32; 2,14 и 2,91 %, соответственно. Статистический анализ позволил выявить высокую положительную корреляцию между суммой концентраций HbA<sub>1</sub>, HbA<sub>2</sub> и HbF (в мг/л), определенных иммунохимически, и концентрацией общего гемоглобина, определенной гемоглобинцианидным методом ( $r = 0,97$ ); при этом ошибка метода составляет всего 0,69 % ( $p < 0,05$ ).

Таблица 2

**Значения общего гемоглобина и его изотипов**

Тип Hb	Методика определения	Концентрация, г/л	$\sigma$	% Hb
Общий Hb (n = 147)	Унифицированный гемоглобинцианидный метод	145,82 ± 24,4	15,62	100
HbA <sub>1</sub> (n = 147)	РИД по Манчини в модификации Фехей и Мак-Келви	137,51 ± 19,7	13,09	94,3
HbA <sub>2</sub> (n = 147)	РИД по Манчини в модификации Фехей и Мак-Келви	3,073 ± 0,12	0,10	2,1
HbF (n = 147)	Ракетный электрофорез в оригинальной модификации	4,242 ± 0,19	0,16	2,9

Такой подход позволяет провести комплексный анализ по общему Hb и важнейшим его генотипам с высокой точностью (максимальная погрешность ± 1,2 %); чувствительностью (порог чувствительности – от 1,7 ± 0,29 до 2,13 ± 0,3 мг/л); специфичностью и значимостью ( $p < 0,001$ ). Кроме того, следует отметить экономию трудозатрат за счет исключения из общей схемы этапа иммунохимического определения HbA<sub>1</sub>.

На заключительном этапе работы проведена оценка диагностической значимости иммунохимических тестов на гемоглобины E и F. По каждому из разработанных алгоритмов рассчитаны показатели диагностической чувствительности (Se), специфичности (Sp), диагностической эффективности (DE), прогностичности положительного (PVP) и отрицательного (PVN) результатов стандартной методикой [1, 3] по изучаемой нозологии. Анализ ДЗ дал следующие результаты.

**1. Миелопролиферативные заболевания.** Поскольку иммунохимический тест на фетальный гемоглобин давал количественные результаты, а его оценка носила альтернативный характер, использовали точку разделения, которая в данном случае была равна  $651 + 4 \times 29,3 = 768,2$  мг/л. Результаты референтной оценки иммунохимического теста на фетальный гемоглобин при исследуемой патологии оказались высокими (табл. 3).

Таблица 3

**Оценка ДЗ-теста на HbF при миелопролиферативных заболеваниях**

Исследуемые группы	Se, %	Sp, %	PVP, %	PVN, %	DE, %
Эритремия	93,4	100	100	92,7	96,64
Сублейкемический миелоз	91,8			89,2	95,93
Хронический миелолейкоз	89,3			85,6	94,8
Острый миелолейкоз	87,3			86,1	93,5

*Примечание: Se – чувствительность, Sp – специфичность, PVP – прогностичность положительного результата, PVN – прогностичность отрицательного результата, DE – диагностическая эффективность*

Как и ожидалось, тест на HbE оказался наиболее чувствительным при выявлении эритремии – 67,78 %. Специфичность и прогностичность положительного результата теста по всем нозологическим формам оказались максимальными (100 %).

**2. Патология новорожденных.** В оценке эффективности способа количественного иммунохимического определения HbF использовали следующие точки разделения: для детей с тяжелой внутриутробной гипоксией – 1353,1 мг/л (M+4 $\sigma$ ); для детей с тяжелой внутриутробной гипоксией в сочетании с глубокой недоношенностью – 840,3 мг/л (M-4 $\sigma$ ) (табл. 4).

Таблица 4

**Оценка диагностической эффективности иммунохимических тестов на HbE и HbF при патологии новорожденных**

Тест на:	Se, %	Sp, %	PVP, %	PVN, %	ДЭ, %
HbE	63,8	100	100	58,7	66,9
HbF	87,7–92,5	88,3	82,8	80,2–88,6	89,3

## Выводы.

1. Сформированы алгоритмы проведения количественного селективного анализа эмбрионального гемоглобина, фетального гемоглобина, гемоглобинов типов А<sub>1</sub> и А<sub>2</sub> на основе самостоятельно смоделированных специфических иммунохимических тест-систем.
2. Создана новая комплексная схема количественной оценки гемоглобинового спектра по основным типам гемоглобина, отличающаяся специфичностью, высокой чувствительностью, точностью.
3. Анализ диагностической значимости созданных тестов на гемоглобины Е и F показал высокие значения их чувствительности, специфичности, диагностической эффективности, прогностичности положительного и отрицательного результатов.

## Список литературы

1. Власов, В. В. Эффективность диагностических исследований / В. В. Власов – М. : Медицина, 1988. – 36 с.
2. Галь, Э. Электрофорез в разделении биохимических макромолекул / Э. Галь, Г. Медьеша, Л. Верещки. – М. : Знание, 1982. – 446 с.
3. Гаранина, Е. Н. Качество лабораторного анализа. Факторы, критерии и методы оценки / Е. Н. Гаранина. – М. : Лабинформ, 1997. – 18 с.
4. Гланц, С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц; пер. с англ. – М. : Практика, 1999. – 459 с.
5. Даштаянц, Г. А. Клиническая гематология / Г. А. Даштаянц. – Киев : Здоровье, 1973. – 272 с.
6. Делекторская, Л. Н. Оценка диагностической информативности лабораторных тестов : методические рекомендации / Л. Н. Делекторская, Л. М. Пименова, О. Г. Кадашева // Клиническая лабораторная диагностика. – 1992. – № 1/2. – С. 49–59.
7. Иржак, Л. И. Гемоглобины и их свойства / Л. И. Иржак. – М. : Наука, 1983. – 150 с.
8. Кривенцев, Ю. А. Гемоглобины человека : иммунобиохимическая характеристика и медико-биологическое значение : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Ю. А. Кривенцев. – М., 2009. – 42 с.
9. Кривенцев, Ю. А. Гетерогенная система гемоглобинов: иммунобиохимическая характеристика и медико-биологическое значение / Ю. А. Кривенцев. – Saarbrücken : Palmarium Academic Publishing, 2012. – 101 с.
10. Кривенцев, Ю. А. Современный взгляд на гетерогенную систему гемоглобина / Ю. А. Кривенцев, Р. А. Бисалиева, П. А. Иванов // Астраханский медицинский журнал. – 2012. – Т. 7, № 3. – С. 19–24.
11. Кривенцев, Ю. А. Новый способ клинической оценки гемоглобинового спектра / Ю. А. Кривенцев, Р. А. Бисалиева, Л. М. Ишмамедова, А. И. Носков, М. В. Рамазанов // Сибирский медицинский журнал. – 2011. – № 3. – С. 52–54.
12. Кривенцев, Ю. А. Гемоглобиновый профиль при гемобластозах / Ю. А. Кривенцев, Р. А. Бисалиева, С. В. Осыко, М. Ю. Кривенцева, А. И. Носков // Казанская наука. – 2010. – № 9. – С. 23–26.
13. Кривенцев, Ю. А. Иммунохимический анализ концентрации фетального гемоглобина в крови новорожденных мальчиков и девочек с внутриутробной гипоксией / Ю. А. Кривенцев, Д. М. Никулина, Р. А. Бисалиева // Омский научный вестник. – 2006. – Т. 46, № 9. – С. 272–274.
14. Кривенцев, Ю. А. Пат. 2310204 Рос. Федерация, МПК G01N33/72 Способ количественного определения фетального гемоглобина человека / Ю. А. Кривенцев, Д. М. Никулина, Р. А. Бисалиева; заявитель и патентообладатель ГБОУ ВПО АГМА Минздрава России. – № 2006107774; заявл. 13.03.2006; опубл. 10.11.2007. Бюл. № 31.
15. Никулина, Д. М. Новый иммунохимический тест для лабораторной оценки состояния эритронов / Д. М. Никулина, Ю. А. Кривенцев, Р. А. Бисалиева, С. В. Лапеко // Клиническая лабораторная диагностика. – 2009. – № 12. – С. 27–30.
16. Остерман, Л. А. Хроматография белков и нуклеиновых кислот / Л. А. Остерман. – М. : Наука, 1985. – 689 с.
17. Тодоров, Й. Клинические лабораторные исследования в педиатрии / Й. Тодоров. – София : Медицина и физкультура, 1968. – 837 с.
18. Токарев, Ю. Н. Иммунохимический метод ряда гемоглобинопатий : методические рекомендации / Ю. Н. Токарев, А. Н. Ахундова, А. П. Андреева. – Баку : Новая книжная типография, 1982. – 9 с.
19. Betke, K. Estimation of small percentages of foetal haemoglobin / K. Betke, H. R. Marti, I. Schlicht // Nature. – 1959. – Vol. 184, Suppl 24. – P. 1877–1878.  
В PubMed есть такой источник:
20. Fahey, J. L. Quantitative determination of serum immunoglobulins in antibody-agar plates / J. L. Fahey, E. M. McKelvey // J. Immunol. – 1965. – Vol. 94. – P. 84–90.
21. Nikulina, D. M. Embryonic and fetal Hemoglobins are not only Indicators of Hypoxia, but also possibly additional Markers in Monitoring Patients with Hemoblastosis / D. M. Nikulina, Y. A. Kriventsev, R. A. Bisaliev, L. V. Zakljakova, N. V. Borisova // Tumor Biology. – 2010. – Vol. 31, № 1. – P. 43–44.

22. Nikulina, D. M. Molecular interactions and possible polyfunctionality of serum blood protein which is associated with inflammation, tumors and autoimmune conditions / D. M. Nikulina, T. B. Vorobyeva, Y. A. Kriventsev, A. A. Gavrilenko, R. A. Bisaliev // FEBS Journal, Vol. 281, № 4, Suppl. 1. – 2014. – P. 145–146.

23. Nikulina, D. Diagnostic potential of fetal and embryonic hemoglobins as a markers of hypoxia, fetal development and hemoblastosis / D. Nikulina, O. Dyakova, A. Agapova, T. Panova, Y. Kriventsev, R. Bisaliev, L. Bachmutova, S. Lapeko, L. Ogul, L. Zaklyakova, P. Ivanov // FEBS Journal, – 2013. – Vol. 280, № 3, (Suppl. 1). – P. 283.

24. Singer, K. Studies of abnormal haemoglobins. 1. Their demonstration in sickle cell anemia and other hemolytic disorders by means of alkali denaturation / K. Singer, A. I. Chernof, L. Singer // Blood. – 1951. – Vol. 6, № 5. – P. 413–428.

## References

1. Vlasov V. V. Effektivnost' diagnosticheskikh issledovaniy [The effectiveness of diagnostic tests]. Moscow, Medicine, 1988, 36 p.

2. Gal' E., Med'eshi G., Veretski L. Elektroforez v razdelenii biokhimicheskikh makromolekul [Electrophoresis in separation of biochemical macromolecules]. Moscow, Znanie, 1982, 446 p.

3. Garanina E. N. Kachestvo laboratornogo analiza. Faktory, kriterii i metody otsenki [The quality of the laboratory analysis. Factors, criteria and evaluation methods.]. Moscow, Labinform, 1997, 18 p.

4. Glants S. Mediko-biologicheskaya statistika [Biomedical Statistics]. Moscow, Praktika, 1999, 459 p.

5. Dashtayants G. A. Klinicheskaya gematologiya [Clinical hematology]. Kiev, Zdorov'e, 1973, 272 p.

6. Delektorskaya L. N., Pimenova L. M., Kadasheva O. G. Otsenka diagnosticheskoy informativnosti laboratornykh testov: metodicheskie rekomendatsii [Evaluation of diagnostic informativity of laboratory tests: guidelines]. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika [Clinical laboratory diagnostics]. Moscow, 1992, no. 1/2, pp. 49–59.

7. Irzhak L. I. Gemoglobiny i ikh svoystva [Hemoglobins and their properties]. Moscow, Nauka, 1983, 150 p.

8. Kriventsev Yu. A. Gemoglobiny cheloveka: immunobiokhimicheskaya kharakteristika i mediko-biologicheskoe znachenie. Avtoreferat dissertatsii doktora meditsinskih nauk [Human hemoglobin: immunobiochemical characteristics and biomedical importance. Abstract of thesis of Doctor of Medical Sciences]. Moscow, 2009, 42 p.

9. Kriventsev Yu. A. Geterogennaya sistema gemoglobinov: immunobiokhimicheskaya kharakteristika i mediko-biologicheskoe znachenie [Heterogeneous hemoglobin system: immunobiochemical characteristics and biomedical importance]. Saarbrücken, Palmarium Academic Publishing, 2012, 101 p.

10. Kriventsev Yu. A., Bisaliev R. A., Ivanov P. A. Sovremennyy vzglyad na geterogennuyu sistemu gemoglobina [The modern view on heterogeneous systems of hemoglobin]. Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal [Astrakhan Medical Journal], 2012, vol. 7, no. 3, pp. 19–24.

11. Kriventsev Yu. A., Bisaliev R. A., Ishmamedova L. M., Noskov A. I., Ramazanov M. V. Novyy sposob klinicheskoy otsenki gemoglobinovogo spektra [A new way of clinical assessment of hemoglobin spectrum]. Sibirskiy meditsinskiy zhurnal [Siberian Medical Journal], 2011, no. 3, pp. 52–54.

12. Kriventsev Yu. A., Bisaliev R. A., Osyko S. V., Kriventseva M. Yu., Noskov A. I. Gemoglobinovyy profil' pri gemoblastozakh [Hemoglobin profile at hemoblastosis]. Kazanskaya nauka [Kazan science], 2010, no. 9, pp. 23–26.

13. Kriventsev Yu. A., Nikulina D. M., Bisaliev R. A. Immunokhimicheskii analiz kontsentratsii fetal'nogo gemoglobina v krovi novorozhdennykh mal'chikov i devochek s vnutriutrobnoy gipoksiey [Immunochemical analysis of the concentration of fetal hemoglobin in the blood of newborn boys and girls with intrauterine hypoxia]. Omskiy nauchnyy vestnik [Omsk Scientific Bulletin], Omsk, 2006. vol. 46, no. 9, pp. 272–274.

14. Kriventsev Yu. A., Nikulina D. M., Bisaliev R. A. Sposob kolichestvennogo opredeleniya fetal'nogo gemoglobina cheloveka [A method of quantitative determination of human fetal hemoglobin]. RF Patent, no. 2310204, 2006.

15. Nikulina D. M., Kriventsev Yu. A., Bisaliev R. A., Lapeko S. V. Novyy immunokhimicheskii test dlya laboratornoy otsenki sostoyaniya eritrona [A new immunochemical test for laboratory assessment of erythron]. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika [Clinical Laboratory diagnostics], 2009, no. 12, pp. 27–30.

16. Osterman L. A. Khromatografiya belkov i nukleinykh kislot [Chromatography of proteins and nucleic acids]. Moscow, Nauka [Science], 1985, 689 p.

17. Todorov Y. Klinicheskie laboratornye issledovaniya v pediatrii [Clinical laboratory studies in pediatrics]. Sophia, Meditsina i fizkul'tura [Health and Physical Education], 1968, 837 p.

18. Tokarev Yu. N., Akhundova A. N., Andreeva A. P. Immunokhimicheskii metod ryada gemoglobinopatiy: Metodicheskie rekomendatsii [Immunochemical method of hemoglobinopathy number: Method. recommendations]. Baku, Novaya knizhnaya tipografiya, 1982, 9 p.

19. Betke K., Marti H. R., Schlicht I. Estimation of small percentages of foetal haemoglobin. Nature, 1959, vol. 184, Suppl. 24, pp. 1877–1878.

20. Fahey J. L., McKelvey E. M. Quantitative determination of serum immunoglobulins in antibody-agar plates. J. Immunol., 1965, vol. 94, pp. 84–90.

21. Nikulina D. M., Kriventsev Ju. A., Bisaliev R. A., Zaklyakova L. V., Borisova N. V. Embryonic and fetal Hemoglobins are not only Indicators of Hypoxia, but also possibly additional Markers in Monitoring Patients with Hemoblastosis. Tumor Biology, 2010, vol. 31, no. 1, pp. 43–44.

22. Nikulina D. M., Vorobyeva T. B., Krivencev Ju. A., Gavrilenko A. A., Bisalieva R. A. Molecular interactions and possible polyfunctionality of serum blood protein which is associated with inflammation, tumors and autoimmune conditions. FEBS Journal, vol. 281, no. 4, Suppl. 1, 2014, pp. 145–146.

23. Nikulina D., Dyakova O., Agapova A., Panova T., Krivencev Ju., Bisalieva R., Bachmutova L., Lapeko S., Ogul L., Zaklyakova L., Ivanov P. Diagnostic potential of fetal and embryonic hemoglobins as a markers of hypoxia, fetal development and hemoblastosis. FEBS Journal, 2013, vol. 280, no. 3, Suppl. 1, pp. 283.

24. Singer K., Chernofi A. I., Singer L. Studies of abnormal haemoglobins. 1. Their demonstration in sickle cell anemia and other hematomic disorders by means of alkali denaturation. Blood, 1951, vol. 6, no. 5, pp. 413–428.

УДК 616.127-006  
© А.Г. Кузьмин, 2015

Клиническая медицина

## ДЕЗАДАПТИВНОЕ РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ СЕРДЦА ПОСЛЕ Q-ОБРАЗУЮЩЕГО ИНФАРКТА МИОКАРДА

*Кузьмин Александр Геннадьевич*, кандидат медицинских наук, соискатель кафедры пропедевтики внутренних болезней, ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 672090, г. Чита, ул. Горького, д. 39-а, тел.: (3022) 23-94-12, e-mail: kualgen@mail.ru.

Ремоделирование сердца после Q-образующего инфаркта миокарда характеризуется повышенным риском фатальных аритмий и прогрессированием хронической сердечной недостаточности. Установлено, что у пациентов с хронической сердечной недостаточностью III функционального класса формируется дезадаптивное ремоделирование сердца, включающее в себя комплекс бивентрикулярных морфофункциональных маркеров.

*Ключевые слова:* хроническая сердечная недостаточность, ремоделирование.

## MALADAPTIVE CARDIAC REMODELING AFTER Q-MYOCARDIAL INFARCTION

*Kuzmin Aleksandr G.*, Cand. Sci. (Med.), candidate for a degree, Chita State Medical Academy, 39-a Gor'kogo St., Chita, 672090, Russia, tel : (3022) 23-94-12, e-mail: kualgen@mail.ru.

Cardiac remodeling after Q-myocardial infarction is characterized by an increased risk of fatal arrhythmias and progression of heart failure. It is found that patients with chronic heart failure of the III functional class develop maladaptive cardiac remodeling including a complex of biventricular morfofunctional markers.

*Key words:* chronic heart failure, remodeling.

**Введение.** Гибель значительной части работоспособного миокарда индуцирует развитие структурной перестройки сердца, которая реализуется на фоне негативных влияний нейроэндокринной, симпатoadrenalовой систем, активации системы провоспалительных цитокинов, нарушений внутрисердечной и центральной гемодинамики, как правило, имеет непрерывно прогрессирующее во времени течение и тесно связана с ухудшением качества жизни. Итогом структурного преобразования сердца вследствие Q-образующего инфаркта миокарда левого желудочка (Q-ИМ<sub>ЛЖ</sub>) служат необратимые морфофункциональные преобразования сердца, тесно связанные с прогрессированием клинических проявлений хронической сердечной недостаточности (ХСН), которая, по данным Фремингемского исследования [27], развивается в течение 5 лет у 14 % пациентов. Одной из причин формирования ХСН является дезадаптивное ремоделирование, характеризующееся дилатацией, деформацией левого желудочка (ЛЖ), его систолической и диастолической дисфункцией [26]. Поэтому изучение дополнительных маркеров бивентрикулярного дезадаптивного ремоделирования сердца у пациентов с исходным поражением ЛЖ вследствие Q-ИМ<sub>ЛЖ</sub> является актуальным.

**Цель:** выявить морфофункциональные маркеры дезадаптивной модели сердца после Q-ИМ<sub>ЛЖ</sub>.

**Материалы и методы исследования.** Обследовано 253 пациента (204 мужчины, 49 женщин), средний возраст которых составил  $60 \pm 8,7$  лет, перенесших Q-ИМ<sub>ЛЖ</sub> различной локализации, давностью 3–4 года с клиническими проявлениями ХСН II стадии, II и III функционального класса (ФК) по классификации NYHA (II ФК – 118 пациентов, III ФК – 135 больных).

Исследование выполнялось в течение 12 месяцев в соответствии со стандартами Good Clinical Practice и принципами Хельсинской декларации. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом.

ским комитетом при ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России.

За период наблюдения скончалось 11 пациентов, общая летальность составила 15 % (5 случаев – вследствие внезапной смерти, 3 наблюдения – из-за повторного Q-ИМ<sub>ЛЖ</sub>, 3 эпизода – вследствие декомпенсации ХСН). Хроническая аневризма ЛЖ выявлена у 39 (29 %) пациентов, сочетание с гипертонической болезнью – у 105 (78 %) обследованных, сахарным диабетом II типа – у 61 (45 %) больного.

Базисными препаратами при лечении ХСН стали ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента,  $\beta$ -адреноблокаторы, диуретики, дезагреганты, статины. Диагноз Q-ИМ<sub>ЛЖ</sub> установлен в соответствии с третьим универсальным определением инфаркта миокарда 2012 г. (ESC/ACCF/ANA/WHF) [25].

Наличие ХСН диагностировали на основании: жалоб, объективного обследования, данных о дисфункции сердца (ЭКГ, эхокардиографии – ЭхоКГ), определения концентрации N-концевого фрагмента натрийуретического предшественника В типа (NT-proBNP) в плазме крови. Качество жизни оценивали с помощью Миннесотского вопросника Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHFQ) [20]; тяжесть клинических проявлений и ФК ХСН – по шкале оценки клинического состояния (ШОКС); толерантность к физической нагрузке анализировали с помощью теста с 6-минутной ходьбой [6]. Контрольную группу составили 30 условно здоровых людей, сопоставимых по возрасту и полу, без клинических проявлений ИБС и ХСН.

ЭхоКГ выполнена на аппарате Vivid-7 (GE) по стандартной методике. Морфологию ЛЖ оценивали по массе миокарда ЛЖ (ММ<sub>ЛЖ</sub>), индексу ММЛЖ (иММ<sub>ЛЖ</sub>), индексу конечного диастолического (иКДО<sub>ЛЖ</sub>) и систолического объемов ЛЖ (иКСО<sub>ЛЖ</sub>), индексу конечного диастолического (иКДР<sub>ЛЖ</sub>) и систолического размеров ЛЖ (иКСР<sub>ЛЖ</sub>), относительной толщине стенки ЛЖ (ОТС<sub>ЛЖ</sub>) [6, 10, 17]. С учетом критериев J.S. Gottdiener и соавторов [12], рекомендаций A. Ganau и соавторов [11], рекомендаций Американской (ASE) и Европейской (EAE) ассоциаций по эхокардиографии от 2005 г. [15] были составлены обобщенные критерии определения типа ремоделирования ЛЖ. На основании данных критериев [5] были выделены четыре модели ЛЖ: нормальная геометрия, эксцентрическое ремоделирование ЛЖ, концентрическое ремоделирование ЛЖ, смешанный тип ремоделирования ЛЖ. Морфологию правого желудочка (ПЖ) оценивали по индексу конечного диастолического (иКДО<sub>ПЖ</sub>) и систолического объемов ПЖ (иКСО<sub>ПЖ</sub>), индексу конечного диастолического (иКДР<sub>ПЖ</sub>) и систолического размеров ПЖ (иКСР<sub>ПЖ</sub>), относительной толщине стенки ПЖ (ОТС<sub>ПЖ</sub>). Глобальную систолическую функцию ЛЖ и ПЖ оценивали по величине фракции выброса (ФВ<sub>ЛЖ</sub> и ФВ<sub>ПЖ</sub>) [4, 6, 10], систолической скорости движения латеральной части фиброзных колец митрального (S<sub>м</sub>) и трикуспидального (S<sub>тр</sub>) клапанов, скорости увеличения систолического давления в ЛЖ и ПЖ (dP/dt<sub>ЛЖ</sub>, dP/dt<sub>ПЖ</sub>) [10, 21]. В режиме импульсно-волновой доплерографии ЭхоКГ и импульсно-волнового режима тканевого доплера миокарда (ТДМ) рассчитывали конечное диастолическое давление в левом желудочке (КДД<sub>ЛЖ</sub>) [23], давление заклинивания легочной артерии (ДЗЛА) [1] и легочное сосудистое сопротивление (ЛСС) [16], среднее давление в легочной артерии (СрДЛА) рассчитывали по формуле A. Kitabatakae [10]. Для количественной характеристики величины пред- и постнагрузки ЛЖ оценивали конечный систолический и диастолический миокардиальный стресс (КСМС<sub>ЛЖ</sub>, КДМС<sub>ЛЖ</sub>) [9] и преднагрузки правого желудочка – конечный систолический миокардиальный стресс (КСМС<sub>ПЖ</sub>) [7]. Для объективизации процессов ремоделирования сердца наряду с величинами линейных размеров и объемов ЛЖ, ПЖ проведен анализ индексов ремоделирования (ФВ<sub>ЛЖ</sub>/КСМС<sub>ЛЖ</sub>, ФВ<sub>ПЖ</sub>/КСМС<sub>ПЖ</sub>, ФВ<sub>ЛЖ</sub>/иС<sub>диаст</sub>, где иС<sub>диаст</sub> это индекс сферичности ЛЖ в диастолу) [24].

Диастолическую функцию ЛЖ и ПЖ анализировали в импульсно-волновом режиме ЭхоКГ и ТДМ. При ЭхоКГ измеряли скорость раннего (E<sub>м</sub> и E<sub>тр</sub>) и позднего (A<sub>м</sub> и A<sub>тр</sub>) диастолического наполнения ЛЖ, ПЖ и их соотношение (E<sub>м</sub>/A<sub>м</sub> и E<sub>тр</sub>/A<sub>тр</sub>). При ТДМ измеряли скорости движения латеральной части митрального, трикуспидального атриовентрикулярных (AV) колец в раннюю (E<sub>м</sub>' и E<sub>тр</sub>'), позднюю (A<sub>м</sub>' и A<sub>тр</sub>') диастолу, их соотношение (E<sub>м</sub>'/A<sub>м</sub>' и E<sub>тр</sub>'/A<sub>тр</sub>'). Оценивали соотношение скорости раннего диастолического наполнения ЛЖ и ПЖ (E<sub>м</sub> и E<sub>тр</sub>) при ЭхоКГ и скорости движения латеральной части митрального, трикуспидального AV колец в раннюю (E<sub>м</sub>' и E<sub>тр</sub>') диастолу – E/E<sub>м</sub>' и E/E<sub>тр</sub>' [1].

Полученные данные обрабатывали с помощью пакета статистического анализа Microsoft Office Excel 7.0. При нормальном распределении результаты представлены в виде  $M \pm \sigma$ . Достоверность различий оценивали по критерию Стьюдента (t). При ненормальном распределении рядов применены непараметрические методы. Показатели выражены в виде медианы (Me) с размахом (25–75 перцентиль). Оценку различий проводили по критерию Краскела-Уоллиса, критерию Даннета. Результаты

считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

**Результаты исследования и их обсуждение.** Проведено изучение и сравнение основных морфофункциональных величин ЛЖ и ПЖ после Q-ИМ<sub>ЛЖ</sub> у пациентов со сформированными морфологическими моделями ЛЖ с клиническими проявлениями ХСН II и III ФК. В таблице 1 представлены средние величины систоло-диастолических показателей ЛЖ и ПЖ. Полученные данные о глобальной сократительной функции желудочков указывают на умеренное снижение систолической функции ЛЖ у пациентов II ФК и на значительное ее снижение у пациентов III ФК ХСН. Глобальная систолическая функция ПЖ снижена в группах с клиническим фенотипом ХСН III ФК, у пациентов II ФК фиксируется в пределах нормальных значений. В группах пациентов с III ФК значительно снижены систолические показатели ЛЖ и умеренно ПЖ –  $\Phi В_{ЛЖ}$ ,  $\Phi В_{ПЖ}$ , скорость увеличения систолического давления в ЛЖ –  $dP/dt_{ЛЖ}$  и ПЖ –  $dP/dt_{ПЖ}$ , амплитуда движения левого AV кольца –  $S_M$ , правого AV кольца –  $S_{тр}$  независимо от типа ремоделирования ЛЖ. У пациентов II ФК аналогичные показатели связаны с типом ремоделирования ЛЖ и в большей степени снижены у представителей с эксцентрической и смешанной моделью ЛЖ.

Наряду с изменениями систолических показателей отмечено, что преобладающими типами нарушения диастолического наполнения ЛЖ у пациентов III ФК являлись «псевдонормальный» и «рестриктивный» варианты, при которых величина соотношения  $E_M/A_M$  принимала значения от 1 до 2 и более, а соотношение  $E_M'/A_M'$  – менее 1, для ПЖ характерным проявлением диастолической дисфункции являлся тип «замедленной релаксации», при которой соотношения  $E_{тр}/A_{тр}$  и  $E_{тр}'/A_{тр}'$  имели значения менее 1. При «рестриктивном» типе диастолической дисфункции ЛЖ соотношение  $E_M/E_M'$  принимало значения от 16,2 до 20,3, а при «псевдонормальном» – 13,6–16,8; величина  $E_{тр}/E_{тр}'$  при нарушении наполнения ПЖ по типу «замедленной релаксации» соответствовала значениям от 8,2 до 14,7.

У пациентов II ФК с нормальной геометрией и концентрическим ремоделированием ЛЖ основным типом нарушения диастолического наполнения ЛЖ являлась «замедленная релаксация», в других группах – «псевдонормализация». Наряду с измененным профилем трансмитрального потока по типу «псевдонормализации» (эксцентрическое, концентрическое и смешанное ремоделирование ЛЖ) снижена пиковая скорость раннего диастолического смещения левого AV кольца –  $E_M'$  менее 7 см/с, а пиковая скорость  $E_{тр}'$  в группах с эксцентрическим и смешанным ремоделированием ЛЖ соответствует значению менее 9 см/с. Кроме того, величина соотношения  $E_M/E_M'$  в группах с эксцентрическим и смешанным ремоделированием ЛЖ и «псевдонормальным» трансмитральным потоком соответствовала значениям от 10,1 до 13,9, а величина  $E_{тр}/E_{тр}'$  варьировала от 4,2 до 6,3.

Значительное снижение сократительной способности и выраженные расстройства диастолического наполнения желудочков у пациентов с ХСН III ФК, в отличие от II ФК, сочетались с увеличением преднагрузки на ЛЖ и постнагрузки на ПЖ, о чем свидетельствуют высокие значения КДД<sub>ЛЖ</sub> и ДЗЛА и ЛСС (табл. 1). Во всех исследуемых группах с ХСН IIБ стадии, II и III ФК зарегистрирована повышенная концентрация NT-proBNP в плазме крови. Однако достоверно высокие его концентрации независимо от функционального класса ХСН верифицировались в группах пациентов с эксцентрической, концентрической и смешанной моделью ЛЖ, в отличие от нормальной его геометрии.

Таблица 1

**Показатели систолической и диастолической функции желудочков у пациентов II и III ФК ХСН по NYHA**

Показатель	Морфофункциональный тип							
	Нормальная геометрия		Эксцентрическое ремоделирование		Смешанный тип		Концентрическое ремоделирование	
	II ФК (n = 29)	III ФК (n = 32)	II ФК (n = 33)	III ФК (n = 41)	II ФК (n = 31)	III ФК (n = 36)	II ФК (n = 25)	III ФК (n = 26)
1	2	3	4	5	6	7	8	9
$\Phi В_{ЛЖ}$ (%)	46,0 ± 1,8	35,0 ± 2,0	42,0 ± 1,3*	33,0 ± 1,3	43,0 ± 1,8*	3,0 ± 1,1	47,0 ± 1,9	34,0 ± 1,4
$S_M$ (см/с)	8,8 ± 1,3	4,4 ± 0,7	5,9 ± 1,0*	4,0 ± 0,7	6,3 ± 1,0*	4,2 ± 1,0	10,0 ± 1,9	4,3 ± 0,7
$E_M'$ (см/с)	7,1 ± 0,8	4,3 ± 0,8	4,7 ± 0,6*	3,7 ± 0,6 <sup>o</sup>	5,0 ± 0,7*	3,9 ± 0,7 <sup>o</sup>	5,7 ± 0,9*	4,5 ± 0,9
$E_M/E_M'$	8,2 ± 1,1	15,2 ± 1,6	12,0 ± 1,6*	18,0 ± 2,8 <sup>o</sup>	12,0 ± 1,7*	18,9 ± 2,4 <sup>o</sup>	12,0 ± 1,9*	18,1 ± 2,3 <sup>o</sup>
КСМС <sub>ЛЖ</sub> (дин/см <sup>2</sup> )	179 ± 32	192 ± 13	221 ± 27*	230 ± 12 <sup>o</sup>	209 ± 27*	210 ± 18 <sup>o</sup>	175 ± 25	203 ± 32
КДМС <sub>ЛЖ</sub> (дин/см <sup>2</sup> )	187 ± 37	218 ± 23	242 ± 35*	251 ± 19 <sup>o</sup>	231 ± 32*	240 ± 29 <sup>o</sup>	193 ± 30	199 ± 32
$dP/dt_{ЛЖ}$ (мм рт.ст.)	1260 ± 71	673 ± 56	877 ± 63*	609 ± 18	960 ± 57*	614 ± 23	1281 ± 62	635 ± 29
$\Phi В_{ЛЖ}/КСМС_{ЛЖ}$	0,26 ± 0,02	0,16 ± 0,02	0,18 ± 0,01*	0,13 ± 0,01 <sup>o</sup>	0,18 ± 0,02*	0,13 ± 0,07 <sup>o</sup>	0,13 ± 0,01*	0,13 ± 0,01 <sup>o</sup>
$\Phi В_{ПЖ}$ (%)	44,0 ± 1,6	37,0 ± 2,1	42,0 ± 1,6	32,0 ± 1,3	42,0 ± 1,8	32,0 ± 1,2	45,0 ± 1,3	32,0 ± 1,2
$S_{тр}$ (см/с)	14,0 ± 1,3	8,8 ± 1,2	12,0 ± 2,1	7,5 ± 1,0 <sup>o</sup>	12,5 ± 1,8	7,8 ± 1 <sup>o</sup>	13,0 ± 1,7	8,8 ± 1,2
$E_{тр}'$ (см/с)	10,0 ± 1,5	4,2 ± 1,0	8,4 ± 1,2	3,9 ± 0,7	9,9 ± 1,1	4,1 ± 0,8	12,0 ± 1,6	4,0 ± 0,9

1	2	3	4	5	6	7	8	9
$E_{тр}/E_{тр}'$	$5,4 \pm 0,8$	$9,9 \pm 1,7$	$5,7 \pm 0,6$	$13,0 \pm 1,7^{\circ}$	$5,6 \pm 0,7^*$	$12,0 \pm 1,8^{\circ}$	$5,0 \pm 0,8$	$10,7 \pm 1,7$
$КСМС_{ПЖ}$ (дин/см <sup>2</sup> )	$71,0 \pm 10,0$	$101,0 \pm 9,9$	$108,0 \pm 10,0^*$	$121,0 \pm 11,0^{\circ}$	$115,0 \pm 8,2^*$	$126,0 \pm 4,6$	$77,0 \pm 8,5$	$93,0 \pm 7,1$
$dP/dt_{ПЖ}$ (мм рт.ст.)	$487 \pm 28$	$245 \pm 26$	$332 \pm 24^*$	$220 \pm 11$	$335 \pm 34^*$	$222 \pm 10$	$493 \pm 29$	$240 \pm 16$
$ФВ_{ПЖ}/КСМС_{ПЖ}$	$0,6 \pm 0,1$	$0,33 \pm 0,04$	$0,39 \pm 0,03^*$	$0,27 \pm 0,03^{\circ}$	$0,37 \pm 0,03^*$	$0,25 \pm 0,01^{\circ}$	$0,59 \pm 0,07$	$0,28 \pm 0,03^{\circ}$
ДЗЛА (мм рт.ст.)	$12,1 \pm 1,4$	$18 \pm 0,9$	$17,0 \pm 1,2^*$	$19,6 \pm 1,0$	$16,7 \pm 1,2^*$	$19,0 \pm 1,3$	$15,8 \pm 1,0^*$	$18,6 \pm 1,3$
КДД <sub>ЛЖ</sub> (мм рт.ст.)	$13,0 \pm 1,2$	$20,5 \pm 1,7$	$18,0 \pm 1,1^*$	$23,0 \pm 1,3$	$17,5 \pm 0,8^*$	$22,0 \pm 1,4$	$17,0 \pm 0,9^*$	$22,0 \pm 1,1$
ЛСС (Ed Wood)	$2,60 \pm 0,16$	$4,4 \pm 0,2$	$3,5 \pm 0,2^*$	$4,7 \pm 0,15$	$3,4 \pm 0,3^*$	$4,5 \pm 0,2$	$3,2 \pm 1,8^*$	$4,5 \pm 0,2$
NT-proBNP пг/мл	1228 [1168;1340]	2924 [2642;3165]	1407* [1201;1561]	4028 <sup>o</sup> [3422;4372]	1335* [1216;1456]	3260 <sup>o</sup> [3107;3747]	1288 [1150;1341]	3074 <sup>o</sup> [2897;3461]

Примечание: \* уровень значимости различий с нормальной геометрией II ФК ( $p < 0,05$ );  $\phi$  – уровень значимости различий с нормальной геометрией III ФК ( $p < 0,05$ )

Сравнение морфологических параметров ЛЖ и ПЖ позволило отметить, что у пациентов после Q-ИМЛЖ с клиническими проявлениями ХСН III ФК чаще выявляется эксцентрический и смешанный типы ремоделирования ЛЖ. Кроме того, во всех группах пациентов III ФК независимо от типа ремоделирования по сравнению с пациентами II ФК выявлен прирост поперечного размера ПЖ в систолу и диастолу (КДР<sub>ПЖ</sub>) и ОТС<sub>ПЖ</sub>. Полученный результат говорит о том, что независимо от морфофункциональной модели ЛЖ прогрессирование синдрома ХСН происходит на фоне увеличения линейных размеров ПЖ и толщины его передней стенки, что сочетается с увеличением иКДР<sub>ПЖ</sub>, иКСР<sub>ПЖ</sub>, иКДО<sub>ПЖ</sub>, иКСО<sub>ПЖ</sub> и достоверно отличается от аналогичных показателей у пациентов II ФК (табл. 2). Эти данные согласуются с информацией из литературы, в соответствии с которой появление признаков венозного застоя в малом круге кровообращения ассоциируется с трехкратным увеличением КСО<sub>ЛЖ</sub>, снижением  $ФВ_{ЛЖ} > 40\%$  и нарушением диастолической функции по «рестриктивному» типу. Считается, что «рестриктивный» тип диастолической дисфункции играет ключевую роль в декомпенсации ХСН [14].

Таблица 2

**Морфологические характеристики желудочков с учетом функционального класса ХСН**

Показатель	Морфофункциональный тип							
	Нормальная геометрия		Эксцентрическое ремоделирование		Смешанный тип		Концентрическое ремоделирование	
	II ФК	III ФК	II ФК	III ФК	II ФК	III ФК	II ФК	III ФК
	(n = 29)	(n = 32)	(n = 33)	(n = 41)	(n = 31)	(n = 36)	(n = 25)	(n = 26)
ММЛЖ (г)	$169,0 \pm 16,0$	$185,0 \pm 8,6$	$259 \pm 32^*$	$341 \pm 31^{\circ}$	$249 \pm 10^*$	$407 \pm 13^{\circ}$	$250 \pm 22^*$	$277 \pm 28^{\circ}$
иММЛЖ (г/м <sup>2</sup> )	$84,0 \pm 7,8$	$89,0 \pm 6,9$	$114 \pm 13^*$	$149 \pm 13^{\circ}$	$112,0 \pm 5,5^*$	$155 \pm 11^{\circ}$	$118 \pm 12^*$	$124 \pm 11^{\circ}$
иКДО <sub>ЛЖ</sub> (мл/м <sup>2</sup> )	$70,0 \pm 8,8$	$80,0 \pm 3,8^{\circ}$	$112,0 \pm 13,0^*$	$129,0 \pm 7,8^{\circ}$	$116,0 \pm 8,0^*$	$125,0 \pm 8,0^{\circ}$	$74,0 \pm 5,4$	$77,0 \pm 5,6$
иКСО <sub>ЛЖ</sub> (мл/м <sup>2</sup> )	$33,0 \pm 6,8$	$42,0 \pm 2,9$	$60,0 \pm 8,0^*$	$71,0 \pm 9,0^{\circ}$	$60,0 \pm 3,9^*$	$76,0 \pm 8,0^{\circ}$	$37,0 \pm 4,0$	$40,0 \pm 3,3$
иКДР <sub>ЛЖ</sub> (см/м <sup>2</sup> )	$2,70 \pm 0,19$	$2,9 \pm 0,1$	$3,40 \pm 0,16^*$	$3,6 \pm 0,3^{\circ}$	$3,0 \pm 0,1^*$	$3,8 \pm 0,1^{\circ}$	$2,6 \pm 0,1$	$2,70 \pm 0,01$
иКСР <sub>ЛЖ</sub> (см/м <sup>2</sup> )	$2,00 \pm 0,18$	$2,20 \pm 0,12$	$2,60 \pm 0,17$	$3,00 \pm 0,13^{\circ}$	$2,30 \pm 0,15$	$3,2 \pm 0,2^{\circ}$	$2,00 \pm 0,15$	$2,10 \pm 0,16$
КДР <sub>ПЖ</sub> (см)	$2,70 \pm 0,08$	$3,40 \pm 0,13$	$3,8 \pm 0,2^*$	$3,9 \pm 0,2$	$3,7 \pm 0,1^*$	$3,9 \pm 0,1$	$2,7 \pm 0,1$	$3,4 \pm 0,2$
иКДР <sub>ПЖ</sub> см/м <sup>2</sup>	$1,40 \pm 0,04$	$1,70 \pm 0,07$	$1,80 \pm 0,09^*$	$1,88 \pm 0,10$	$1,80 \pm 0,08^*$	$1,97 \pm 0,10$	$1,30 \pm 0,05$	$1,6 \pm 0,1$
иКСР <sub>ПЖ</sub> (см/м <sup>2</sup> )	$1,10 \pm 0,09$	$1,30 \pm 0,06$	$1,40 \pm 0,08$	$1,40 \pm 0,09$	$1,5 \pm 0,1$	$1,60 \pm 0,16$	$1,30 \pm 0,08$	$1,30 \pm 0,08$
иКДО <sub>ПЖ</sub> (мл/м <sup>2</sup> )	$20,0 \pm 2,0$	$23,3 \pm 1,0$	$22,6 \pm 1,4^*$	$28,0 \pm 2,7^{\circ}$	$24,7 \pm 1,4^*$	$30,0 \pm 2,7^{\circ}$	$20,0 \pm 1,5$	$22,0 \pm 2,1$
иКСО <sub>ПЖ</sub> (мл/м <sup>2</sup> )	$11,0 \pm 1,2$	$15,5 \pm 0,7^{\circ}$	$13,00 \pm 0,08$	$19,3 \pm 1,9^{\circ}$	$14,4 \pm 0,9^*$	$20,0 \pm 2,7^{\circ}$	$10,5 \pm 1,1$	$15,0 \pm 1,5$
ОТС <sub>ПЖ</sub>	$0,32 \pm 0,02$	$0,350 \pm 0,008$	$0,30 \pm 0,02$	$0,34 \pm 0,02$	$0,29 \pm 0,01$	$0,330 \pm 0,006$	$0,36 \pm 0,01^*$	$0,38 \pm 0,03^{\circ}$

Примечание: \* уровень значимости различий с нормальной геометрией II ФК ( $p < 0,05$ );  $\phi$  – уровень значимости различий с нормальной геометрией III ФК ( $p < 0,05$ )

Для объективизации процессов ремоделирования сердца наряду с изучением величин линейных размеров и объемов ЛЖ проведен анализ индексов ремоделирования ( $ФВ_{ЛЖ}/КСМС_{ЛЖ}$ ,  $ФВ_{ЛЖ}/иС_{диаст.}$ ,  $КСМС_{ЛЖ}/КСО_{ЛЖ}$ ), характеризующих взаимосвязь глобальной сократительной способности ЛЖ и его морфологических изменений [3, 24]. Установлено, что у пациентов II ФК значения анализируемых индексов при всех морфофункциональных моделях ЛЖ достоверно ниже, чем в группе контроля. При внутригрупповом сравнении наибольшее снижение индексов зарегистрировано у пациентов с эксцентрическим и смешанным типом ремоделирования, в отличие от пациентов с нормальной геометрией и концентрическим ремоделированием ЛЖ. Данные результаты у пациентов II ФК при нормальной геометрии и концентрическом ремоделировании позволяют прогнозировать развитие дилатации ЛЖ, поскольку исследуемые индексы ( $ФВ_{ЛЖ}/КСМС_{ЛЖ}$ ,  $ФВ_{ЛЖ}/иС_{диаст.}$ ,  $КСМС_{ЛЖ}/КСО_{ЛЖ}$ ) полу-

чены на фоне умеренного снижения  $ФВ_{ЛЖ}$ , увеличения  $КСР_{ЛЖ}$ ,  $КДР_{ЛЖ}$  и повышения миокардиального стресса, а величина последнего зависит от степени дилатации желудочка. У пациентов III ФК ХСН по сравнению с пациентами II ФК индексы  $ФВ_{ЛЖ}/КСМС_{ЛЖ}$ ,  $ФВ_{ЛЖ}/иС_{диаст.}$  снижены при всех типах ремоделирования ЛЖ. Полученные результаты указывают на наличие прогрессирующей дилатации полости ЛЖ по мере увеличения функционального класса ХСН. Уменьшение индексов по мере увеличения функционального класса ХСН у пациентов с концентрическим ремоделированием можно объяснить сочетанием процессов прогрессирующей гипертрофии миокарда и незначительно выраженной дилатации полости ЛЖ (табл. 3).

Таблица 3

**Индексы ремоделирования левого и правого желудочков у пациентов II и III функционального класса ХСН**

Показатель	Морфофункциональный тип							
	Нормальная геометрия		Эксцентрическое ремоделирование		Смешанный тип		Концентрическое ремоделирование	
	II ФК	III ФК	II ФК	III ФК	II ФК	III ФК	II ФК	III ФК
	(n = 29)	(n = 32)	(n = 33)	(n = 41)	(n = 31)	(n = 36)	(n = 25)	(n = 26)
$КСМС_{ЛЖ}$ (дин/см <sup>2</sup> )	175 ± 16	216 ± 142	227 ± 10*	252 ± 14 <sup>φ</sup>	233 ± 23*	255 ± 9 <sup>φ</sup>	169 ± 11	249 ± 15 <sup>φ</sup>
$КДМС_{ЛЖ}$ (дин/см <sup>2</sup> )	192 ± 18	229 ± 14	235 ± 24*	264 ± 12 <sup>φ</sup>	240 ± 20*	265 ± 10 <sup>φ</sup>	180 ± 15	258 ± 14 <sup>φ</sup>
$ФВ_{ЛЖ}/КСМС_{ЛЖ}$	0,26 ± 0,02	0,16 ± 0,02	0,19 ± 0,01*	0,13 ± 0,01	0,18 ± 0,02*	0,130 ± 0,006	0,28 ± 0,02*	0,13 ± 0,01
$ФВ_{ЛЖ}/иС_{диаст.}$	67,0 ± 4,6	50,0 ± 3,8	58,0 ± 3,2*	38,0 ± 2,3 <sup>φ</sup>	64,0 ± 4,1*	38,0 ± 1,4 <sup>φ</sup>	75 ± 5*	52,5 ± 2,7 <sup>φ</sup>
$КСМС_{ЛЖ}/КСО_{ЛЖ}$	5,5 ± 1,0	5,2 ± 0,5	3,86 ± 0,40*	3,6 ± 0,4 <sup>φ</sup>	3,9 ± 0,5*	3,4 ± 0,4 <sup>φ</sup>	4,5 ± 0,9*	6,0 ± 0,6
$КСМС_{ПЖ}$ (дин/см <sup>2</sup> )	72,0 ± 10,0	96,0 ± 6,4	108 ± 10*	129 ± 14 <sup>φ</sup>	107,0 ± 6,3*	131 ± 13 <sup>φ</sup>	89 ± 11*	113 ± 12 <sup>φ</sup>
$ФВ_{ПЖ}/КДО_{ПЖ}$	2,2 ± 0,2	1,40 ± 0,07	1,8 ± 0,1*	1,1 ± 0,1 <sup>φ</sup>	1,7 ± 0,1*	1,09 ± 0,1 <sup>φ</sup>	2,4 ± 0,2*	1,4 ± 0,17
$ФВ_{ПЖ}/КСМС_{ПЖ}$	0,61 ± 0,1	0,4 ± 0,06	0,44 ± 0,04*	0,35 ± 0,04 <sup>φ</sup>	0,40 ± 0,05*	0,32 ± 0,02 <sup>φ</sup>	0,54 ± 0,07	0,35 ± 0,03 <sup>φ</sup>
$КСМС_{ПЖ}/КСО_{ПЖ}$	6,4 ± 0,8	5,2 ± 0,6	7,2 ± 0,7*	4,9 ± 0,5 <sup>φ</sup>	7,3 ± 0,6*	5,0 ± 0,4 <sup>φ</sup>	8,0 ± 1,1*	6,1 ± 0,7 <sup>φ</sup>

Примечание: \* уровень значимости различий с нормальной геометрией II ФК ( $p < 0,05$ );  $φ$  – уровень значимости различий с нормальной геометрией III ФК ( $p < 0,05$ )

Наряду с общепринятыми параметрами, характеризующими морфофункциональные преобразования ПЖ, было проведено исследование конечного систолического миокардиального стресса ПЖ ( $КСМС_{ПЖ}$ ), определяющего силу натяжения волокон миокарда на единицу поперечного сечения стенки ПЖ и являющегося количественным отражением величины постнагрузки на ПЖ. Было оценено влияние на глобальную сократительную функцию ( $ФВ_{ПЖ}$ ) уровня постнагрузки ( $КСМС_{ПЖ}$ ) и объемных показателей ( $иКСО_{ПЖ}$ ), для чего рассчитаны индексы ремоделирования ПЖ ( $ФВ_{ПЖ}/иКСО_{ПЖ}$  и  $КДО_{ПЖ}$ ,  $ФВ_{ПЖ}/КСМС_{ПЖ}$ ) в исследуемых группах пациентов с II и III функциональными классами ХСН. Установлено достоверное увеличение значений  $КСМС_{ПЖ}$  при всех морфофункциональных типах ремоделирования ЛЖ у пациентов с III ФК, в отличие от II ФК. Кроме того, при всех моделях ЛЖ пациентов с ХСН III ФК, в отличие от пациентов II ФК, отмечено достоверное снижение  $ФВ_{ПЖ}/КСМС_{ПЖ}$ ,  $ФВ_{ПЖ}/иКСО_{ПЖ}$  и  $КСМС_{ПЖ}/КСО_{ПЖ}$ . Сравнение индексов ремоделирования между различными моделями ЛЖ у пациентов III и II ФК позволило выявить при эксцентрическом и смешанном типах ремоделирования ЛЖ, в отличие от нормальной геометрии и концентрической модели, достоверное их снижение. Выявленное снижение индексов ремоделирования  $ФВ_{ПЖ}/КСМС_{ПЖ}$ ,  $ФВ_{ПЖ}/иКСО_{ПЖ}$  и  $КСМС_{ПЖ}/КСО_{ПЖ}$  при повышении функционального класса ХСН свидетельствует о прогрессирующем увеличении систолического миокардиального стресса, индуцированного увеличенным конечно-систолическим объемом ЛЖ. Необходимо отметить разнонаправленную динамику индексов ремоделирования ЛЖ и ПЖ у пациентов III ФК ХСН с концентрическим типом ремоделирования, которая характеризуется снижением индексов  $ФВ_{ПЖ}/КСМС_{ПЖ}$ ,  $ФВ_{ПЖ}/иКСО_{ПЖ}$  и приростом величины  $КСМС_{ЛЖ}/КСО_{ЛЖ}$ , что позволяет верифицировать наличие гипертрофии миокарда и дилатации полости ПЖ (табл. 3).

На следующем этапе исследования проведено сравнение клинических данных и систолодиастолической функции желудочков без учета геометрии сердца. Для этого сформированы две группы в соответствии со следующими критериями: 1) соотношение скоростей раннего наполнения ЛЖ и ПЖ и скоростей движения левого и правого AV колец в раннюю диастолу  $E/E'_m$  и  $E/E'_{tr}$ ; 2) скорости систолического движения левого и правого атриовентрикулярных (AV) фиброзных колец ( $S_m$  и  $S_{tr}$ ) при тканевой доплерографии миокарда (табл. 4).

Первая группа включала в себя пациентов с соотношением  $E_m/E'_m > 15$ ,  $E_{tr}/E'_{tr} > 6$ , скоростью  $S_m < 4,8$  см/с,  $S_{tr} < 11,5$  см/с, вторая группа обследованных имела соотношение  $E_m/E'_m < 15$ ,  $E_{tr}/E'_{tr} < 6$  и скорость  $S_m > 4,8$  см/с,  $S_{tr} > 11,5$  см/с. В ходе анализа отмечено, что пациенты первой группы характе-



ризируются достоверно худшим качеством жизни, клиническими проявлениями ХСН, свойственными для III ФК ХСН по NYHA, сниженной толерантностью к физической нагрузке. Данные клинические проявления ХСН в первой группе сочетаются со снижением глобальной систолической функции ЛЖ и ПЖ, на что указывает значительное снижение ФВ<sub>ЛЖ</sub> и ФВ<sub>ПЖ</sub> менее 35 %, скоростей систолического движения левого и правого AV колец ( $S_m$  менее 4,3 см/с,  $S_{тр}$  менее 8 см/с), снижение показателя скорости увеличения давления ЛЖ менее 635 мм рт.ст., ПЖ – менее 233 мм рт. ст. О выраженной систолической дисфункции ЛЖ (ФВ менее 30 %) свидетельствует величина  $S_m < 4,8$  см/с, ПЖ (ФВ менее 45 %), величина  $S_{тр} < 11,5$  см/с. Известно, что снижение ФВ ПЖ менее 40 % характеризует переход больных в IV ФК, а низкая ФВ ПЖ является плохим прогностическим признаком.

Таблица 4

**Клинические, инструментальные и биохимические показатели у пациентов с дезадаптивным и адаптивным ремоделированием**

Показатель	$E_m/E_m' > 15, S_m < 4,8$ и $E_{тр}/E_{тр}' > 6, S_{тр} < 11,5$	$E_m/E_m' < 15, S_m > 4,8$ и $E_{тр}/E_{тр}' < 6, S_{тр} > 11,5$	p
	(n = 141)	(n = 112)	
иММ <sub>ЛЖ</sub> (г/м <sup>2</sup> )	135 ± 20	111 ± 18	0,05
иКДО <sub>ЛЖ</sub> (мл/м <sup>2</sup> )	102 ± 25	94 ± 24	0,05
иОТС <sub>ЛЖ</sub>	0,42 ± 0,08	0,40 ± 0,06	>0,05
ФВ <sub>ЛЖ</sub> (%)	33,8 ± 1,8	44,0 ± 2,4	0,001
$S_m$ (см/с)	4,3 ± 0,8	7,7 ± 2,0	0,05
$E_m'$ (см/с)	4,1 ± 0,8	5,6 ± 1,1	0,05
$E_m/E_m'$	17,6 ± 2,7	11,0 ± 2,3	0,05
КСМС <sub>ЛЖ</sub> (дин/см <sup>2</sup> )	242 ± 21	202 ± 33	0,05
КДМС <sub>ЛЖ</sub> (дин/см <sup>2</sup> )	254 ± 19	214 ± 32	0,05
dP/dt <sub>ЛЖ</sub> (мм рт.ст.)	635 ± 46	1100 ± 186	0,05
ФВ <sub>ЛЖ</sub> /КСМС <sub>ЛЖ</sub>	0,14 ± 0,02	0,22 ± 0,04	0,05
КДР <sub>ПЖ</sub> (см)	3,7 ± 0,3	3,2 ± 0,5	>0,05
иОТС <sub>ПЖ</sub>	0,36 ± 0,03	0,32 ± 0,03	>0,05
ТПС <sub>ПЖ</sub> (см)	0,70 ± 0,05	0,50 ± 0,03	0,05
ФВ <sub>ПЖ</sub> (%)	32,0 ± 1,5	42,0 ± 2,4	0,05
$S_{тр}$ (см/с)	8,0 ± 1,2	13,0 ± 1,7	0,05
$E_{тр}'$ (см/с)	4,0 ± 0,8	10,0 ± 1,8	0,05
$E_{тр}/E_{тр}'$	11,4 ± 2,2	5,4 ± 0,8	0,05
КСМС <sub>ПЖ</sub> (дин/см <sup>2</sup> )	92 ± 10	89 ± 15	>0,05
dP/dt <sub>ПЖ</sub> (мм рт.ст.)	233 ± 22	413 ± 81	0,05
ФВ <sub>ПЖ</sub> /КСМС <sub>ПЖ</sub>	0,36 ± 0,05	0,48 ± 0,08	0,05
ДЗЛА (мм рт.ст.)	19,0 ± 1,4	15,0 ± 2,5	0,05
КДД <sub>ЛЖ</sub> (мм рт.ст.)	22,0 ± 1,7	16,9 ± 2,3	0,05
ЛСС (Ed Wood)	4,60 ± 0,23	3,2 ± 0,4	0,05
СрДЛА (мм рт.ст)	33,0 ± 3,5	25,0 ± 2,7	0,05
ШОКС (баллы)	7,5 ± 1,0	6,4 ± 1,3	0,05
MLHFQ (баллы)	70,5 ± 6,6	31,0 ± 2,8	0,05
6MWD (м)	234,0 ± 46,0	340,0 ± 25,7	0,05
NT Pro BNP (пг/мл)	3332 [2984;3567]	1328 [1190;1451]	0,05

Наряду с систолической дисфункцией отличительными особенностями пациентов первой группы служили достоверно высокие значения конечного систолического и диастолического миокардиального стресса ЛЖ и ПЖ (табл. 4). Известно, что прогрессивное повышение миокардиального стресса служит стимулом к дальнейшей дилатации полости желудочка, увеличению его массы миокарда и является критерием самопрогрессирования процесса ремоделирования ЛЖ [2]. Это подтверждается наличием гипертрофии миокарда ЛЖ, дилатации его полости (высокие значения иММ<sub>ЛЖ</sub>, иКДО<sub>ЛЖ</sub>, иОТС<sub>ЛЖ</sub>) у пациентов первой группы. Аналогичные сдвиги присутствуют у них же со стороны ПЖ, что также указывает на наличие дилатации его полости и увеличения толщины стенок (КДР<sub>ПЖ</sub>, иОТС<sub>ПЖ</sub>, толщины передней стенки ПЖ – ТПС<sub>ПЖ</sub>), а это может служить подтверждением декомпенсации ХСН. Для объективизации признаков дезадаптивного ремоделирования сердца выполнили сравнение индексов ремоделирования ФВ<sub>ЛЖ</sub>/КСМС<sub>ЛЖ</sub>, ФВ<sub>ПЖ</sub>/КСМС<sub>ПЖ</sub>. У пациентов первой группы значения данных индексов ремоделирования достоверно снижены, что еще раз доказывает наличие прогрессирующей дилатации полостей ЛЖ и ПЖ. Дополнительным аргументом в пользу прогресси-

рующей бивентрикулярной дилатации является достоверное увлечение концентрации в крови NT ProBNP у пациентов первой группы (табл. 4).

Важными показателями, участвующими в формировании клинического фенотипа ХСН, являются величины диастолического наполнения желудочков. При исследовании артефактов трансмитрального и транстрикуспидального потоков в режиме импульсно-волнового доплера ЭхоКГ в первой группе у 105 (78 %) пациентов зарегистрировано нарушение диастолического наполнения ЛЖ по «рестриктивному» типу –  $E_m/A_m$  более 2 и у 30 (22 %) обследованных по типу «псевдонормализации» –  $E_m/A_m$  от 1 до 2. У пациентов второй группы «рестриктивный» тип регистрировался у 6 (5 %) пациентов и «псевдонормальный» – у 112 (95 %) обследованных. Диастолическое наполнение ПЖ в первой группе нарушено по типу «замедления релаксации» у 122 (90 %) пациентов, по типу «псевдонормализации» – у 13 (10 %) обследованных. Во второй группе основным типом нарушения диастолического наполнения ПЖ служила «замедленная релаксация». Считается, что рестриктивный тип нарушения диастолического наполнения ЛЖ является важнейшим предиктором сердечно-сосудистой смертности [14].

Изменения профиля трансмитрального и транстрикуспидального потоков при ЭхоКГ в первой группе, в отличие от второй, сочетались с достоверным снижением пиковой скорости раннего диастолического смещения левого и правого AV кольца –  $E_m'$ ,  $E_{тр}'$  менее 4 см/с при ТДМ. У пациентов второй группы величина  $E_m'$  соответствовала значениям 4,5–6,7 см/с,  $E_{тр}'$  – 8,2–11,8 см/с. Согласно данным литературы, снижение максимальной скорости  $E_m'$  менее 7 см/с, с чувствительностью 77 % и специфичностью 88 %, свидетельствует о «псевдонормализации» диастолической функции и повышении КДД<sub>ЛЖ</sub> более 15 мм рт.ст., при значении  $E_m' < 8$  см/с – диастолической дисфункции по типу замедленной релаксации (табл. 4) [8]. На наличие «псевдонормального» типа диастолического наполнения ЛЖ также указывало отношение  $E_m/E_m'$ , величина которого находилась в диапазоне от 14 до 20 ( $> 14,9E_m/E_m' < 20,3$ ) [6]. В соответствии с данными литературы, величина отношения  $E_m/E_m'$  более 10 позволяет верифицировать повышение ДЗЛА и КДД<sub>ЛЖ</sub> более 15 мм рт.ст., с чувствительностью 97 % и специфичностью 78 % [19]. У пациентов с Q-ИМ<sub>ЛЖ</sub> отношение  $E_m/E_m' > 10$  является независимым предиктором сердечно-сосудистых осложнений (сердечная смерть + повторные госпитализации из-за прогрессирования сердечной недостаточности) [18].

Аналогичные критерии для пиковой скорости раннего диастолического смещения правого AV кольца остаются малоизученными. В данном исследовании величина  $E_{тр}'$  менее 4 см/с ассоциировалась с нарушением диастолической функции ПЖ по типу «замедления релаксации» и может использоваться при дифференциальной диагностике между вариантами нарушений диастолического наполнения ПЖ. Данные скоростные характеристики  $E_{тр}'$  сочетаются с повышением величины соотношения  $E_{тр}/E_{тр}'$  в первой группе от 9 до 16 ( $> 9,2E_{тр}/E_{тр}' < 16,6$ ) и достоверно отличаются от значений соотношения во второй группе. Известно, что величина соотношения  $E_{тр}/E_{тр}' > 6$  указывает на повышение среднего давления в правом предсердии более 10 мм рт.ст. [22]. Поэтому величину  $E_{тр}'$  менее 4 см/с и значения соотношения  $E_{тр}/E_{тр}'$  в диапазоне  $> 9,2E_{тр}/E_{тр}' < 16,6$  можно рассматривать в качестве маркера хронической сердечной недостаточности.

Таким образом, значения  $E_m'$ ,  $E_{тр}'$  менее 4 см/с и величины соотношений  $> 14,9E_m/E_m' < 20,3$  и  $> 9,2E_{тр}/E_{тр}' < 16,6$  можно считать дополнительными диастолическими маркерами дезадаптивного бивентрикулярного ремоделирования сердца, характерными для II Б стадии III ФК ХСН по NYHA.

Дизайн данного исследования включал в себя изучение уровня преднагрузки на ЛЖ (КДД<sub>ЛЖ</sub>, ДЗЛА) и постнагрузки на ПЖ (ЛСС и срДЛА). Значения данных показателей приведены в таблице 4, у пациентов первой группы СрДЛА превышает 33 мм рт.ст., ЛСС – имеет величину более 4,3 Ed Wood, ДЗЛА и КДД<sub>ЛЖ</sub> повышены более 17 мм рт.ст., а скорость трикуспидальной недостаточности более 4 м/с. Полученные результаты наряду с верификацией высокого уровня преднагрузки на ЛЖ доказывают наличие вторичной посткапиллярной формы ЛАГ, ассоциированной с поражениями левых отделов сердца (нарушением наполнения ЛЖ) [13].

**Заключение.** Дезадаптивное ремоделирование сердца это комплекс бивентрикулярных морфофункциональных маркеров. Морфологические маркеры:  $иКДР_{ЛЖ} \geq 3,3$  см/м<sup>2</sup>;  $иКДО_{ЛЖ} \geq 105$  мл/м<sup>2</sup>;  $иММ_{ЛЖ} \geq 110$  г/м<sup>2</sup>;  $ФВ_{ЛЖ}/КСМС_{ЛЖ} \leq 0,12$ ;  $иКДР_{ПЖ} \geq 1,96$  см/м<sup>2</sup>;  $иКДО_{ПЖ} \geq 23,3$  мл/м<sup>2</sup>;  $иОТС_{ПЖ} \geq 0,33$ ;  $ФВ_{ПЖ}/КСМС_{ПЖ} \leq 0,3$ . Функциональные маркеры: значения  $S_m < 4,8$ ;  $S_{тр} < 11,5$ ;  $E_m'$  и  $E_{тр}' < 4$  см/с; величины соотношений  $E_m/E_m' > 15$  ( $> 14,9E_m/E_m' < 20,3$ ) и  $E_{тр}/E_{тр}' > 9$  ( $> 9,2E_{тр}/E_{тр}' < 16,6$ ).

### Список литературы

1. Алехин, М. Н. Тканевой доплер в клинической эхокардиографии / М. Н. Алехин. – М. : Инсвязиздат, 2006. – 104 с.
2. Беленков, Ю. Н. Магнитно-резонансная томография в оценке ремоделирования левого желудочка у больных с сердечной недостаточностью / Ю. Н. Беленков, В. Ю. Мареев, Я. А. Орлова, В. Г. Флоря, В. Е. Сеницин // Кардиология. – 1996. – № 4. – С. 15–22.
3. Васюк, Ю. А. Особенности диастолической функции и ремоделирования левого желудочка у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца / Ю. А. Васюк, А. А. Козина, Е. Н. Ющук, Е. А. Нестерова, И. А. Садулаева // Сердечная недостаточность. – 2003. – № 4. – С. 190–192.
4. Кузнецова, Л. М. Эхокардиография в оценке функции правого желудочка / Л. М. Кузнецова, В. А. Сандриков // Кардиология. – 2009. – № 2. – С. 63–65.
5. Кузьмин, А. Г. Систолический диссинхронизм как один из показателей дезадаптивного ремоделирования сердца у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом / А. Г. Кузьмин, В. В. Горбунов, Е. В. Горяинова, О. В. Кузьмина // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. – 2011. – № 1 (77), Ч. 1. – С. 91–97.
6. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). Журнал сердечная недостаточность. – 2013. – Т. 14, № 7 (81). – С. 379–472.
7. Нечесова, Т. А. Ремоделирование левого желудочка : патогенез и методы оценки / Т. А. Нечесова, И. Ю. Коробко, Н. И. Кузнецова // Медицинские новости. – 2008. – № 11. – С. 7–13.
8. Ткаченко, С. Б. Тканевое доплеровское исследование миокарда / С. Б. Ткаченко, Н. Ф. Берестень. – М. : Реал Тайм, 2006. – 176 с.
9. Функциональная диагностика в кардиологии : клиническая интерпретация : учебное пособие / под ред. Ю. А. Васюка. – М. : Практическая медицина, 2009. – 312 с.
10. Шиллер, Н. Клиническая эхокардиография / Н. Шиллер, М. Осипов. – М. : Практика, 2005. – 344 с.
11. Ganau, A. Pattern of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension / A. Ganau, R. B. Devereux, M. J. Roman, G. de Simone, T. G. Pickering, P. S. Saba, P. Vargiu, I. Simongini, J. H. Laragh // J. Am. Coll. Cardiol. – 1992. – Vol. 19, № 7. – P. 1550–1558.
12. Gottdiener, J. S. Importance of obesity, race and age to the cardiac structural and functional effects of hypertension. The Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. / J. S. Gottdiener, D. J. Reda, B. J. Materson, B. M. Massie, A. Notargiacomo, R. J. Hamburger, D. W. Williams, W. G. Henderson // J. Am. Coll. Cardiol. – 1994. – Vol. 24, № 6. – P. 1492–1498.
13. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT) // Eur. Heart J. – 2009. – Vol. 30. – P. 2493–2537.
14. Jessup, M. 2009 focused update: ACCF/AHA Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation / M. Jessup, W. T. Abraham, D. E. Casey, A. M. Feldman, G. S. Francis, T. G. Ganiats, M. A. Konstam, D. M. Mancini, P. S. Rahko, M. A. Silver, L. W. Stevenson, C. W. Yancy // Circulation. – 2009. – Vol. 119, № 14. – P. 1977–2016.
15. Lang, R. M. Recommendation for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Comments and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology / R. M. Lang, M. Bierig, R. B. Devereux, F. A. Flachskampf, E. Foster, P. A. Pellikka, M. H. Picard, M. J. Roman, J. Seward, J. S. Shanewise, S. D. Solomon, K. T. Spencer, M. S. Sutton, W. J. Stewart // J. Am Soc Echocardiogr. – 2005. – Vol. 18, № 12. – P. 1440–1463.
16. Louie, E. K. A simple method for noninvasive estimation of pulmonary vascular resistance / E. K. Louie, S. Rich, S. Levitsky, B. H. Brundage // J. Am. Coll. Cardiol. – 2003. – Vol. 41, № 6. – P. 1021–1027.
17. Mann D. L. Heart Failure. A Companion to Braunwald's Heart Disease / D. L. Mann. – Philadelphia : Saunders / Elsevier, 2011. – 920 p.
18. Moller, J. E. Ratio of left ventricular peak E-wave velocity to flow propagation velocity assessed by color M-mode Doppler echocardiography in first myocardial infarction : prognostic and clinical implications / J. E. Moller, E. Sondergaard, J. B. Seward, C. P. Appleton, K. Egstrup // J. Am Coll Cardiol. – 2000. – Vol. 35. – P. 363–370.
19. Ommen, S. R. Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures : a comparative simultaneous Doppler-catheterization study / S. R. Ommen, R. A. Nishimura, C. P. Appleton, F. A. Miller, J. K. Oh, M. M. Redfield, A. J. Tajik // Circulation. – 2000. – Vol. 102. – P. 1788–1794.
20. Rector, T. S. Patients self-assessment of their congestive heart failure. P. 2 : Content, reliability and validity of a new measure, the Minnesota living with heart failure questionnaire / T. S. Rector, S. H. Kubo, J. N. Cohn // Heart failure. – 1987. – Vol. 3. – P. 198–207.

21. Rudski, L. G. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults : a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography / L. G. Rudski // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2010. – Vol. 23, № 7. – P. 685–713.
22. Shiina, Y. Doppler imaging predicts cardiac events in chronic pulmonary thromboembolism / Y. Shiina, N. Funabashi, K. Lee, M. Daimon, T. Sekine, M. Kawakubo, Y. Sekine, M. Takahashi, R. Yajima, Y. Wakatsuki, N. Tanabe, T. Kuriyama, I. Komuro // *Int. J. Cardiol.* – 2009. – Vol. 133, № 2. – P. 167–172.
23. Stork, T. V. Noninvasive measurement of left ventricular filling pressures by means of transmitral pulsed Doppler ultrasound / T. V. Stork, R. M. Mueller, G. J. Piske, C. O. Ewert, H. Hochrein // *Am. J. Cardiol.* – 1989. – Vol. 64, № 10. – P. 655–660.
24. Taniguchi, K. Left ventricular myocardial remodeling and contractile state in chronic aortic regurgitation / K. Taniguchi, T. Kawamoto, S. Kuki, T. Masai, M. Mitsuno, S. Nakano, Y. Kawashima, H. Matsuda // *Clin. Cardiol.* – 2000. – Vol. 23. – P. 608–614.
25. Thygesen, K. Third universal definition of myocardial infarction / K. Thygesen, J. S. Alpert, A. S. Jaffe, M. L. Simoons, B. R. Chaitman, H. D. White // *Eur. Heart. J.* – 2012. – Vol. 33, № 20. – P. 2551–2567.
26. Yu, C. M. Progression of systolic abnormalities in patients with «isolated» diastolic heart failure and diastolic dysfunction / C. M. Yu, H. Lin, H. Yang, S. L. Kong, Q. Zhang, S. W. Lee // *Circulation.* – 2002. – Vol. 105. – P. 1195–1201.
27. Yusuf, S. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction : the CHARM-preserved trial / S. Yusuf, M. A. Pfeffer, K. Swedberg, C. B. Granger, P. Held, J. J. McMurray, E. L. Michelson, B. Olofsson, J. Ostergren // *Lancet.* – 2003. – Vol. 362. – P. 771–781.

### References

1. Alekhin M. N. Tkanevoy doppler v klinicheskoy ekhokardiografii [Tissue Doppler in clinical echocardiography]. Moscow, Insvyazizdat, 2006, 104 p.
2. Belenkov Yu. N., Mareev V. Yu., Orlova Ya. A., Florya V. G., Sinitsin V. E. Magnitno-rezonansnaya tomografiya v otsenke remodelirovaniya levogo zheludochka u bol'nykh s serdechnoi nedostatochnost'yu [Magnetic resonance imaging in the evaluation of left ventricular remodeling in patients with congestive heart failure]. *Kardiologiya [Cardiology]*, 1996, no. 4, pp. 15–22.
3. Vasyuk Yu. A., Kozina A. A., Yushchuk E. N., Nesterova E. A., Sadulaeva I. A. Osobennosti diastolicheskoi funktsii i remodelirovaniya levogo zheludochka u bol'nykh arterial'noi gipertenziei i ishemicheskoi bolezniyu serdtsa [Features of diastolic function and remodeling of the left ventricle at patients with arterial hypertension and coronary heart disease]. *Zhurnal Serdechnaya nedostatochnost' [Journal of Heart Failure]*, 2003, no. 4 (2), pp. 190–192.
4. Kuznetsova L. M., Sandrikov V. A. Ekhokardiografiya v otsenke funktsii pravogo zheludochka [Echocardiography in the assessment of right ventricular function]. *Kardiologiya [Cardiology]*, 2009, no. 2, pp. 63–65.
5. Kuz'min A. G., Gorbunov V. V., Goryainova E. V., Kuz'mina O. V. Sistolicheskiy dissinkhronizm kak odin iz pokazateley dezadaptivnogo remodelirovaniya serdtsa u patsientov s postinfarktym kardiosklerozom [Systolic dissynchronism as one of indicator desadaptive remodeling hearts at patients with a postinfarction cardiosclerosis]. *Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra SO RAMN [Bulletin of the East-Siberian scientific center of Siberian branch under the Russian Academy of Medical Sciences]*, 2011, no. 1 (77), part. 1, pp. 91–97.
6. Natsional'nye rekomendatsii OSSN, RKO i RNMOT po diagnostike i lecheniyu KhSN (chetvertyi peresmotr). [National recommendations of Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology, Russian Scientific Medical Society of Therapists on the diagnostics and treatment of chronic heart failure (fourth revision)]. *Zhurnal Serdechnaya Nedostatochnost' [Journal of Heart Failure]*, 2013, vol. 14, no. 7, pp. 379–472.
7. Nechesova T. A., Korobko I. Yu., Kuznetsova N. I. Remodelirovanie levogo zheludochka: patogeneza i metody otsenki [Remodeling of the left ventricle: pathogenesis and evaluation methods]. *Meditzinskie novosti [Medical news]*, 2008, no. 11, pp. 7–13.
8. Tkachenko S. B., Beresten' N. F. Tkanevoe dopplerovskoe issledovanie miokarda [Tissue myocardial Doppler]. Moscow, Real Taim, 2006, 176 p.
9. Funktsional'naya diagnostika v kardiologii: klinicheskaya interpretatsiya: uchebnoe posobie [Functional diagnostics in cardiology: clinical interpretation: the manual]. Ed. Yu. A. Vasyuk. Moscow, Prakticheskaya meditsina, 2009, 312 p.
10. Shiller N., Osipov M. *Klinicheskaya ekhokardiografiya, vtoroe izdanie.* [Clinical echocardiography, second edition]. Moscow, Practice, 2005, 344 p.
11. Ganau, A., Devereux R. B., Roman M. J., de Simone G., Pickering T. G., Saba P. S., Vargiu P., Simongini I., Laragh J. H. Pattern of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1992, vol. 19, no. 7 pp. 1550–1558.
12. Gottdiener J. S., Reda D. J., Materson B. J., Massie B. M., Notargiacomo A., Hamburger R. J., Williams D. W., Henderson W. G. Importance of obesity, race and age to the cardiac structural and functional effects of hypertension. The Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1994, vol. 24, no. 6, pp. 1492–1498.

13. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur. Heart J.*, 2009, vol. 30, pp. 2493–2537.
14. Jessup M., Abraham W. T., Casey D. E., Feldman A. M., Francis G. S., Ganiats T. G., Konstam M. A., Mancini D. M., Rahko P. S., Silver M. A., Stevenson L. W., Yancy C. W. 2009 focused update: ACCF/AHA Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation*, 2009, vol. 119, no. 14, pp. 1977–2016.
15. Lang R. M., Bierig M., Devereux R. B., Flachskampf F. A., Foster E., Pellikka P. A., Picard M. H., Roman M. J., Seward J., Shanewise J. S., Solomon S. D., Spencer K. T., Sutton M. S., Stewart W. J. Recommendation for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Comments and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr*, 2005, vol. 18, no. 12, pp. 1440–1463.
16. Louie E. K., Rich S., Levitsky S., Brundage B. H. A simple method for noninvasive estimation of pulmonary vascular resistance. *J. Am. Coll. Cardiol*, 2003, vol. 41, no. 6, pp. 1021–1027.
17. Mann D. L. *Heart Failure. A Companion to Braunwald's Heart Disease*. Philadelphia : Saunders / Elsevier, 2011, 920 p.
18. Moller J. E., Sondergaard E., Seward J. B., Appleton C. P., Egstrup K. Ratio of left ventricular peak E-wave velocity to flow propagation velocity assessed by color M-mode Doppler echocardiography in first myocardial infarction: prognostic and clinical implications. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2000, vol. 35, pp. 363–370.
19. Ommen S. R., Nishimura R. A., Appleton C. P., Miller F. A., Oh J. K., Redfield M. M., Tajik A. J. Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures: a comparative simultaneous Doppler-catheterization study. *Circulation*, 2000, vol. 102, pp. 1788–1794.
20. Rector T. S., Kubo S. H., Cohn J. N. Patients self-assessment of their congestive heart failure. Part 2: content, reliability and validity of a new measure, the Minnesota living with heart failure questionnaire. *Heart failure*, 1987, vol. 3, pp. 198–207.
21. Rudski L. G. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J. Am. Soc. Echocardiogr.*, 2010, vol. 23, no. 7, pp. 685–713.
22. Shiina Y., Funabashi N., Lee K., Daimon M., Sekine T., Kawakubo M., Sekine Y., Takahashi M., Yajima R., Wakatsuki Y., Tanabe N., Kuriyama T., Komuro I. Doppler imaging predicts cardiac events in chronic pulmonary thromboembolism. *Int. J. Cardiol*, 2009, Vol. 133, no. 2, pp. 167–172.
23. Stork T. V., Mueller R. M., Piske G. J., Ewert C. O., Hochrein H. Noninvasive measurement of left ventricular filling pressures by means of transmitral pulsed Doppler ultrasound. *Am. J. Cardiol.*, 1989, vol. 64, no. 10, pp. 655–660.
24. Taniguchi K., Kawamoto T., Kuki S., Masai T., Mitsuno M., Nakano S., Kawashima Y., Matsuda H. Left ventricular myocardial remodeling and contractile state in chronic aortic regurgitation. *Clin. Cardiol*, 2000, Vol. 23, pp. 608–614.
25. Thygesen K., Alpert J. S., Jaffe A. S., Simoons M. L., Chaitman B. R., White H. D. “Third universal definition of myocardial infarction”. *Eur. Heart. J.*, vol. 33, no. 20, pp. 2551–2567.
26. Yu C. M., Lin H., Yang H., Kong S. L., Zhang Q., Lee S. W. Progression of systolic abnormalities in patients with “isolated” diastolic heart failure and diastolic dysfunction. *Circulation*, 2002, Vol. 105, pp. 1195–1201.
27. Yusuf S., Pfeffer M. A., Swedberg K., Granger C. B., Held P., McMurray J. J., Michelson E. L., Olofsson B., Ostergren J. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-preserved trial. *Lancet*, 2003, Vol. 362, pp. 771–781.

## **ДИАГНОСТИКА ОСТЕОПЕНИИ У ДЕТЕЙ С ОЧЕНЬ НИЗКОЙ И ЭКСТРЕМАЛЬНО НИЗКОЙ МАССОЙ ТЕЛА ПРИ РОЖДЕНИИ**

*Лебедева Оксана Вячеславовна*, кандидат медицинских наук, докторант кафедры госпитальной педиатрии с курсом последипломного образования, ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-905-362-19-00, e-mail: lebedevadoc@gmail.com.

*Черкасов Николай Степанович*, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной педиатрии с курсом последипломного образования, ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 61-87-51, e-mail: kafedral@mail.ru.

*Черемина Наталья Ивановна*, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры педиатрии и неонатологии, ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-927-567-88-31, e-mail: 5506316@rambler.ru.

В исследование включено 45 детей с очень низкой массой тела (от 1 000 до 1 500 г) и 30 детей с экстремально низкой массой тела (менее 1 000 г) при рождении. На втором месяце жизни у них были определены уровни кальция, фосфора и щелочной фосфатазы в сыворотке крови. Контрольную группу составили 20 детей с весом при рождении 1 960–2 500 г. Полученные результаты свидетельствовали об отсутствии статистически значимой разницы уровня кальция в сыворотке крови у новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела и детьми контрольной группы ( $p > 0,05$ ). Активность щелочной фосфатазы по сравнению с референтными значениями была повышена как у детей контрольной группы, так и в обеих исследуемых группах ( $p < 0,001$ ). Вместе с тем у 82 % новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела она была более 600 Ед/л, из них у 48 % человек – более 800 Ед/л, у 15 % новорожденных – более 1 000 Ед/л. У 67 % детей контрольной группы активность щелочной фосфатазы была менее 600 Ед/л, у 33 % детей – не превышала 800 Ед/л. Выявлена обратная корреляционная зависимость между активностью щелочной фосфатазы и уровнем фосфора, массой тела при рождении и гестационным возрастом ребенка. Проведенное исследование позволило сделать вывод о том, что уровень фосфора менее 1,7 ммоль/л и/или повышение щелочной фосфатазы более 800 Ед/л в сыворотке крови необходимо рассматривать в качестве ранних биохимических маркеров остеопении у детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении.

**Ключевые слова:** кальций, фосфор, щелочная фосфатаза, остеопения, новорожденные, очень низкая масса тела, экстремально низкая масса тела.

## **DIAGNOSIS OF OSTEOPENIA IN CHILDRENS WITH VERY LOW AND EXTREMELY LOW BIRTH WEIGHT**

*Lebedeva Oksana V.*, Cand. Sci. (Med.), Doctoral Candidate, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel: 8-905-362-19-00, e-mail: lebedevadoc@gmail.com.

*Cherkasov Nikolai S.*, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel: (8512) 61-87-51, e-mail: kafedral@mail.ru.

*Cheremina Natalya I.*, Cand. Sci. (Med.), Assistant, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel: 8-927-567-88-31, e-mail: 5506316@rambler.ru.

The study included 45 children with very low birth weight (1 000 to 1 500 g) and 30 children with extremely low birth weight (less than 1 000 g). In the 2nd month of life the levels of calcium, phosphorus, and alkaline phosphatase in their blood serum were determined. The control group consisted of 20 children with birth weight of 1960–2 500 g. The obtained results showed no significant difference in the level of calcium in the blood serum of infants with very low and extremely low birth weight and the infants of the control group ( $p > 0,05$ ). Alkaline phosphatase activity in comparison with the reference values was increased in both the control group and in the two studied groups ( $p < 0,001$ ). However, in 82 % of children with very low and extremely low birth weight alkaline phosphatase activity was more than 600 U/l, in 48 % of which it was more than 800 U/l, in 15 % of newborns – more than 1000 U/l. In 67 % of the control group alkaline phosphatase activity was less than 600 U/l, in 33 % of children it didn't exceed 800 U/l. We revealed a reverse correlation between the activity of alkaline phosphatase and serum phosphorus levels, birth weight and the baby's gestational age. This study led to the conclusion that the phosphorus level less than 1,7 mmol/l and/or an increase in alkaline

phosphatase more than 800 U/l in blood serum should be considered as early biochemical markers of osteopenia in children with very low and extremely low birth weight.

**Key words:** *calcium, phosphorus, alkaline phosphatase, osteopenia, newborns, very low weight, extremely low birth weight.*

**Введение.** Успешное выхаживание и сохранение здоровья глубоко недоношенных новорожденных является одной из наиболее актуальных задач современной неонатологии и педиатрии [1, 5, 6]. Накопленный опыт мировой и отечественной медицины свидетельствует о том, что дальнейшая судьба этих детей вызывает серьезную обеспокоенность и не позволяет делать долгосрочные оптимистичные прогнозы. Большинство из них имеют те или иные проблемы со здоровьем и нуждаются в длительном медицинском наблюдении и лечении [1, 4, 21]. Так, по данным И.В. Виноградовой с соавторами, при выписке из стационара каждый ребенок, родившийся с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ), имел в среднем по 5 заболеваний [3]. Анализируя структуру заболеваемости наблюдаемых новорожденных, авторы выявили, что гематологические нарушения в виде анемии недоношенных средней и тяжелой степени отмечены у 21,4 % новорожденных, замедление роста и развития – 29,4 % человек, респираторные нарушения – у 27 % маленьких пациентов, ретинопатия – в 75,7 % случаев.

В то же время недостаточное внимание уделяется дефицитным состояниям, связанным с активными процессами роста глубоко недоношенных новорожденных. Проблема ранней диагностики и профилактики нарушений фосфорно-кальциевого обмена, остеопении и рахита недоношенных до настоящего времени остается нерешенной. До сих пор нет единого мнения в отношении дефиниций этих состояний [2, 7, 10]. Ряд исследователей отождествляет остеопению и рахит недоношенных, вкладывая в патогенез этих состояний нарушение минерализации и роста костей в результате недостаточного поступления кальция и фосфора после рождения [7]. По мнению других ученых, изменения костей у глубоко недоношенных детей обусловлены дефицитом фосфора и кальция после рождения, их не следует называть рахитом, в основе которого изначально лежит дефицит витамина Д [10]. Вместе с тем приверженцы первой точки зрения относят остеопению к рахиту, но рахиту недоношенных, связанному с дефицитом кальция и фосфора, а не витамина Д. По мнению С.В. Мальцева, остеопения/рахит недоношенных – это проявление незрелости костной ткани, недостаточной ее минерализации при быстрых темпах роста, что требует дотации белка, кальция, фосфатов, метаболических препаратов, а не лечебных доз витамина D [7].

Установлено, что поступление кальция и фосфора от матери плоду во время беременности максимально выражено в течение третьего триместра, между 32 и 36 неделями. В течение этого периода суточное поступление кальция достигает 100–130 мг/кг, фосфора – до 60–70 мг/кг. В связи с чем глубоко недоношенные дети рождаются с недостаточным для оптимального роста и развития минеральным депо [21]. Кроме того, эти дети также подвержены риску дефицита и витамина D, поскольку нет достаточного времени для его трансплацентарной передачи [12, 16]. С учетом указанных факторов риска, ассоциированных с неблагоприятным воздействием на рост и развитие костей, были рекомендованы оптимальные дозы суточной дотации кальция (100–220 мг/кг), фосфора (60–140 мг/кг) и витамина D (150–1 000 МЕ) в составе энтерального питания грудных детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении [12].

Актуальность поиска подходов по оптимизации диагностики остеопении у глубоко недоношенных новорожденных обусловлена, в первую очередь, нарушениями линейного роста костей, патологическими переломами, последствиями дисбаланса минерального обмена, такими, как дисметаболические нефропатии и уролитиаз [8, 9]. Время появления остеопении обычно колеблется между 6 и 12 послеродовыми неделями, при этом клинические проявления весьма изменчивы и неспецифичны. В некоторых случаях длительное отсутствие характерных симптомов является причиной поздней диагностики заболевания и патологических переломов [21]. Вместе с тем первые доклинические признаки остеопении появляются уже после 3 недели жизни и присутствуют, по данным литературы, более чем у половины новорожденных с массой тела менее 1 000 г и у 23 % – менее 1 500 г [11, 14]. В связи с этим ранняя диагностика нарушений фосфорно-кальциевого обмена позволит избежать вышеуказанных осложнений.

**Цель:** изучить показатели кальция, фосфора, активность щелочной фосфатазы и выявить наиболее значимые для ранней диагностики остеопении у детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении.

**Материалы и методы исследования.** В контролируемое нерандомизированное исследование были включены 45 детей с очень низкой массой тела (ОНМТ) при рождении (критерии включения: вес при рождении – от 1 000 до 1 500 г), 30 детей с экстремально низкой массой тела при рождении (критерии включения: вес при рождении – менее 1000 г) и 20 детей контрольной группы весом при рождении 1 960–2 500 г, у которых на втором месяце жизни были определены показатели уровней кальция, фосфора и активность щелочной фосфатазы в сыворотке крови.

Определение кальция в сыворотке венозной крови проводили унифицированным колориметрическим методом на фотоэлектрическом фотометре КФК-3 (Россия) с помощью набора реагентов «Ольвекс Диагностикум» (Россия). Уровень фосфора устанавливали на фотоэлектрическом фотометре КФК-3 с помощью диагностической тест-системы «Fluitest PHOS» (Германия). Щелочную фосфатазу определяли колориметрическим анализом на автоматическом биохимическом анализаторе «Verho» (Италия) с помощью диагностической тест-системы «Fluitest PHOS» (Германия).

Статистическую обработку данных проводили методами описательной статистики и корреляционного анализа с помощью пакета программ Statistica-6.1 (StatSoft Inc., США). Статистика была выражена в случае нормального распределения признака в виде средней арифметической и ее стандартного отклонения ( $M \pm SD$ ). Для выявления статистической значимости различий использовался t-критерий Стьюдента. В случаях ненормального распределения данные представляли в виде медианы, 25–75 % квартилем; для выявления статистической значимости различий использовали непараметрический критерий U-критерий Манна-Уитни. Для проверки корреляционных взаимосвязей между количественными признаками применяли непараметрический метод ранговой корреляции Спирмена с расчетом коэффициентов корреляции ( $r$ ) и критериев их статистической значимости (значения  $p$ ). При всех статистических расчетах критический уровень ошибки  $p$  принимали равным 0,05.

**Результаты исследования и их обсуждение.** В таблице 1 представлены полученные и изученные уровни кальция и фосфора. Эти сведения свидетельствовали об отсутствии значимой разницы содержания кальция в сыворотке крови у детей с ОНМТ, ЭНМТ и контрольной группой. Средняя концентрация фосфора в сыворотке крови была достоверно ниже у детей обеих групп по сравнению с контрольной, но наиболее низкой – у детей с ОНМТ. Вместе с тем результаты проведенного корреляционного анализа Спирмена говорили об отсутствии достоверной зависимости между концентрацией фосфора в сыворотке крови, массой тела ( $r = 0,16$ ;  $p = 0,39$ ) и гестационным возрастом ( $r = 0,18$ ;  $p = 0,34$ ) ребенка.

Таблица 1

**Уровень кальция и фосфора (ммоль/л) в сыворотке крови у детей с ОНМТ и ЭНМТ ( $M \pm SD$ )**

Показатели	Референтные значения	Контрольная группа (n = 20)	ОНМТ (n = 45)	ЭНМТ (n = 30)	P
Кальций	2,1–2,5	2,31 ± 0,2	2,36 ± 0,2	2,37 ± 0,2	> 0,05* > 0,05** > 0,05***
Фосфор	1,3–2,3	2,0 ± 0,3	1,6 ± 0,3	1,8 ± 0,3	< 0,001* 0,01** 0,01***

*Примечание:* \* – показатель значимости, полученный при сравнении детей с ОНМТ и контрольной группой; \*\* – при сравнении детей с ЭНМТ и контрольной группой; \*\*\* – при сравнении детей с ОНМТ и ЭНМТ

Средний уровень активности щелочной фосфатазы по сравнению с референтными значениями был существенно повышен как у детей контрольной группы, так и в обеих исследуемых группах (табл. 2). В подтверждение этого была выявлена обратная достоверная зависимость между активностью щелочной фосфатазы и фосфором в сыворотке крови ( $r = -0,48$ ;  $p = 0,002$ ), а также массой тела ( $r = -0,43$ ;  $p = 0,007$ ) и гестационным возрастом ребенка ( $r = -0,47$ ;  $p = 0,002$ ).

Таблица 2

**Активность щелочной фосфатазы (ЕД/л) в сыворотке крови у детей с ОНМТ и ЭНМТ**

Показатели	Референтные значения	Контрольная группа (n = 20)	ОНМТ (n = 45)	ЭНМТ (n = 30)	P
Медиана	< 260	406	755	835	< 0,001*
25–75 %		380–532	606–862	602–890	< 0,001** > 0,05***

*Примечание:* \* – показатель значимости, полученный при сравнении детей с ОНМТ и контрольной группой; \*\* – при сравнении детей с ЭНМТ и контрольной группой; \*\*\* – при сравнении детей с ОН и ЭНМТ



Кроме того, у 82 % детей с ОНМТ и ЭНМТ активность щелочной фосфатазы превышала 600 Ед/л, из них – у 48 % пациентов была более 800 Ед/л и у 15 % новорожденных – более 1 000 Ед/л. Для сравнения: у большинства детей (67 %) контрольной группы активность щелочной фосфатазы была менее 600 Ед/л, у остальных 33 % пациентов – не превышала 780 Ед/л (табл. 3). Высокий (более 800 Ед/л) уровень щелочной фосфатазы в сыворотке крови в 76 % случаев сопровождался снижением фосфора менее 1,7 ммоль/л.

Таблица 3

Распределение уровней активности щелочной фосфатазы у детей с ОНМТ и ЭНМТ и контрольной группой		
Активность щелочной фосфатазы, Ед/л	ОНМТ и ЭНМТ, %	Контрольная группа, %
< 600	12	67
600–800	19	33
800–1 000	48	–
> 1 000	15	–

Проанализировав научные исследования, посвященные изучению уровней кальция, фосфора и щелочной фосфатазы, следует отметить, что их диагностическая значимость у глубоко недоношенных новорожденных до конца не установлена [8, 15, 19, 24]. Доказано, что кальций сыворотки является наиболее твердой константой вследствие компенсаторного вымывания из костей, соответственно, наименее подвержен существенным колебаниям. Как правило, его определение в сыворотке крови не имеет существенного значения для диагностики остеопении у глубоко недоношенных новорожденных [8], что и подтверждается полученными в ходе представленной работы данными. Результаты инструментального исследования (ультрасонографии и рентгенографии трубчатых костей) наиболее достоверно коррелируют с показателями щелочной фосфатазы и фосфора в сыворотке крови [13, 20, 21]. Более важным для ранней диагностики минерального дефицита у глубоко недоношенных новорожденных может стать мониторинг уровня кальция в моче [15], а значительная распространенность нефрокальциноза у данной категории детей также дает основание предположить, что последний является одним из косвенных ее признаков [9].

Дискуссионными до настоящего времени являются и показатели фосфора. Так, согласно большинству методик нижней границей нормы является показатель в 1,3 ммоль/л [11]. В то же время ряд исследователей доказывает, что этот уровень недостаточен, и рекомендует значение менее 2 ммоль/л рассматривать в качестве предиктора остеопении, а менее 1,8 ммоль/л и 1,6 ммоль/л – как ее проявление [8, 19]. По полученным данным, у детей контрольной группы средняя концентрация фосфора была не менее 1,7 ммоль/л, в отличие от детей с ОНМТ и ЭНМТ, у которых данный показатель снижался до 1,3 ммоль/л. Считается, что новорожденные могут длительно поддерживать нормальный уровень кальция за счет его иммобилизации из костей и путем усиления канальцевой реабсорбции под влиянием паратгормона. В свою очередь, высокий уровень паратгормона приводит к снижению уровня фосфора в крови [7]. По мнению А.И. Сафиной, нижняя граница нормального уровня фосфора в сыворотке крови глубоко недоношенных новорожденных должна быть существенно выше и составлять не менее 1,8 ммоль/л [8]. Таким образом, референтный показатель в 1,3 ммоль/л не может быть критерием нормального фосфорно-кальциевого обмена у данной категории детей.

Считается, что по сравнению с кальцием и фосфором активность щелочной фосфатазы является наименее постоянной величиной, особенно у новорожденных, и ее умеренное повышение в первые 2–3 недели жизни является вариантом нормы, а у большинства младенцев с ЭНМТ ее уровень составляет более 600 Ед/л, что свидетельствует о высокой активности остеокластов и остеобластов [20]. Показатели же, которые можно использовать в качестве скрининговых для диагностики остеопении, имеют достаточно большой диапазон – от 600 до 1 200 Ед/л [14, 20]. По мнению А.И. Сафиной [8], повышение уровня щелочной фосфатазы более 500 Ед/л уже свидетельствует о риске остеопении. При анализе полученных результатов у 63 % детей с ОНМТ и ЭНМТ активность щелочной фосфатазы превышала 800 Ед/л, чего не отмечалось у детей контрольной группы. Кроме того, в 76 % случаев указанные изменения сочетались со снижением содержания фосфора менее 1,7 ммоль/л. По данным V. Bazzetti [14], с наибольшими показателями чувствительности (88 %) и специфичности (71 %) для ранней диагностики остеопении стал уровень активности щелочной фосфатазы более 900 Ед/л. В исследовании S.M. Mitchell с соавт. [20] у детей с весом при рождении более 600 г активность щелочной фосфатазы более 1000 Ед/л являлась основанием для проведения рентгенографии костей. Представлены также данные, свидетельствующие об обратной корреляционной зависимости уровня щелочной фосфатазы более 1200 Ед/л и ростом ребенка в 12 лет [17].

**Заключение.** Установлено, что уровень фосфора менее 1,7 ммоль/л и/или повышение щелочной фосфатазы более 800 Ед/л в сыворотке крови необходимо рассматривать в качестве биохимических маркеров остеопении у детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении. Выявленные изменения дают основание для дальнейшего мониторинга показателей фосфорно-кальциевого обмена, дополнительного инструментального обследования и коррекции выявленных нарушений. Учитывая высокий риск остеопении у данного контингента пациентов, следует подчеркнуть необходимость дополнительного энтерального введения кальция и фосфора, а также постоянного наблюдения не только неонатологами и педиатрами, но и эндокринологами.

### Список литературы

1. Валиулина, А. Я. Проблемы и перспективы успешного выхаживания и реабилитации детей, родившихся с низкой и экстремально низкой массой тела / А. Я. Валиулина, Э. Н. Ахмадеева, Н. Н. Крывкина // Вестник современной клинической медицины. – 2013. – Т. 1, № 6. – С. 34–41.
2. Васильева, Т. Г. Особенности обмена кальция и фосфора у детей раннего возраста / Т. Г. Васильева, В. А. Кочеткова // Вестник Дальневосточного отделения Российской академии наук. – 2006. – № 2. – С. 91–96.
3. Виноградова, И. В. Катамнестическое наблюдение за детьми с экстремально низкой массой тела при рождении / И. В. Виноградова, М. В. Краснов, Л. Г. Ногтева // Практическая медицина. – 2008. – № 31. – С. 67–69.
4. Виноградова, И. В. Состояние здоровья детей с экстремально низкой массой тела при рождении и в отдаленные периоды жизни / И. В. Виноградова, М. В. Краснов // Вестник современной клинической медицины. – 2013. – Т. 6, № 1. – С. 20–25.
5. Лебедева, О. В. Проблемы выхаживания новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела в Астраханской области / О. В. Лебедева, В. М. Чечухин, Т. А. Кулемина, И. Е. Квятковский // Астраханский медицинский журнал. – 2008. – Т. 3, № 3 (Приложение). – С. 226–228.
6. Лебедева, О. В. Результаты и перспективы выхаживания новорожденных с экстремально низкой массой тела / О. В. Лебедева, В. С. Баскаков, С. И. Ажкамалов, А. Г. Молев, Т. А. Кулемина // Астраханский медицинский журнал. – 2010. – Т. 5, № 1 (Приложение). – С. 309–311.
7. Мальцев, С. В. Особенности фосфатно-кальциевого обмена у новорожденных и недоношенных детей / С. В. Мальцев, Н. Н. Архипова, Э. М. Шакирова, Т. В. Колесниченко // Практическая медицина. – 2009. – Т. 39, № 7. – С. 9–12.
8. Сафина, А. И. Остеопения недоношенных / А. И. Сафина // Вестник современной клинической медицины. – 2013. – Т. 6, № 6. – С. 114–119.
9. Папиж, С. В. Нефрокальциноз у детей / С. В. Папиж, В. В. Длин // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2010. – № 1. – С. 7–77.
10. Шабалов, Н. П. Рахит : дискуссионные вопросы / Н. П. Шабалов // Педиатрия. – 2003. – № 4. – С. 98–103.
11. Abrams, S. Calcium and phosphorus requirements of newborn infants / S. Abrams, J. Garcia-Prats, K. Motil // Last literature review version 2010. Режим доступа : <http://www.uptodate.com/online/content/topic.do>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. англ. – Дата обращения : 11.01.2013.
12. Abrams, S. A. Committee on Nutrition. Calcium and vitamin D requirements of enterally fed preterm infants / S. A. Abrams // Pediatrics. – 2013. – Vol. 131, № 5. – P. 1676–1683.
13. Altuncu, E. Quantitative ultrasound and biochemical parameters for the assessment of osteopenia in preterm infants / E. Altuncu, I. Akman, Z. Yurdakul, T. Ozdoğan, M. Solakoğlu, N. Selim, H. Bilgen, E. Ozek, A. Bereket // J. Matern. Fetal. Neonatal. Med. – 2007. – Vol. 20, № 5. – P. 401–405.
14. Bozzetti, V. Metabolic Bone Disease in preterm newborn : an update on nutritional issues / V. Bozzetti, P. Tagliabue // Ital. J. Pediatr. – 2009. – Vol. 35, № 1. – P. 20.
15. Catache, M. Role of plasma and urinary calcium and phosphorus measurements in early detection of phosphorus deficiency in very low birthweight infants / M. Catache, C. R. Leone // Acta Paediatr. – 2003. – Vol. 92, № 1. – P. 76–80.
16. Ellis, K. J. Body composition of the preterm infant / K. J. Ellis, R. J. Shypailo, R. J. Schanler // Ann. Hum. Biol. – 1994. – Vol. 21, № 6. – P. 533–545.
17. Fewtrell, M. S. Neonatal factors predicting childhood height in preterm infants: evidence for a persisting effect of early metabolic bone disease? / M. S. Fewtrell, T. J. Cole, N. J. Bishop, A. Lucas // J. Pediatr. – 2000. – Vol. 137, № 5. – P. 668–673.
18. Harrison, C. M. Osteopenia of prematurity : a national survey and review of practice / C. M. Harrison, K. Johnson, E. McKechnie // Acta Paediatr. – 2008. – Vol. 97, № 4. – P. 407–413.
19. Hitrova, S. Osteopenia of prematurity – prophylaxis, diagnostics and treatment / S. Hitrova, B. Slancheva, A. Popivanova, L. Vakrilova, T. Pramatarova, Z. Emilova, N. Yarakova // Akush Ginekol (Sofia). – 2012. – Vol. 51, № 7. – P. 24–30.
20. Mitchell, S. M. High frequencies of elevated alkaline phosphatase activity and rickets exist in extremely low birth weight infants despite current nutritional support / S. M. Mitchell, S. P. Rogers, P. D. Hicks, K. M. Hawthorne, B. R. Parker, S. A. Abrams // BMC Pediatr. – 2009. – Vol. 9. – P. 47.

21. Moore, G. R. Neurodevelopmental outcomes at 4 to 8 years of children born at 22 to 25 weeks' gestational age. A Meta-analysis / G. P. Moore, B. Lemyre, N. Barrowman, T. Daboval // *JAMA Pediatrics*. – 2013. – Vol. 167, № 10. – P. 967–974.
22. Mutlu, G. Y. Metabolic bone disease of prematurity : report of four cases / G. Y. Mutlu, H. Kırmızıbekmez, E. Özsu, İ. Er, Ş. Hatun // *J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol.* – 2014. – Vol. 6, № 2. – P. 111–115.
23. Rack, B. Ultrasound for the assessment of bone quality in preterm and term infants / B. Rack, E. M. Lochmüller, W. Janni, G. Lipowsky, I. Engelsberger, K. Friese, H. Küster // *J. Perinatol.* – 2012. – Vol. 32, № 3. – P. 218–226.
24. Tinnion, R. J. How to use... alkaline phosphatase in neonatology / R. J. Tinnion, N. D. Embleton // *Arch. Dis. Child. Educ. Pract. Ed.* – 2012. – Vol. 97, № 4. – P. 157–163.

### References

1. Valiulina A. Ya., Akhmadeeva E. N., Kryvkina N. N. Problemy i perspektivy uspeshnogo vykhazhivaniya i reabilitatsii detey, rodivshikhsya s nizkoy i ekstremal'no nizkoy massoy tela [Problems and prospects of successful nursing and rehabilitation of children born with low and extremely low birth weight]. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny* [Bulletin of modern clinical medicine], 2013, vol. 1, no. 6, pp. 34–41.
2. Vasil'eva T. G., Kochetkova V. A. Osobennosti obmena kal'tsiya i fosfora u detey rannego vozrasta [Features of the exchange of calcium and phosphorus in young children]. *Vestnik Dal'nevostochnogo otdeleniya Rossiyskoy akademii nauk* [Bulletin of the Far Eastern Branch of the Russian Academy of Sciences], 2006, no. 2, pp. 91–96.
3. Vinogradova I. V., Krasnov M. V., Nogteva L. G. Katamnestichekoe nablyudenie za det'mi s ekstremal'no nizkoy massoy tela pri rozhdenii [Follow-up of children with extremely low birth weight]. *Prakticheskaya meditsina* [Practical medicine], 2008, no. 31, pp. 67–69.
4. Vinogradova I.V., Krasnov M.V. Sostoyanie zdorov'ya detey s ekstremal'no nizkoy massoy tela pri rozhdenii i v otdalennye periody zhizni [The health status of children with extremely low birth weight and long-term periods of life]. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny* [Bulletin of modern clinical medicine], 2013, vol.6, no.1, pp. 20–25.
5. Lebedeva, O. V., Chechukhin V. M., Kulemina T. A., Kvyatkovskiy I. E. Problemy vykhazhivaniya novorozhdennykh s ochen' nizkoy i ekstremal'no nizkoy massoy tela v Astrakhanskoy oblasti [Problems developmental care newborns with very low and extremely low birth weight in the Astrakhan region]. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal* [Astrakhan medical journal], 2008, vol. 3, no. 3, appendix, pp. 226–228.
6. Lebedeva, O. V., Baskakov V. S., Azhkamalov S. I., Molev A. G., Kulemina T. A. Rezul'taty i perspektivy vykhazhivaniya novorozhdennykh s ekstremal'no nizkoy massoy tela [Results and perspectives developmental care newborns with extremely low birth weight]. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal* [Astrakhan medical journal], 2010, vol. 5, no. 1, appendix, pp. 309–311.
7. Mal'tsev S. V., Arkhipova N. N., Shakirova Je. M., Kolesnichenko T. V. Osobennosti fosfatno-kal'tsievogo obmena u novorozhdennykh i nedonoshennykh detey [Features of phosphate-calcium metabolism in newborns and premature children]. *Prakticheskaya meditsina* [Practical medicine], 2009, vol. 39, no. 7, pp. 9–12.
8. Safina A. I. Osteopeniya nedonoshennykh [Osteopenia of prematurity]. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny* [Bulletin of modern clinical medicine], 2013, vol. 6, no. 6, pp. 114–119.
9. Papizh S. V., Dlin V. V. Nefrokalkinoz u detey [Nephrocalcinosis in children] *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii* [Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics], 2010, no. 1, pp. 7–77.
10. Shabalov N. P. Rakhit: diskussionnye voprosy [Rickets: discussion questions]. *Pediatriya* [Pediatrics], 2003, no. 4, pp. 98–103.
11. Abrams, S. Calcium and phosphorus requirements of newborn infants / S. Abrams, J. Garcia-Prats, K. Motil // Last literature review version 2010. Available at: <http://www.uptodate.com/online/content/topic.do> (accessed 11 January 2013).
12. Abrams S. A. Committee on Nutrition. Calcium and vitamin D requirements of enterally fed preterm infants *Pediatrics*. 2013, vol. 131, no. 5, pp. 1676–1683.
13. Altuncu E., Akman I., Yurdakul Z., Ozdoğan T., Solakoğlu M., Selim N., Bilgen H., Ozek E., Bereket A. Quantitative ultrasound and biochemical parameters for the assessment of osteopenia in preterm infants. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.*, 2007, vol. 20, no. 5, pp. 401–405.
14. Bozzetti V., Tagliabue P. Metabolic Bone Disease in preterm newborn: an update on nutritional issues. *Ital. J. Pediatr.*, 2009, vol. 35, no. 1, p. 20.
15. Catache M., Leone C. R. Role of plasma and urinary calcium and phosphorus measurements in early detection of phosphorus deficiency in very low birthweight infants. *Acta Paediatr.*, 2003, vol. 92, no. 1, pp. 76–80.
16. Ellis K. J., Shypailo R. J., Schanler R. J. Body composition of the preterm infant. *Ann. Hum. Biol.*, 1994, vol. 21, no. 6, pp. 533–545.
17. Fewtrell M. S., Cole T. J., Bishop N. J., Lucas A. Neonatal factors predicting childhood height in preterm infants: evidence for a persisting effect of early metabolic bone disease? *J. Pediatr.*, 2000, vol. 137, no. 5, pp. 668–673.
18. Harrison C.M., Johnson K., McKechnie E. Osteopenia of prematurity: a national survey and review of practice. *Acta Paediatr.*, 2008, vol. 97, no. 4, pp. 407–413.

19. Hitrova S., Slancheva B., Popivanova A., Vakrilo L., Pramatarova T., Emilova Z., Yarakova N. Osteopenia of prematurity -prophylaxis, diagnostics and treatment. *Akush Ginekol (Sofia)*, 2012, vol. 51, no. 7, pp. 24–30.

20. Mitchell S. M., Rogers S. P., Hicks P. D., Hawthorne K. M., Parker B. R., Abrams S. A. High frequencies of elevated alkaline phosphatase activity and rickets exist in extremely low birth weight infants despite current nutritional support. *BMC Pediatr.*, 2009, vol. 9, p. 47.

21. Rack B., Lochmüller E. M., Janni W., Lipowsky G., Engelsberger I., Friese K., Küster H. Ultrasound for the assessment of bone quality in preterm and term infants. *J. Perinatol.*, 2012, vol. 32, no. 3, pp. 218–226.

22. Mutlu G. Y., Kırmızıbekmez H., Özsu E., Er I., Hatun S. Metabolic bone disease of prematurity: report of four cases. *J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol.* 2014, vol. 6, no. 2, pp. 111–115.

23. Moore, G. R., Lemyre B., Barrowman N., Daboval T. Neurodevelopmental outcomes at 4 to 8 years of children born at 22 to 25 weeks' gestational age. A Meta-analysis. *JAMA Pediatrics*, 2013, vol. 167, no. 10, pp. 967–974.

24. Tinnion R. J., Embleton N. D. How to use... alkaline phosphatase in neonatology. *Arch. Dis. Child. Educ. Pract. Ed.*, 2012, vol. 97, pp. 4, pp. 157–163.

УДК 616-072.7: 618.14-006.36

Клиническая медицина

© Н.Г. Парсаданян, Е.С. Шубина, Н.К. Тетраушвили, Д.Ю. Трофимов, 2015

### **СВОБОДНАЯ ЭМБРИОНАЛЬНАЯ ДНК ПРИ САМОПРОИЗВОЛЬНЫХ РАННИХ ПОТЕРЯХ БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИН С ПРИВЫЧНЫМ ВЫКИДЫШЕМ**

*Парсаданян Нанэ Геворковна*, аспирант, 2-е отделение акушерской патологии беременности, ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» Минздрава России, 117997, Россия, г. Москва, ул. Ак. Опарина, д. 4, тел.: 8-926-330-42-41, e-mail: nnpars@mail.ru.

*Шубина Екатерина Сергеевна*, лаборант-исследователь лаборатории молекулярно-генетических методов, ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» Минздрава России, 117997, Россия, г. Москва, ул. Ак. Опарина, д. 4, тел.: 8-926-721-87-17, e-mail: e\_shubina@oparina4.ru.

*Тетраушвили Нана Карпловна*, доктор медицинских наук, заведующая 2-м отделением акушерской патологии беременности, ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» Минздрава России, 117997, Россия, г. Москва, ул. Ак. Опарина, д. 4, тел.: 8 (495) 438-14-77, e-mail: tetrauly@mail.ru.

*Трофимов Дмитрий Юрьевич*, доктор биологических наук, заведующий лабораторией молекулярно-генетических методов, ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» Минздрава России, 117997, Россия, г. Москва, ул. Ак. Опарина, д. 4, тел.: 8 (495) 438-49-51, e-mail: d\_trofimov@oparina4.ru.

Определены уровни общей и свободной эмбриональной ДНК (сэ-ДНК) в динамике у женщин с угрожающим и привычным выкидышем, а также при самопроизвольном прерывании беременности в сроках до 22 недель. Оценка уровней общей и сэ-ДНК проводили с 2-недельным интервалом с 6 до 20 недели беременности, уровни ДНК сравнивались с аналогичными показателями у женщин с неосложненной беременностью. Выявлена взаимосвязь клинических проявлений угрожающего и начавшегося выкидыша с высокими уровнями общей и сэ-ДНК независимо от анамнеза пациентки. Выявлено, что у женщин с прервавшейся беременностью уровни общей и сэ-ДНК статистически значимо выше, чем у здоровых беременных, что может служить предиктором остановки развития плода.

**Ключевые слова:** свободная эмбриональная ДНК, привычный выкидыш, анеуплоидия.

### **FREE FETAL DNA IN SPONTANEOUS EARLY PREGNANCY LOSSES IN WOMEN WITH HABITUAL ABORTION**

*Parsadanyan Nane G.*, Post-graduate student, Department of Pregnancy Loss Prevention and Therapy, Research center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, 4 Acad. Oparin St., Moscow, 117997, Russia, tel: 8(926) 330-42-41, e-mail: nnpars@mail.ru.

**Shubina Ekaterina S.**, Assistant researcher, laboratory of molecular genetic methods, Research center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, 4 Acad. Oparin St., Moscow, 117997, Russia, tel: 8-926-721-87-17, e-mail: e\_shubina@oparina4.ru.

**Tetruashvili Nana K.**, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Pregnancy Loss Prevention and Therapy, Research center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, 4 Acad. Oparin St., Moscow, 117997, Russia, tel: 8 (495) 438-14-77, e-mail: tetrauly@mail.ru.

**Trofimov Dmitrii Y.**, Dr. Sci. (Biol.), Head of Laboratory of molecular genetic methods, Research center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, 4 Acad. Oparin St., Moscow, 117997, Russia, tel: 8 (495) 438-49-51, e-mail: d\_trofimov@oparina4.ru.

We have identified the levels of total and cell-free fetal DNA in dynamics in women with threatening and habitual miscarriage, and in cases of spontaneous abortion up to 22 weeks. The identification of the levels of total and cell-free fetal DNA was carried out with a two-week interval beginning with the 6th and up to the 20th week of pregnancy. The levels of DNA were compared with those of women with uncomplicated pregnancy. We have found the correlation between clinical manifestations of a threatening miscarriage and a beginning abortion with high levels of total and cell-free fetal DNA regardless of the patient's anamnesis. It has also been found that in women with terminated pregnancy the levels of total and cell-free fetal DNA are statistically significantly higher than in healthy pregnant women. This may serve as a predictor of fetal development arrest.

**Key words:** *cell-free fetal DNA, recurrent miscarriage, aneuploidy.*

**Введение.** Привычный выкидыш является одной из сложных проблем современного акушерства [1, 4]. Реализация репродуктивной функции в более старшем возрасте, полиэтиологичность данной патологии [2, 3], усугубление нарушений с увеличением числа неудач создают предпосылки к формированию синдрома привычной потери плода, который встречается у 3–5 % супружеских пар. Поиск неинвазивных предикторов успешного развития беременности у данной категории пациенток является актуальной задачей.

В последние годы внедрение методов, основанных на выделении общей и эмбриональной ДНК, открыло новую эру в неинвазивной пренатальной диагностике как в исследовательском, так и в практическом направлении [7, 9, 16, 17]. Известно, что ДНК плазмы является маркером клеточной гибели, поэтому очевидно, что повышенный уровень свободной эмбриональной ДНК может быть результатом некроза и апоптоза клеток плаценты [11, 19]. Основным лимитирующим фактором в подобных исследованиях является сложность идентификации сз-ДНК, отличие эмбриональной ДНК от материнской.

Обозначенная проблема решается у женщин, вынашивающих плод мужского пола, в связи с наличием в кровотоке беременной маркеров Y хромосомы – SRY и DYS-14 [5]. Большинство предыдущих исследований, посвященных прогнозированию неблагоприятных исходов беременностей по высоким уровням сз-ДНК, касались именно беременных, вынашивающих плод мужского пола [6, 8, 10]. Определение уровня сз-ДНК в периферической крови матери независимо от пола плода является актуальной задачей, направленной на поиск предикторов успешного развития беременности [12, 13, 14].

**Цель:** сравнительный анализ уровней сз-ДНК в периферической крови женщин с самопроизвольным выкидышем и успешным исходом беременности в сроках до 22 недель.

**Материалы и методы исследования.** Проведено проспективное когортное исследование 57 беременных женщин. Основную группу составили 33 женщины с привычным выкидышем, контрольную – 24 беременные с неотягощенным акушерским и гинекологическим анамнезом.

Пациенток основной и контрольной групп включали в исследование в сроках 6 недель беременности от первого дня последней менструации.

Критериями включения в основную группу являлись: нормальный кариотип партнеров, привычный выкидыш (наличие в анамнезе 3 и более потерь беременности до 22 недель от одного и того же партнера или 2 и более потерь, если в каждом случае был подтвержден нормальный кариотип плода), информированное согласие женщины на проведение исследования. Критерии исключения: многоплодная беременность, наличие генетических факторов привычных потерь беременности, анатомические причины привычного выкидыша, наличие хронических инфекционных, онкологических, системных аутоиммунных заболеваний, ожирение (индекс массы тела (ИМТ) более 30).

Контрольную группу составили подписавшие информированное согласие на проведение исследования женщины с физиологическим течением беременности на момент обследования, неотягощенным акушерским и гинекологическим анамнезом. Критериями исключения явились: многоплодная беременность, наличие хронических инфекционно-воспалительных, онкологических, системных

аутоиммунных заболеваний, тяжелые экстрагенитальные заболевания, ожирение (ИМТ более 30).

Подобные критерии исключения продиктованы ограничениями метода определения сэ-ДНК, к которым относятся:

- ожирение беременной, когда фракция сэ-ДНК является крайне низкой;
- исследование при дихориальной двойне, когда интерпретация данных затруднена, так как уровни сэ-ДНК значимо выше и несопоставимы с уровнем при одноплодной беременности;
- материнские факторы, например, онкологическое заболевание, сопровождающееся массивным выбросом опухолевой ДНК.

Исследование проводили у пациенток основной и контрольной групп, начиная со срока 6 недель беременности с интервалом 2 недели до 22 недель беременности.

Определение сэ-ДНК независимо от пола плода осуществляли методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (real time PCR). В качестве «мишени» выбирали участки генома, содержащие делеционные полиморфизмы, что позволяло отличить геном плода от генома беременной женщины на основании отцовских полиморфизмов.

Полученные данные обработаны с помощью компьютерной программы Statistica 8.0 (Stat Soft, Inc., США). Для всех количественных показателей определены: среднее значение (M), стандартное отклонение ( $\delta$ ), ошибка среднего (m), медиана (Me), интерквартильный размах, а для номинальных значений рассчитаны частоты (%).

Результаты исследования проверены на соответствие нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка. Поскольку данные не были распределены нормально, то при сравнении средних значений между группами применяли непараметрический аналог t-критерия Стьюдента – U-критерий Манна-Уитни. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

**Результаты исследования и их обсуждение.** Самым частым осложнением в I триместре у женщин основной группы стал угрожающий и начавшийся выкидыш, подтвержденный данными опроса, осмотра, эхографического исследования. Диагноз «угрожающий выкидыш» выставляли только в случае наличия кровянистых выделений из половых путей, что свидетельствовало о начавшейся отслойке хориона формирующейся плаценты.

Во всех случаях угрожающего/начавшегося выкидыша проводили госпитализацию пациенток в ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» Минздрава России. Во 2-м отделении акушерской патологии беременности назначали терапию, направленную на пролонгирование беременности и включающую в себя гормональные, гемостатические и спазмолитические препараты.

При обработке всех полученных данных выявлено, что у пациенток с привычным и начавшимся выкидышем уровень общей ДНК был несколько выше в сроке 12 недель и составил  $47,0 \times 10^3$  (25,8–81,6) копий/мл по сравнению с  $18,4 \times 10^3$  (11,8–57,6) копий/мл ( $p = 0,0774$ ), что может отражать общие апоптотические процессы в организме в представленном сроке беременности.

С другой стороны, при неосложненном течении первой половины беременности у женщин с привычным выкидышем и здоровых беременных получены достоверные различия в уровнях сэ-ДНК.

При отсутствии клинической картины угрожающего выкидыша, тем не менее, уровни сэ-ДНК пациенток с неоднократными потерями беременностей значительно превышают аналогичный показатель здоровых беременных женщин в сроках 12 и 14 недель (табл. 1).

Таблица 1

**Сравнительный анализ уровней общей и сэ-ДНК в группах женщин без угрожающего выкидыша**

Недели	Уровни общей ДНК			Уровни сэ-ДНК		
	Привычный выкидыш (n = 12) копий/мл $\times 10^3$ Quartile	Контрольная группа (n = 11) копий/мл $\times 10^3$ Quartile	P критерий Манна-Уитни	Привычный выкидыш (n = 12) копий/мл $\times 10^3$ Quartile	Контрольная группа (n = 11) копий/мл $\times 10^3$ Quartile	P критерий Манна-Уитни
6	13,9 (5,4–22,2)	5,4 (4,1–11,8)	0,1407	0,43 (0,18–1,03)	0,16 (0,08–0,39)	0,7751
8	17,8 (13,8–20,4)	10,6 (8,6–11,3)	0,0472	0,17 (0,04–0,36)	0,12 (0,06–0,23)	0,6242
10	22,8 (20,3–25,5)	10,3 (6,3–12,0)	0,0209	0,42 (0,24–0,60)	0,10 (0,07–0,16)	0,1742
12	11,5 (10,3–13,6)	10,0 (7,1–15,4)	0,4168	0,34 (0,23–0,53)	0,13 (0,07–0,37)	0,0416
14	28,6 (19,4–30,6)	6,6 (2,8–9,3)	0,0062	0,34 (0,21–0,45)	0,09 (0,07–0,14)	0,0098

В ходе работы проанализированы исходы беременностей у женщин исследуемых групп, выявлено 7 самопроизвольных потерь (все пациентки с привычным выкидышем из основной группы).

Прерываний беременностей по медицинским показаниям в группах не было.

В 5 (15,2 %) наблюдениях отмечены самопроизвольные выкидыши до 12 недель, во всех случаях по типу неразвивающихся беременностей. При этом проведено инструментальное удаление неразвивающегося плодного яйца с дальнейшим кариотипированием абортуса. Ниже указаны результаты кариотипирования и уровни общей и сз-ДНК (табл. 2).

Как следует из представленных данных, в 4 из 5 случаев неразвивающихся беременностей отмечены хромосомные нарушения – анеуплоидии – трисомия 18, трисомия 16 и трисомия 21, а также в одном наблюдении – триплоидия (кариотип абортуса 69,XXY). У 2 (9,0 %) пациенток отмечены потери беременности в 16–17 недель. В одном случае беременность осложнилась хориоамнионитом, вследствие чего произошло излитие околоплодных вод, в другом случае – в сроке 17 недель случилось излитие околоплодных вод без предшествующих клинических проявлений. В обоих наблюдениях провести кариотипирование не удалось.

Таблица 2

Уровни общей и сз-ДНК у женщин с привычным выкидышем и прервавшейся беременностью

Код пациентки	Срок беременности при заборе периферической крови	Общая ДНК (копий/мл)	Сз-ДНК (копий/мл)	Исход беременности	Кариотип абортуса
Е	6 недель 8 недель 10 недель	30523 138855 36154	2033,0 257,69	Неразвивающаяся беременность 9–10 недель, размеры эмбриона 7–8 недель	69, XXY
И	6 недель 8 недель 10 недель	10000 7127,5 6017,44	163,92 42,08 109,32	Неразвивающаяся беременность в 9–10 недель, размеры эмбриона 7 недель	47, XY+16
Ж	6 недель	15852	168,68	Неразвивающаяся беременность в 6 недель	46, XY
К	6 недель	158525	292	Неразвивающаяся беременность в 7 недель	47, XY, +18
З	6 недель	27617	192	Неразвивающаяся беременность в 7 недель	47, XX+21

Отдельно проанализированы уровни общей ДНК у 7 женщин с потерями беременностей и у 7 женщин контрольной группы с самопроизвольными родами (рис.).

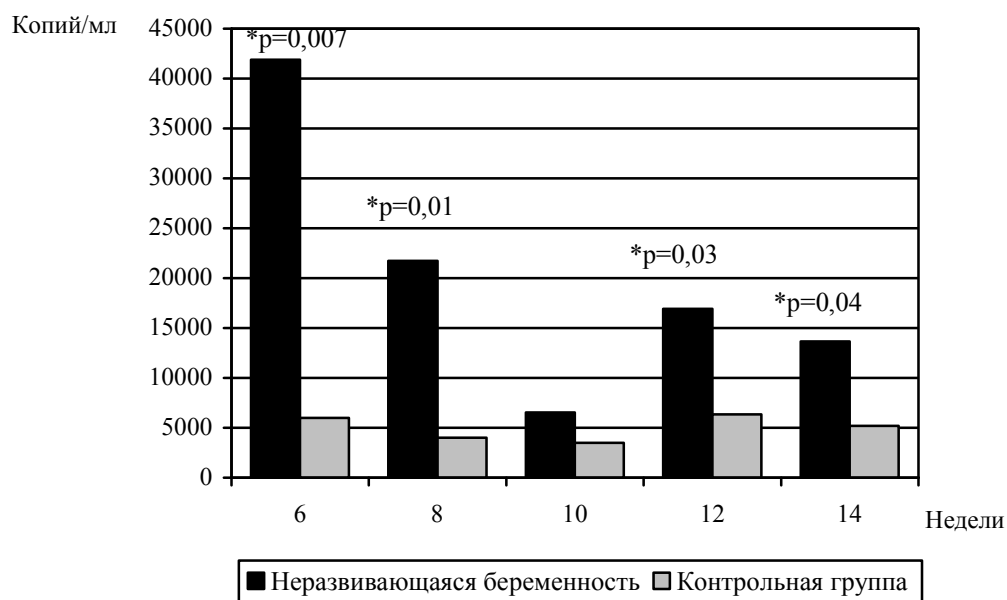


Рис. Сравнительный анализ средних показателей уровней общей ДНК в динамике у женщин с потерями на ранних сроках и женщин контрольной группы

Осуществление сравнительного анализа позволило сделать вывод о том, что уровни общей ДНК достоверно отличались у женщин с неразвивающимися беременностями от пациенток, беременность которых была пролонгирована до срока своевременных родов. Возможно, дальнейшие исследования в данной области позволят предложить уровни общей и сз-ДНК как возможный прогностический критерий пролонгирования беременности у женщин с привычным выкидышем.

Высокие значения уровней сз-ДНК в I триместре беременности являются неблагоприятным прогностическим фактором ранних гестационных осложнений (самопроизвольного прерывания беременности, начавшегося выкидыша, анеуплоидии) [15, 18, 20] и должны служить основанием для расширенного клинико-лабораторного обследования, углубленного мониторинга и подбора терапии.

**Заключение.** Результаты проведенного исследования подчеркивают важность изучения уровней общей и сз-ДНК в скрининговые сроки 12 и 20 недель для прогнозирования акушерских осложнений у групп беременных высокого риска. Высокие уровни сз-ДНК у женщин с привычным выкидышем и отсутствием клинических проявлений угрозы прерывания беременности ассоциированы с последующим развитием плацента-ассоциированных осложнений (плацентарной недостаточности, электроктивного досрочного родоразрешения, преэклампсии).

Требуются дальнейшие исследования в данной области для определения возможностей клинического применения описанных методов для диагностики поздних гестационных осложнений и возможностей их применения в клинической практике.

### Список литературы

1. Акушерство : национальное руководство / под ред. Э. К. Айламазяна, В. И. Кулакова, В. Е. Радзинского, Г. М. Савельевой. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 1218 с.
2. Зайнолова, С. А. Плацентарная недостаточность – вопросы этиопатогенеза, диагностики, клиники и терапии / С. А. Зайнолова, С. П. Синчихин, Л. В. Степанян // Астраханский медицинский журнал. – 2014. – Т. 9, № 2. – С. 15–23.
3. Макаров, О. В. Оценка цитокинового профиля при химиосенсибилизированной фотомодификации крови у пациенток с привычным невынашиванием беременности вирусного генеза в анамнезе / О. В. Макаров, А. З. Хашукоева, О. А. Свитич, Э. А. Маркова, С. А. Хлынова // Акушерство и гинекология. – 2014. – № 8. – С. 19–26.
4. Сидельникова, В. М. Невынашивание беременности / В. М. Сидельникова, Г. Т. Сухих. – М. : Медицинское информационное агенство, 2010. – 536 с.
5. Федорова, Н. И. Свободная эмбриональная ДНК в плазме крови как предиктор самопроизвольных потерь беременности у женщин с привычным выкидышем / Н. И. Федорова, Н. К. Тетрашвили, Л. З. Файзуллин, В. Н. Карнаузов // Акушерство и гинекология. – 2012. – № 6. – С. 4–8.
6. Chitty, L. Prospective register of outcomes of free fetal DNA testing (PROOF) – results of the first year's audit / L. Chitty, G. Daniels, K. Finning // J. Med. Genetic. – 2007. – Vol. 44. – P. 28.
7. Chiu, R. W. Non-invasive prenatal assessment of trisomy 21 by multiplexed maternal plasma DNA sequencing: large scale validity study / R. W. Chiu, R. Akolekar, Y. W. Zheng, T. Y. Leung, H. Sun, K. C. Chan, F. M. Lun, A. T. Go, E. T. Lau, W. W. To, W. C. Leung, R. Y. Tang, S. K. Au-Yeung, H. Lam, Y. Y. Kung, X. Zhang, J. M. van Vugt, R. Minekawa, M. H. Tang, J. Wang, C. B. Oudejans, T. K. Lau, K. H. Nicolaidis, Y. M. Lo // BMJ. – 2011. – Vol. 342. – P. 7401.
8. Fernández-Martínez, F. J. Non-invasive fetal sex determination in maternal plasma : a prospective feasibility study / F. J. Fernández-Martínez, A. Galindo, A. Garcia-Burguillo, C. Vargas-Gallego, N. Nogués, M. Moreno-García, A. Moreno-Izquierdo // Genetic Medicine. – 2012. – Vol. 14, № 1. – P. 101–106.
9. Gil, M. Implementation of maternal blood cell-free DNA testing in early screening for aneuploidies / M. Gil, M. S. Quezada, B. Bregant, M. Ferraro, K. H. Nicolaidis // Ultrasound Obstet Gynecol. – 2013. – Vol. 42, № 1. – P. 34–40.
10. Hill, M. Incremental cost of non-invasive prenatal diagnosis versus invasive prenatal diagnosis of fetal sex in England / M. Hill, S. Taffinder, L. S. Chitty, S. Morris // Prenatal. Diagnostic. – 2011. – Vol. 31, № 3. – P. 267–273.
11. Hromadnikova, I. Quantification of fetal and total circulatory DNA in maternal plasma samples before and after size fractionation by agarose gel electrophoresis / I. Hromadnikova, L. Zejskova, J. Doucha, D. Codl // DNA Cell Biology. – 2006. – Vol. 25, № 11. – P. 635–640.
12. Jakobsen, T. R. High levels of fetal DNA are associated with increased risk of spontaneous preterm delivery / T. R. Jakobsen, F. B. Clausen, L. Rode, M. H. Dziegiel, A. Tabor // Prenat. Diagn. – 2012. – Vol. 32, № 9. – P. 840–845.
13. Lim, J. H. Cell-free fetal DNA and cell-free total DNA levels in spontaneous abortion with fetal chromosomal aneuploidy / J. H. Lim, M. H. Kim, Y. J. Han, E. Lee da, S. Y. Park, J. Y. Han, M. Y. Kim, H. M. Ryu // PLoS One. – 2013. – Vol. 8, № 2 – P. e56787.
14. Martin, A. Can the quantity of cell-free fetal DNA predict preeclampsia : asystematic review / A. Martin, I. Krishna, B. Martina ., A. Samuel // Prenatal Diagnostic. – 2014. – Vol. 34, № 7. – P. 685–691.



15. Miura, K. Cell-free DNA is more sensitive than cell-free mRNA as a marker for evaluation of fetal-maternal hemorrhage / K. Miura, K. Yoshiura, S. Miura, K. Yamasaki, D. Nakayama, T. Ishimaru, J. Wagstaff, N. Niikawa, H. Masuzaki // *Clin. Chem.* – 2006. – Vol. 52, № 11. – P. 2121–2123.
16. Palomaki, G. E. DNA sequencing of maternal plasma reliably identifies trisomy 18 and trisomy 13 as well as Down syndrome : an international collaborative study / G. E. Palomaki, C. Deciu, E. M. Kloza, G. M. Lambert-Messerlian, J. E. Haddow, L. M. Neveux, M. Ehrich, D. van den Boom, A. T. Bombard, W. W. Grody, S. F. Nelson, J. A. Canick // *Genet Med.* – 2012. – Vol. 14, № 3. – P. 296–305.
17. Porter, T. F. Evidence-based care of recurrent miscarriage / T. F. Porter, J. R. Scott // *Best Practice Res Clin Obstetrics Gynaecology.* – 2005. – Vol. 19, № 1. – P. 85–101.
18. Sekizawa, A. Increased cell-free fetal DNA in plasma of two women with invasive placenta / A. Sekizawa, M. Jimbo, H. Saito, M. Iwasaki, Y. Sugito, Y. Yukimoto, J. Otsuka, T. Okai // *Clin. Chem.* – 2002. – Vol. 48, № 2. – P. 353–354.
19. Wang, S. J. Value of detection of cell-free fetal DNA in maternal plasma in the prenatal diagnosis of chromosomal abnormalities / S. J. Wang, Z. Y. Gao, Y. P. Lu, Y. L. Li, Y. Q. You, L. W. Zhang, L. X. Wang, H. Xu // *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* – 2012. – Vol. 47, № 11. – P. 808–812.
20. Zeybek, Y. G. Clinical evaluations of cell-free fetal DNA quantities in preeclamptic pregnancies / Y. G. Zeybek, T. Gunel, A. Benian, K. Aydinli, S. Kaleli // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* – 2013. – Vol. 39, № 3. – P. 632–640.

### References

1. Akusherstvo : natsional'noe rukovodstvo [Obstetrics. National leadership]. Ed. E. K. Aylamazyan, V. I. Kulakov, V. E. Radzinskii, G. M. Saveleva. Moscow, GEOTAR-Media, 2009, 1218 p.
2. Zaynolova S. A., Sinichikhin S. P., Stepanyan L. V. Platsentarnaya nedostatochnost' – voprosy etiopatogeneza, diagnostiki, kliniki i terapii [Placental insufficiency – problems of etiopathogenesis, diagnosis, clinic and treatment]. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal [Astrakhan Medical Journal]*, 2014, vol. 9, no. 2, pp. 15–23.
3. Makarov O. V., Khashukoeva A. Z., Svitich O. A., Markova E. A., Khlynova S. A. Otsenka tsitokinovogo profilya pri khimiosensibilizirovannoy fotomodifikatsii krovi u patsientok s privychnym nevyshivaniem beremennosti virusnogo geneza v anamneze [Evaluation of cytokine profile in chemosensitizing blood photomodification uses in women with recurrent pregnancy loss pregnancy viral origins in history]. *Akusherstvo i ginekologiya [Obstetrics and gynecology]*, 2014, no. 8, pp. 19–26.
4. Sidel'nikova V. M., Sukhikh G. T. Nevyshivanie beremennosti [Recurrent miscarriage]. Moscow, Meditsinskoe Informatsionnoe Agentstvo [Medical Information Agency], 2010, 536 p.
5. Fedorova N. I., Tetrushvili N. K., Fayzullin L. Z., Karnaukh V. N. Svobodnaya embrional'naya DNK v plazme krovi kak prediktor samoproizvol'nykh poter' beremennosti u zhenshchin s privychnym vykidysheem [Determination of free embryonic DNA in the plasma of pregnant women for noninvasive prenatal genetic diagnosis] *Akusherstvo i ginekologiya [Obstetrics and Gynecology]*, 2012, no. 6, pp. 4–8.
6. Chitty L., Daniels G., Finning K. Prospective register of outcomes of free fetal DNA testing (PROOF) – results of the first year's audit. *J. Med. Genetic*, 2007, vol. 44, pp. 28.
7. Chiu R. W., Akolekar R., Zheng Y. W., Leung T. Y., Sun H., Chan K. C., Lun F. M., Go A. T., Lau E. T., To W. W., Leung W. C., Tang R. Y., Au-Yeung S. K., Lam H., Kung Y. Y., Zhang X., van Vugt J. M., Minekawa R., Tang M. H., Wang J., Oudejans C. B., Lau T. K., Nicolaides K. H., Lo Y. M. Non-invasive prenatal assessment of trisomy 21 by multiplexed maternal plasma DNA sequencing: large scale validity study. *BMJ*, 2011, vol. 342, pp. 7401.
8. Fernández-Martínez F. J., Galindo A., Garcia-Burguillo A., Vargas-Gallego C., Nogués N., Moreno-García M., Moreno-Izquierdo A. Non-invasive fetal sex determination in maternal plasma: a prospective feasibility study. *Genetic Medicine*, 2012, vol. 14, no. 1, pp. 101–106.
9. Gil M., Quezada M. S., Bregant B., Ferraro M., Nicolaides K. H. Implementation of maternal blood cell-free DNA testing in early screening for aneuploidies. *Ultrasound Obstet Gynecol.*, 2013, vol. 42, no. 1, pp. 34–40.
10. Hill M., Taffinder S., Chitty L. S., Morris S. Incremental cost of non-invasive prenatal diagnosis versus invasive prenatal diagnosis of fetal sex in England. *Prenatal. Diagnostic.*, 2011, vol. 31, no. 3, pp. 267–273.
11. Hromadnikova I., Zejskova L., Doucha J., Codl D. Quantification of fetal and total circulatory DNA in maternal plasma samples before and after size fractionation by agarose gel electrophoresis. *DNA Cell Biology.* – 2006, vol. 25, no. 11, pp. 635–640.
12. Jakobsen T. R., Clausen F. B., Rode L., Dziegiel M. H., Tabor A. High levels of fetal DNA are associated with increased risk of spontaneous preterm delivery. *Prenat. Diagn.*, 2012, vol. 32, no. 9, pp. 840–845.
13. Lim J. H., Kim M. H., Han Y. J., Lee da E., Park S. Y., Han J. Y., Kim M. Y., Ryu H. M. Cell-free fetal DNA and cell-free total DNA levels in spontaneous abortion with fetal chromosomal aneuploidy. *PLoS One.*, 2013, vol. 8, no. 2, pp. e56787.
14. Martin A., Krishna I., Martina B., Samuel A. Can the quantity of cell-free fetal DNA predict preeclampsia: asystematic review. *Prenatal Diagnostic*, 2014, vol. 34, no. 7, pp. 685–691.

15. Miura K., Yoshiura K., Miura S., Yamasaki K., Nakayama D., Ishimaru T., Wagstaff J., Niikawa N., Masuzaki H. Cell-free DNA is more sensitive than cell-free mRNA as a marker for evaluation of fetal-maternal hemorrhage. Clin. Chem., 2006, vol. 52, no. 11, pp. 2121–2123.

16. Palomaki G. E., Deciu C., Kloza E. M., Lambert-Messerlian G. M., Haddow J. E., Neveux L. M., Ehrich M., van den Boom D., Bombard A. T., Grody W. W., Nelson S. F., Canick J. A. DNA sequencing of maternal plasma reliably identifies trisomy 18 and trisomy 13 as well as Down syndrome: an international collaborative study. Genet Med., 2012, vol. 14, no. 3, pp. 296–305.

17. Porter T. F., Scott J. R. Evidence-based care of recurrent miscarriage. Best Practice Res Clin Obstetrics Gynaecology, 2005, vol. 19, no. 1, pp. 85–101

18. Sekizawa A., Jimbo M., Saito H., Iwasaki M., Sugito Y., Yukimoto Y., Otsuka J., Okai T. Increased cell-free fetal DNA in plasma of two women with invasive placenta. Clin. Chem, 2002, vol. 48, no. 2, pp. 353–354.

19. Wang S. J., Gao Z. Y., Lu Y. P., Li Y. L., You Y. Q., Zhang L. W., Wang L. X., Xu H. Value of detection of cell-free fetal DNA in maternal plasma in the prenatal diagnosis of chromosomal abnormalities. Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi, 2012, vol. 47, no. 11, pp. 808–812.

20. Zeybek Y. G., Günel T., Benian A., Aydinli K., Kaleli S. Clinical evaluations of cell-free fetal DNA quantities in preeclamptic pregnancies. J. Obstet. Gynaecol. Res., 2013, vol. 39, no. 3, pp. 632–640.

УДК 616.126-002-07-08-089

Медико-биологические науки

© О.В. Петрова, З.А. Уртаева, С.А. Шашин, Е.В. Панова,  
О.Б. Гордеева, А.В. Кадыкова, Д.Г. Тарасов, 2015

### **РЕФЕРЕНТНЫЕ ИНТЕРВАЛЫ АНТИТРОМБИНА III ПРИ ПРИМЕНЕНИИ АВТОМАТИЧЕСКОГО КОАГУЛОМЕТРА «АСЛ 9000»**

*Петрова Ольга Владимировна*, кандидат медицинских наук, заведующая клинико-диагностической лабораторией, ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава России, Россия, 414011, г. Астрахань, ул. Покровская роща, д. 4, тел.: (8512) 31-11-38, e-mail: students\_asma@mail.ru.

*Уртаева Зарина Амурхановна*, кандидат медицинских наук, врач клинической лабораторной диагностики, клинико-диагностическая лаборатория, ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава России, Россия, 414011, г. Астрахань, ул. Покровская роща, д. 4, тел.: (8512) 31-11-38, e-mail: fcssh@astra-cardio.ru.

*Шашин Сергей Александрович*, доктор медицинских наук, сердечно-сосудистый хирург, ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава России, Россия, 414011, г. Астрахань, ул. Покровская роща, д. 4, тел.: (8512) 31-10-00, e-mail: fcssh@astra-cardio.ru; профессор кафедры сердечно-сосудистой хирургии, ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 44-35-18, e-mail: agma@astranet.ru.

*Панова Елена Владимировна*, врач клинической лабораторной диагностики, клинико-диагностическая лаборатория, ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава России, Россия, 414011, г. Астрахань, ул. Покровская роща, д. 4, тел.: (8512) 49-58-34, e-mail: fcssh@astra-cardio.ru.

*Гордеева Ольга Борисовна*, кандидат медицинских наук, врач-педиатр, старший научный сотрудник лаборатории экспериментальной иммунологии и вирусологии, ФГБУ «Научный центр здоровья детей» РАМН, НИИ педиатрии, Россия, 119991, г. Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (499) 134-03-59, e-mail: obr@yandex.ru.

*Кадыкова Антонина Валерьевна*, заместитель главного врача по лечебной части, ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава России, Россия, 414011, г. Астрахань, ул. Покровская роща, д. 4, тел.: (8512) 49-58-34, e-mail: fcssh@astra-cardio.ru.

*Тарасов Дмитрий Георгиевич*, кандидат медицинских наук, главный врач, ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава России, Россия, 414011, г. Астрахань, ул. Покровская роща, д. 4, тел.: (8512) 49-58-34, e-mail: fcssh@astra-cardio.ru.

Зарубежные и отечественные профессиональные сообщества специалистов по лабораторной диагностике рекомендуют каждой лаборатории разработать или подтвердить имеющиеся в литературе референтные интервалы для каждого лабораторного показателя. Учитывая важное значение антитромбина III в антикоагулянтной

терапии, согласно имеющимся стандартам был определен референтный интервал антитромбина III у взрослого населения Астраханской области. Установленный референтный интервал сопоставили с данными других авторов и сведениями, представленными в инструкции к набору реактивов для определения антитромбина III. Полученный референтный интервал антитромбина III совпал с данными, изложенными в инструкции к набору «ACL 9000».

*Ключевые слова:* референтный интервал, антитромбин III, автоматический коагулометр «ACL 9000».

### **REFERENCE INTERVALS OF ANTITHROMBIN III WHEN APPLYING AUTOMATIC COAGULOMETER «ACL 9000»**

**Petrova Olga V.**, Cand. Sci. (Med.), Head of Laboratory, Federal Center of Cardiovascular Surgery, 4 Pokrovskaya Roshcha St., Astrakhan, 414011, Russia, tel: (8512) 31-11-38, e-mail: students\_asma@mail.ru.

**Urtaeva Zarina A.**, Cand. Sci. (Med.), physician of clinical laboratory diagnostics, Federal Center of Cardiovascular Surgery, 4 Pokrovskaya Roshcha St., Astrakhan, 414011, Russia, tel: (8512) 49-58-34, e-mail: fcssh@astra-cardio.ru.

**Shashin Sergey A.**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Astrakhan state medical university, cardiovascular surgeon, Federal Center of Cardiovascular Surgery, 4 Pokrovskaya Roshcha St., Astrakhan, 414011, Russia, tel: (8512) 49-58-34, e-mail: fcssh@astra-cardio.ru.

**Panova Elena V.**, physician of clinical laboratory diagnostics, Federal Center of Cardiovascular Surgery, 4 Pokrovskaya Roshcha St., Astrakhan, 414011, Russia, tel: (8512) 49-58-34, e-mail: fcssh@astra-cardio.ru.

**Gordeeva Olga B.**, Cand. Sci. (Med.), pediatrician, Senior Research Associate, Scientific Centre of Children Health under the Russian Academy of Medical Sciences, Scientific Research Institute of Pediatrics, 2/62 Lomonosovsky Pr, Moscow, 119991, Russia, tel: (499) 134-03-59, e-mail: obr@yandex.ru.

**Kadykova Antonina V.**, Deputy Chief Doctor, Federal Center of Cardiovascular Surgery, 4 Pokrovskaya Roshcha St., Astrakhan, 414011, Russia, tel: (8512) 49-58-34, e-mail: fcssh@astra-cardio.ru.

**Tarasov Dmitriy G.**, Cand. Sci. (Med.), Chief Doctor, Federal Center of Cardiovascular Surgery, 4 Pokrovskaya Roshcha St., Astrakhan, 414011, Russia, tel: (8512) 49-58-34, e-mail: fcssh@astra-cardio.ru.

Foreign and Russian professional communities of experts in laboratory diagnostics recommend that each laboratory should develop reference intervals for each laboratory parameter or verify the ones available in literature. Understanding the importance of antithrombin III in anticoagulation therapy, and according to the existing standards we identified reference interval of antithrombin III at adult population of the Astrakhan region. The reference interval of antithrombin III established by us was compared with the data of other authors and the information presented in the instruction to a set of reactants for antithrombin III definition. The obtained reference interval of antithrombin III coincided with the data presented in the instruction to the ACL 9000 set.

*Key words:* reference interval, antithrombin III, automatic coagulometer «ACL 9000».

**Введение.** Сегодня для профилактики и лечения тромбозов в кардиохирургии широко используются гепарин и низкомолекулярные гепарины (НМГ), проявляющие антикоагулянтный эффект опосредованно через антитромбин III (АТ III). АТ III – гликопротеид, естественный антикоагулянт, синтезирующийся в печени и эндотелии сосудов. АТ III ингибирует тромбин, факторы свертывающей системы (Ха, IXa, XIa, XIIa) и калликреин [2, 13, 15]. Многочисленными исследованиями установлено, что при использовании гепарина и НМГ активность АТ III в плазме крови пациентов должна быть более 60 %, при его снижении возникает высокая степень риска развития тромбозов [5, 7, 8, 11, 16, 17].

В литературе имеются сведения о том, что референтный интервал (РИ) АТ III у взрослых находится в диапазоне от 75 до 125 % [1, 2, 3, 6]. Однако, несмотря на то, что в литературных источниках представлена информация о РИ АТ III, зарубежные и отечественные сообщества специалистов по клинической лабораторной диагностике рекомендуют всем лабораториям проверить РИ для каждого теста, используемого при обследовании обслуживаемого населения [4, 9, 10, 12]. Применение РИ, приведенных в инструкциях к наборам реактивов, может привести к неправильной интерпретации результатов лабораторных исследований, так как РИ получены при обследовании населения стран-производителей реактивов (с их расовыми, этническими и географическими особенностями).

**Цель:** установить РИ АТ III у взрослого населения Астраханской области на автоматическом коагулометре «ACL 9000» и сопоставить его с данными производителя.

**Материалы и методы исследования.** Для установления РИ АТ III использовали классический подход [4, 12] с применением критериев включения и исключения и расчет РИ. Критерий включения в данное исследование: практически здоровые мужчины и женщины. Критерий исключения: наличие соматической патологии (заболеваний сердечно-сосудистой системы, легких, печени, почек и желудочно-кишечной системы). Обследование проводили в рамках профилактического медицинского осмотра в «Федеральном центре сердечно-сосудистой хирургии» (г. Астрахань). Референтная группа была сформирована следующим образом: 120 здоровых мужчин и 120 здоровых женщин – жителей Астраханской области в возрасте от 40 до 60 лет.

Стандартизация преаналитического долабораторного этапа была обеспечена инструкциями для медицинского персонала:

- инструкция по подготовке пациентов к исследованию системы гемостаза,
- инструкция по правилам взятия крови для исследования системы гемостаза, хранения и транспортировки биологического материала.

Образцы крови для исследования собирали путем пункции кубитальной вены после наложения жгута (не более 1 мин) в положении пациента лежа [7] с помощью двухкомпонентных систем для забора крови – одноразовых полипропиленовых пробирок с 3,2 % цитратом натрия («Sarsted», Германия). Полученные образцы крови доставляли в лабораторию в течение 15–20 мин после венепункции и анализировали в течение 30–35 мин с момента поступления.

Стандартизация преаналитического лабораторного этапа была обеспечена оценкой поступающего биологического материала в лабораторию (до центрифугирования на наличие сгустков и после центрифугирования – гемолиза) и пробоподготовкой (для получения плазмы пробирки с кровью центрифугировали 15 мин при 3 000 оборотов в минуту).

Стандартизация аналитического этапа была обеспечена:

- ежегодным техническим обслуживанием автоматического коагулометра «ACL 9000» («Instrumentation Laboratory», США);
- предварительной калибровкой анализатора;
- ежедневной проверкой стабильности аналитической серии с использованием сертифицированных контрольных материалов для проведения внутрилабораторного контроля качества;
- участием лаборатории в Федеральной системе внешней оценки качества результатов лабораторных исследований;
- наличием лабораторной информационной системы.

Определение АТ III в плазме крови проводили на автоматическом коагулометре «ACL 9000» (фирмы «Instrumentation Laboratory», США) хромогенным методом согласно инструкциям производителя «Instrumentation Laboratory» (США).

Все статистические процедуры выполняли с помощью программного пакета Statistica 6.0 (Stat Soft. Inc., США). Вычисляли  $X$  – среднее арифметическое и SD (стандартное отклонение). Проводили одномерный двухфакторный дисперсионный анализ, в котором пол и возраст выступали фиксированными факторами, а АТ III – зависимой переменной. Для оценки различий средних тенденций между группами использовали критерий Манна-Уитни (U). Различия между сравниваемыми параметрами считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

**Результаты исследования и их обсуждение.** Для определения РИ использовали статистические подходы, рекомендованные Институтом клинических и лабораторных стандартов (Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), США) [12].

Исследование проводили в два этапа. На первом этапе определяли и исключали из дальнейшей работы статистические выбросы по АТ III. Выбросы определяли с помощью метода Тьюки на основе интервала «нормальных» значений:  $[Q1 - 1,5 \times IQR, Q3 + 1,5 \times IQR]$ , где Q1, Q3 – границы первого и третьего квартилей,  $IQR = Q3 - Q1$  – межквартильный размах [12]. С помощью метода Тьюки из исследования исключили 5 результатов определения АТ III, что составило 2,08 %.

На сегодняшний день АТ III широко используется у кардиохирургических больных на дооперационном этапе для оценки риска развития осложнений со стороны свертывающей системы в интра- и послеоперационном периоде [18, 19, 20, 21]. Учитывая, что возраст пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями составляет от 40 до 60 лет, референтная группа была сформирована следующим образом: 120 здоровых мужчин и 120 здоровых женщин – жителей Астраханской области в возрасте от 40 до 60 лет, не имеющих соматической патологии.

В доступной литературе данных о половых и возрастных различиях в активности АТ III у здорового населения не выявлено, в связи с чем на втором этапе определяли целесообразность выделе-

ния групп по полу и возрасту при расчете РИ с помощью одномерного двухфакторного дисперсионного анализа.

Результаты одномерного двухфакторного дисперсионного анализа целесообразности выделения групп по полу и возрасту при расчете РИ АТ III представлены в таблицах 1 и 2.

Таблица 1

**Результаты одномерного двухфакторного дисперсионного анализа  
целесообразности выделения групп по полу при расчете РИ активности АТ III (%)**

Пол	n	Активность АТ III (X ± SD)	p
Мужчины	117	99,45 ± 9,81	> 0,05
Женщины	118	97,43 ± 10,63	

Как следует из таблицы 1, статистически значимых различий в активности АТ III у мужчин и женщин не обнаружено. Аналогичные результаты получены при анализе различий в активности АТ III у мужчин и женщин в зависимости от возраста (табл. 2).

Таблица 2

**Результаты одномерного двухфакторного дисперсионного анализа  
целесообразности выделения групп по возрасту при расчете РИ активности АТ III (%)**

Возраст	Активность АТ III (X±SD)			
	Мужчины (n)	p	Женщины (n)	p
40–50 лет	99,02 ± 8,86 (n = 58)	> 0,05	99,33 ± 13,28 (n = 59)	> 0,05
51–60 лет	98,65 ± 10,53 (n = 60)		97,87 ± 10,48 (n = 58)	

Результаты одномерного двухфакторного дисперсионного анализа показали нецелесообразность деления взрослого населения Астраханской области по полу и возрасту при установлении РИ АТ III.

В связи с отсутствием необходимости деления взрослого здорового населения Астраханской области по полу и возрасту данные определения активности АТ III у мужчин и женщин объединили в одну группу для того, чтобы рассчитать среднее значение и стандартное отклонение АТ III для сравнения с имеющимися данными в справочной литературе и данными, указанными в инструкции производителя.

При объединении мужчин и женщин в одну группу получили среднее значение активности АТ III – 98,98 % и стандартное отклонение – 10,40. Так как результаты определения активности АТ III имеют нормальное распределение, то РИ представлен в виде  $X_{\text{ср}} \pm 1,96 \text{ SD}$  и составил 78,60–119,36 %.

В таблице 3 представлены РИ АТ III, установленные у взрослого населения Астраханской области, данные из справочной литературы и инструкции производителя.

Таблица 3

**РИ активности АТ III (%)**

Результаты исследования	X <sub>ср</sub>	SD	РИ
Собственные данные	98,98	10,40	78,60–119,36
Данные фирмы-производителя [14]	105,5	11,25	83–128
Данные В.В. Долгова с соавторами [6]	100	12,5	75–125
Данные Н. Тица [1]	100	7,5	80–120

Статистически значимых различий в средних значениях АТ III, полученных в данном исследовании, а также указанных в справочной литературе В.В. Долговым с соавторами и Н. Тица, и инструкции к наборам фирмы-производителя, не выявлено.

**Выводы:**

1. Референтный интервал АТ III у взрослого населения Астраханской области не зависит от пола и возраста.

2. Референтный интервал АТ III у взрослого населения Астраханской области сопоставим с РИ фирмы производителя «Instrumentation Laboratory» США и данными, представленными в справочной литературе.

3. Референтный интервал для АТ III, указанный в инструкциях к наборам реактивов для определения АТ III в крови на автоматическом коагулометре «ACL 9000» фирмы «Instrumentation Laboratory» США, можно использовать у взрослого населения Астраханской области для интерпретации результатов показателей свертывающей системы крови.

### Список литературы

1. Алан, Г. Б. Клиническое руководство Тица по лабораторным тестам / Г. Б. Алан. – М. : Лабора, 2013. – 1280 с.
2. Баркаган, З. С. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза / З. С. Баркаган, А. П. Момот. – М. : Ньюдиамед, 2008. – 292 с.
3. Вавилова, Т. В. Гемостазиология в клинической практике : пособие для врачей / Т. В. Вавилова. – СПб. : Санкт-Петербургский гос. мед. ун-т им. акад. И.П. Павлова, 2005. – 92 с.
4. ГОСТ Р 53022.3–2008. Технологии лабораторные клинические. Требования к качеству клинических лабораторных исследований. Правила оценки информативности лабораторных тестов. – М. : ФГУП «Стандартинформ», 2009. – 19 с.
5. Дементьева, И. И. Система гемостаза при операциях на сердце и магистральных сосудах / И. И. Дементьева, М. А. Чарная, Ю. А. Мороз. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 432 с.
6. Долгов, В. В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза / В. В. Долгов, В. П. Свириин. – Тверь : Триада, 2005. – 277 с.
7. Кишкун, А. А. Роль и значение метода определения активности антитромбина III для клинической практики / А. А. Кишкун, А. В. Иванов, Н. Г. Коротина // Справочник заведующего КДЛ. – 2008. – № 11. – С. 23–26.
8. Петрова, О. В. Активность антитромбина III у пациентов, оперированных по поводу клапанных пороков сердца / О. В. Петрова, А. П. Мотрева, Ю. Б. Мартыянова, А. В. Кадыкова, Д. Г. Тарасов // Кубанский научный медицинский вестник. – 2012. – № 4. – С. 77–79.
9. Петрова, О. В. Референсные значения активированного времени свертывания крови и фибриногена у детей Астраханской области / О. В. Петрова, О. Б. Гордеева, С. А. Шашин, Д. Г. Тарасов // Астраханский медицинский журнал. – 2013. – Т. 8, № 4. – С. 122–125.
10. Петрова, О. В. Референсные интервалы тромбопластинового времени, активированного частичного тромбопластинового времени и фибриногена у детей Астраханской области / О. В. Петрова, О. Б. Гордеева, С. А. Шашин, Д. Г. Тарасов // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2013. – № 3. – С. 50–52.
11. Akai, Y. Effect of heparin cofactor II on the antithrombin III activities measured by thrombin methods or factor Xa methods-fundamental studies and clinical studies using the plasma of pregnant women / Y. Akai, S. Shiga, K. Tohyama, A. Shimatsu, S. Ichiyama // Rinshoo Byori. – 2000. – Vol. 48, № 9, – P. 867–871.
12. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Defining, Establishing, and Verifying Reference Intervals in the Clinical Laboratory, Approved Guideline – Third Edition CLSI document. – 2008. – P. C28–A3.
13. Dietrich, W. Low preoperative antitrombin activity causes insufficient heparin in adult but not in infant surgery / W. Dietrich, S. Braun, M. Spannagl, J. A. Richter, A. Joseph // Anest. Analg. – 2001. – Vol. 92, № 1. – P. 66–71.
14. Kottke-Marchant, K. Antithrombin deficiency : issues in laboratory diagnosis / K. Kottke-Marchant, A. Duncan // Pathology & Laboratory Medicine. – 2002. – Vol. 126, № 11. – P. 1326–1336.
15. Levi, M. Disseminated intravascular coagulation / M. Levi // Crit. Care Med. – 2007. – Vol. 35, № 9. – P. 2191–2195.
16. Linkins, L. A. Treatment and Prevention Heparin-Induced Thrombocytopenia. Antithrombotic Therapy and prevention of Thrombosis, 9<sup>th</sup> ed : American College of Chest Physicians Evidence – Based Clinical Practice Guidelines / L. A. Linkins, A. L. Dans, L. K. Moores, R. Bona, B. L. Davidson, S. Schulman, M. Crowther // CHEST. – 2012. – Vol. 141 (Suppl. 2). – P. 495–450.
17. Lobo, B. Fondaparinux for the treatment of patients with acute heparin-induced thrombocytopenia / B. Lobo, C. Finch, A. Howard, S. Minhas // Thrombosis and Haemostasis. – 2008. – Vol. 99, № 1. – P. 208–214.
18. Warkentin, T. E. Heparin-induced thrombocytopenia associated with fondaparinux / T. E. Warkentin, B. T. Maurer, R. H. Aster // The New England Journal of Medicine. – 2007. – Vol. 356, № 25. – P. 2653–2654.
19. Rota, E. Fondaparinux-related thrombocytopenia in a previous low-molecular-weight heparin (LMWH)-induced heparin-induced thrombocytopenia (HIT) / E. Rota, M. Bazzan, G. Fantino // Thrombosis and Haemostasis. – 2008. – Vol. 99, № 4. – P. 779–781.
20. Toh, C. H. The scoring system of the Scientific and Standardisation Committee on Disseminated Intravascular Coagulation of the International Society on Thrombosis and Haemostasis : a 5-year overview / C. H. Toh, W. K. Hoots // J. Thromb. Haemost. – 2007. – Vol. 5, № 3. – P. 604–606.
21. Slaughter, T. F. Hemostatic effects of antitrombin III supplementation during cardiac surgery : results of a prospective randomized investigation / T. F. Slaughter, J. B. Mark, H. El-Moalem, K. A. Hayward, A. K. Hilton, L. P. Hodgins, C. S. Greenberg // Blood Coagul Fibrinolysis. – 2001. – Vol. 12, № 1. – P. 25–31.

### References

1. Alan G. B. Klinicheskoe rukovodstvo Titsa po laboratornym testam [Tietz Clinical Guide to laboratory tests]. Moscow, Labora, 2013, 1280 p.
2. Barkagan Z. S., Momot A. P. Diagnostika i kontroliruemaya terapiya narusheniy gemostaza [Diagnostics and controlled therapy of disorders of hemostasis]. Moscow, Newdiamed, 2008, 292 p.

3. Vavilova T. V. Gemostaziologiya v klinicheskoy praktike: posobie dlya vrachey [Hemostasiology in clinical practice (a guide for doctors)]. St. Petersburg: Saint Petersburg State Medical University n. a. I.P. Pavlov, 2005, 92 p.
4. GOST P 53022.3 - 2008. Tekhnologii laboratornye klinicheskie. Trebovaniya k kachestvu klinicheskikh laboratornykh issledovaniy. Pravila otsenki informativnosti laboratornykh testov [The laboratory clinical technologies. Requirements to the quality of clinical laboratory studies. Rules of an assessment of informational content of laboratory tests]. M.: Federal State Unitary Enterprise Standartinform, 2009, 19 p.
5. Dement'eva I. I., Charnaja M. A., Morozov Ju. A. Sistema gemostaza pri operatsiyakh na serdtse i magistral'nykh sosudakh [Hemostasis system at operations on the heart and the main vessels]. Moscow, GEOTAR-media, 2009, 432 p.
6. Dolgov V. V., Svirin V. P. Laboratornaya diagnostika narusheniy gemostaza [Laboratory diagnostics of disorders of hemostasis]. Tver, 2005, 277 p.
7. Kishkun A. A. Ivanov A. V., Korotina N. G. Rol' i znachenie metoda opredeleniya aktivnosti antitrombina III dlya klinicheskoy praktiki [Role and importance of the method of determination of activity of anti-thrombin III for clinical practice]. Spravochnik zaveduyushchego KDL [Reference book for a KDL manager], 2008, no.11, P. 23–26.
8. Petrova O. V., Motreva A. P., Martyanova Yu. B., Kadykova A. V., Tarasov D. G. Aktivnost' antitrombina III u patsientov, operirovannykh po povodu klapannykh porokov serdtsa [Activity of anti-thrombin III at the patients operated on for valvular heart diseases]. Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik [Kuban scientific medical bulletin], 2012, no. 4, pp. 77–79.
9. Petrova O. V., Gordeeva O. B., Shashin S. A., Tarasov D. G. Referentsnye intervaly aktivirovannogo chastichnogo tromboplastinovogo vremeni i fibrinogena u detey Astrakhanskoy oblasti [The reference values of activated in blood coagulation time and fibrinogen in children of the Astrakhanian region]. Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal [Astrakhan medical journal], 2013, vol. 8, no. 4, pp. 122–125.
10. Petrova O. V., Gordeeva O. B., Shashin S. A., Tarasov D. G. Referentsnye intervaly promboplastinovogo vremeni, aktivirovannogo chastichnogo tromboplastinovogo vremeni i fibrinogena u detey Astrakhanskoy oblasti [Reference intervals of promboplastin time, the activated partial tromboplastin time and fibrinogen at children of the Astrakhan region]. Tromboz, gemostaz i reologiya [Thrombosis, hemostasis and rheology], 2013, no. 3, pp. 50–52.
11. Akai Y., Shiga S., Tohyama K., Shimatsu A., Ichiyama S. Effect of heparin cofactor II on the antithrombin III activities measured by thrombin methods or factor Xa methods-fundamental studies and clinical studies using the plasma of pregnant women. Rinshoo Byori, 2000, vol. 48, no. 9, pp. 867–871.
12. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Defining, Establishing, and Verifying Reference Intervals in the Clinical Laboratory, Approved Guideline – Third Edition CLSI document. – 2008. pp. C28–A3.
13. Dietrich W., Braun S., Spannagl M., Richter J. A., Joseph A. Low preoperative antitrombin activity causes insufficient heparin in adult but not in infant surgery. Anest. Analg., 2001, vol. 92, no. 1, pp. 66–71.
14. Kottke-Marchant K, Duncan A. Antithrombin deficiency: issues in laboratory diagnosis. Pathology & Laboratory Medicine, 2002, vol. 126, no. 11, pp. 1326–1336.
15. Levi, M. Disseminated intravascular coagulation. Crit. Care Med., 2007, vol. 35, no. 9, pp. 2191–2195.
16. Linkins L. A., Dans A. L., Moores L. K., Bona R., Davidson B. L., Schulman S., Crowther M. Treatment and Prevention Heparin-Induced Thrombocytopenia. Antithrombotic Therapy and prevention of Thrombosis, 9<sup>th</sup> ed: American College of Chest Physicians Evidence - Based Clinical Practice Guidelines., CHEST, 2012, vol. 141 (Suppl. 2), pp. 495–450.
17. Lobo B., Finch C., Howard A., Minhas S. Fondaparinux for the treatment of patients with acute heparin-induced thrombocytopenia. Thrombosis and Haemostasis, 2008, vol. 99, no. 1, pp. 208–214.
18. Warkentin T. E., Maurer B. T., Aster R. H. Heparin-induced thrombocytopenia associated with fondaparinux. The New England Journal of Medicine., 2007, vol. 356, no. 25, pp. 2653–2654.
19. Rota E., Bazzan M, Fantino G. Fondaparinux-related thrombocytopenia in a previous low-molecular-weight heparin (LMWH)-induced heparin-induced thrombocytopenia (HIT). Thrombosis and Haemostasis., 2008, vol. 99, no. 4, pp. 779–781.
20. Toh C. H., Hoots W. K. The scoring system of the Scientific and Standardisation Committee on Disseminated Intravascular Coagulation of the International Society on Thrombosis and Haemostasis: a 5-year overview. J. Thromb. Haemost., 2007, vol. 5, no. 3. pp. 604–606.
21. Slaughter T. F., Mark J. B., El-Moalem H., Hayward K. A., Hilton A. K., Hodgins L. P., Greenberg C. S. Hemostatic effects of antitrombin III supplementation during cardiac surgery: results of a prospective randomized investigation. Blood Coagul Fibrinolysis., 2001, vol. 12, no.1, pp. 25–31.

## ИССЛЕДОВАНИЕ МАРКЕРОВ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ СОЧЕТАННОЙ РЕСПИРАТОРНО-КАРДИАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ

*Полунина Ольга Сергеевна*, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней педиатрического факультета, ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: admed@yandex.ru.

*Севостьянова Ирина Викторовна*, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры внутренних болезней педиатрического факультета, ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: irina-nurzhanova@yandex.ru.

*Воронина Людмила Петровна*, доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней педиатрического факультета, ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.

*Ахминеева Азиза Халиловна*, кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии и профессиональных болезней с курсом последипломного образования, ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.

*Заклякова Людмила Владимировна*, кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии и профессиональных болезней с курсом последипломного образования, ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.

Проведено исследование уровней фракталкина и С-реактивного протеина в плазме крови больных с сочетанной респираторно-кардиальной патологией (бронхиальная астма в сочетании с артериальной гипертензией, бронхиальная астма в сочетании с ишемической болезнью сердца). В качестве групп сравнения были обследованы пациенты с бронхиальной астмой, артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца. У всех пациентов выявлена гиперпродукция С-реактивного протеина и фракталкина, отражающая наличие системной воспалительной активации.

Убедительных данных о роли системного воспаления в развитии коморбидного сочетания бронхиальной астмой и артериальной гипертензии не получено. Однако у пациентов, одновременно страдающих бронхиальной астмой и ишемической болезнью сердца, имело место повышение продукции С-реактивного протеина по сравнению с монозаболеванием (бронхиальная астма, ишемическая болезнь сердца) и прослеживалась взаимосвязь нарастания воспалительного ответа у пациентов с бронхиальной астмой при присоединении ишемической болезни сердца. Установлено, что сочетание бронхиальной астмы и ишемической болезни сердца более неблагоприятно в отношении системной воспалительной активации и избыточной продукции фракталкина и С-реактивного протеина, чем сочетание бронхиальной астмы и артериальной гипертензии.

**Ключевые слова:** системное воспаление, фракталкин, С-реактивный протеин, бронхиальная астма, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца.

## THE STUDY OF MARKERS OF SYSTEMIC INFLAMMATION IN A COMBINED RESPIRATORY-CARDIAC PATHOLOGY

*Polunina Olga S.*, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Astrakhan State Medical Academy, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel: (8512) 52-41-43, e-mail: admed@yandex.ru.

*Sevostyanova Irina V.*, Cand. Sci. (Med.), Assistant, Astrakhan State Medical Academy, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel: (8512) 52-41-43, e-mail: irina-nurzhanova@yandex.ru.

*Voronina Lyudmila P.*, Dr. Sci. (Med.), Professor of Department, Astrakhan State Medical Academy, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel: (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.

*Akhmineeva Aziza Kh.*, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Astrakhan State Medical Academy, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel: (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.



**Zaklyakova Lyudmila V.**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel: (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.

We studied fractalkine and C-reactive protein levels in blood plasma of patients with combined respiratory-cardiac pathology (bronchial asthma in combination with arterial hypertension, bronchial asthma in combination with ischemic heart disease). Patients with bronchial asthma, arterial hypertension, ischemic heart disease were examined as comparison groups. Overproduction of C-reactive protein and fractalkine, reflecting the presence of a systemic inflammatory activation was detected in all patients.

We obtained no convincing data on the role of systemic inflammation in the development of comorbid combination of bronchial asthma and arterial hypertension. However, patients suffering from both bronchial asthma and ischemic heart disease demonstrated increased production of C-reactive protein as compared with monozology (bronchial asthma, ischemic heart disease), and the interconnection of an increase of inflammatory response in bronchial asthma patients at ischemic heart disease accession. It has been found that the combination of BA+IHD is more unfavorable in relation to a systemic inflammatory activation and excessive production of fractalkine and C-reactive protein than the combination of BA+AH.

**Key words:** *systemic inflammation, fractalkine, C-reactive protein, bronchial asthma, arterial hypertension, ischemic heart disease.*

**Введение.** Причиной частой ассоциации бронхиальной астмы (БА) и сердечно-сосудистых заболеваний могут быть такие факторы риска, как персистирующее системное воспаление, хронические инфекции, прием некоторых лекарственных средств, повышающих симпатическую активность нервной системы ( $\beta_2$ -адреномиметики) и др. [4]. Накапливается все больше данных и о том, что хроническое персистирующее системное воспаление вносит свой вклад в патогенез артериальной гипертензии (АГ) у пациентов с болезнями органов дыхания [3].

Сложность патологических изменений при БА делает поиск новых методов диагностики данного заболевания весьма перспективным и актуальным [1]. Одним из наиболее известных и доступных биомаркеров системного воспаления является С-реактивный протеин (СРП). Повышенный уровень СРП может рассматриваться как фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений: для оценки риска развития осложненных форм ишемической болезни сердца (ИБС), в первую очередь, как маркер острых коронарных синдромов [15, 18]. Использование С-реактивного протеина как показателя нестабильности атеросклеротических бляшек оправдано в контексте воспалительной теории патогенеза атеросклероза, получившей в последние годы множество научных подтверждений [9, 22].

В настоящее время доказано участие иммунных механизмов в развитии многих заболеваний дыхательной и сердечно-сосудистой системы, а иммунологические параметры используются в качестве маркеров активности иммунного ответа (прежде всего, воспалительного) [5, 12, 19]. При исследовании гуморальных иммунологических механизмов определяют большой спектр цитокинов, отвечающих за активацию, пролиферацию и хемотаксис различных клеток. Среди всех цитокинов выделяют группу небольших по размеру (8–10 кД) белков, обладающих способностью вызывать направленный хемотаксис близлежащих клеток и получивших название «хемокины» [6, 7, 17]. Одним из членов семейства хемокинов является хемокин-СХ3СL1 или фракталкин. Уникальность фракталкина заключается в том, что он существует в двух формах – фиксированной и растворимой. В первом случае он экспрессирован на мембране эндотелиальных и эпителиальных клеток и служит в качестве молекулы адгезии. При этом считается, что фракталкин активно экспрессируется на эндотелиальных клетках только при активации провоспалительными цитокинами [11, 14, 16, 20, 21].

**Цель:** изучить активность системного воспаления по уровню плазменного фракталкина и С-реактивного протеина при сочетанной респираторно-кардиальной патологии (БА + АГ, БА + ИБС).

**Материалы и методы исследования.** Работа выполнена в рамках реализации гранта Президента РФ по государственной поддержке молодых ученых-кандидатов наук за проект «Эндотелиальная дисфункция и оксидативный стресс в развитии респираторно-кардиальной коморбидности» (МК-5572.2013.7). Проведение данного клинического исследования одобрено Региональным независимым этическим комитетом (заседание РНЭК от 17.09.2012, протокол № 2). Поправок к исходному протоколу РНЭК не было.

В общей сложности было обследовано 215 человек в возрасте от 40 до 65 лет. Динамическое наблюдение за пациентами и их комплексное лабораторное и инструментально-функциональное обследование осуществляли в условиях объединения стационар-поликлиника ГБУЗ АО «Городская

клиническая больница № 4 им. В.И. Ленина». Выделены 5 групп пациентов: 1) 35 больных БА; 2) 35 больных ИБС: стенокардией напряжения II–III функционального класса; 3) 35 больных АГ II стадии; 4) 40 пациентов с сочетанием БА + АГ; 5) 40 пациентов с сочетанием БА + ИБС, а также группа соматически здоровых лиц (30 человек).

Средний возраст обследованных составил  $57,6 \pm 1,7$  лет. Средняя длительность БА –  $23,5 \pm 1,2$  года. У пациентов с сочетанием БА + АГ, БА + ИБС артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца развились у пациентов на фоне уже диагностированной бронхиальной астмы. Длительность АГ составила  $8,9 \pm 2,1$  лет. Длительность ИБС –  $6,8 \pm 1,4$  лет.

Диагноз БА выставляли на основании критериев GINA с использованием материалов «Глобальной стратегии лечения и профилактики бронхиальной астмы» под редакцией А.С. Белевского [2]. При выставлении диагноза учитывали жалобы (частота приступов удушья, кашель, одышка), данные анамнеза, а также результаты двукратной спирографии (при поступлении и перед выпиской) и пикфлоуметрии, проводившейся больным дважды в день. Диагноз БА подтверждался при обратимом характере бронхиальной обструкции (прирост ОФВ<sub>1</sub> > 12 % при тесте с бронхолитиком при поступлении в стационар и/или после проведенного лечения), а также при ежедневных колебаниях пиковой объемной скорости выдоха более 20 % [13].

Диагноз АГ, определение стадии, расчет риска развития осложнений определяли на основании данных анамнеза, лабораторных и инструментальных исследований согласно Национальным рекомендациям по профилактике, диагностике и лечению АГ. Диагноз стабильной стенокардии выставляли в соответствии с Национальными рекомендациями Всероссийского научного общества кардиологов «Диагностика и лечение стабильной стенокардии» [8].

Критериями исключения явились сопутствующие болезни органов дыхания (рак, туберкулез, пневмония), злокачественные новообразования любой локализации, системные заболевания соединительной ткани, эндокринная патология, тяжелая почечная или печеночная недостаточность, острые и хронические воспалительные заболевания в фазе обострения.

Определение уровня С-реактивного протеина производили с применением диагностических наборов «CRP (HS) Wide Range НТI» фирмы «High Technology Inc.» (США). Установление уровня фракталкина в образцах плазмы выполняли с помощью иммуноферментного набора для количественного определения фракталкина (CX3CL1) в биологических жидкостях с применением тест-системы «RayBio Human Fractalkine» фирмы «RayBiotech, Inc.» (США).

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью программы Statistica 7.0 (Stat Soft, Inc., США) [10]. При сравнении групп применяли непараметрический метод с использованием U-критерия Манна-Уитни для двух несвязанных групп. Статистически значимыми считались различия при  $p < 0,05$ .

**Результаты исследования и их обсуждение.** Уровень фракталкина в плазме крови больных БА статистически значимо ( $p < 0,001$ ) превышал уровень фракталкина в плазме соматически здоровых лиц. Так, медиана, интерквартильные и интерперцентильные (5; 95) размахи уровня фракталкина при БА составили 0,88 [0,41; 1,43], [0,38; 2,16] нг/мл, что отражало гиперпродукцию данного пептида при указанной патологии и наличие системной воспалительной активации.

В группе больных с сочетанием БА + АГ медиана, интерквартильные и интерперцентильные размахи уровня фракталкина составили 1,91 [0,78; 1,95], [0,43; 2,07] нг/мл, что было статистически значимо выше по сравнению с группой соматически здоровых лиц ( $p < 0,001$ ), группой больных АГ ( $p < 0,001$ ) и группой больных БА ( $p < 0,001$ ). При межгрупповом сравнении данных (Kruskal-Wallis ANOVA test) в группах больных АГ, БА и БА + АГ различия были статистически значимы –  $H(df = 2; n = 110) = 44,37, p < 0,001$ .

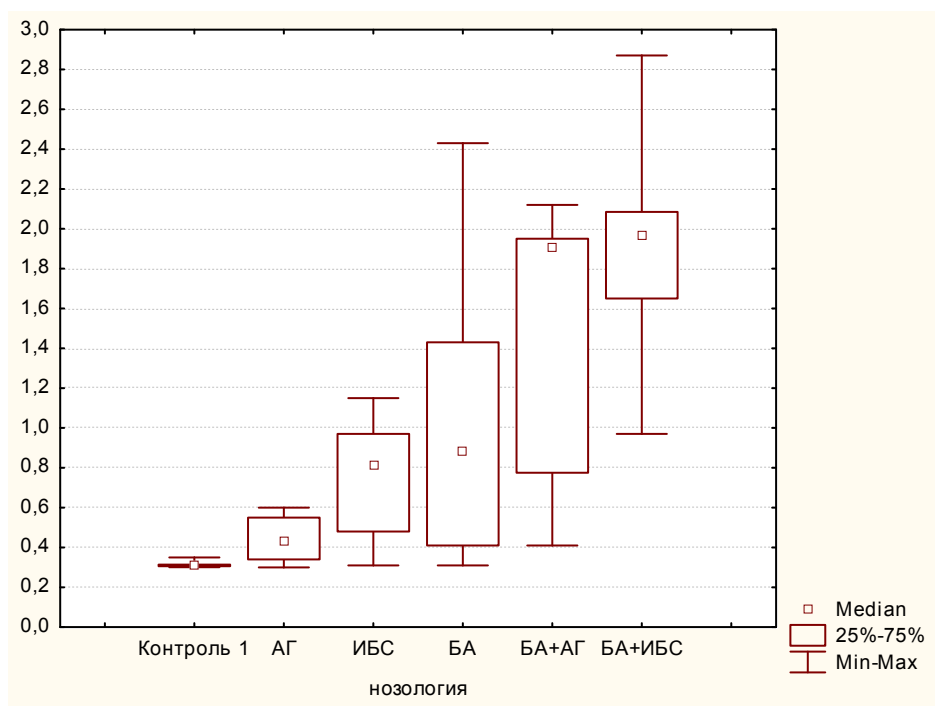
Полученные данные позволили сделать вывод о том, что и у пациентов с АГ, и у больных БА имеет место активация системного воспаления, статистически значимо более выраженная при БА. В то же время развитие АГ у пациентов с БА сопровождается усилением системной воспалительной активации и увеличением уровня фракталкина по сравнению с монозаболеванием (БА, АГ).

В группе больных с сочетанием БА + ИБС медиана, интерквартильные и интерперцентильные размахи уровня фракталкина составили 1,97 [1,65; 2,09] [1,20; 2,77] нг/мл, что было статистически значимо выше по сравнению с группой соматически здоровых лиц ( $p < 0,001$ ). Различия с группой больных ИБС ( $p < 0,001$ ) и с группой больных БА ( $p < 0,001$ ) были статистически значимы. Также статистически значимыми были различия с группой больных БА + АГ ( $p = 0,001$ ).

Данных исследования говорят о том, что при коморбидном сочетании БА + ИБС имеет место повышение продукции фракталкина по сравнению с монозаболеванием (БА, ИБС), прослеживается

взаимосвязь нарастания воспалительного ответа у пациентов с БА при присоединении ИБС, что также подтверждалось при межгрупповом (БА, ИБС, БА + ИБС) сравнении данных (Kruskal-Wallis ANOVA test  $H(df = 2; n = 110) = 59,16, p < 0,001$ ). Кроме того, сочетание БА + ИБС более неблагоприятно в отношении системной воспалительной активации и избыточной продукции фракталкина, чем сочетание БА + АГ.

Межгрупповые различия наглядно представлены на рисунке, где изображены медианы, интерквартильные размахи, минимальные и максимальные значения уровня фракталкина в изучаемых группах. В группе больных БА + ИБС отмечено самое высокое значение медианы уровня фракталкина, но и меньшие интерквартильные размахи по сравнению с мононозологией (БА, ИБС) и сочетанием БА + АГ, что отражает стабильно высокую продукцию фракталкина в данной группе и наибольшую выраженность системной воспалительной активации.



**Рис. 1. Уровень фракталкина при коморбидной патологии (БА+АГ, БА+ИБС) и мононозологией (БА, АГ, ИБС)**

Кроме того, установлено, что уровень СРП в сыворотке крови больных БА статистически значимо ( $p < 0,001$ ) превышал уровень СРП в плазме соматически здоровых лиц. Так, медиана, интерквартильные и интерпроцентильные (5; 95) размахи уровня СРП при БА составили 6,7 [2,4; 8,5], [0,5; 24,9] мкг/мл, что отражало гиперпродукцию данного протеина при указанной патологии и наличие системной воспалительной активации.

В группе больных с сочетанием БА + АГ медиана, интерквартильные и интерпроцентильные размахи уровня СРП составили 7,3 [4,6; 14,9], [2,7; 26,1] мкг/мл, что было статистически значимо выше по сравнению с группой соматически здоровых лиц ( $p < 0,001$ ). При межгрупповом сравнении данных (Kruskal-Wallis ANOVA test) в группах больных АГ, БА и БА + АГ различия были статистически значимы –  $H(df = 2; n = 110) = 15,64 p < 0,001$ .

Установлено, что уровень СРП у больных БА был статистически значимо выше, чем в группе больных АГ ( $p < 0,001$ ), что отражало большую выраженность системной воспалительной активации у пациентов с БА по сравнению с больными АГ, что также наблюдалось при исследовании уровня фракталкина.

При попарном сравнении данных в группе больных с сочетанием БА + АГ с данными в группах больных АГ и БА установлено, что уровень СРП у пациентов с сочетанием БА + АГ был статистически значимо выше, чем в группе больных АГ ( $p < 0,001$ ) и не имел статистически значимых различий с группой больных БА ( $p = 0,311$ ). Этот факт подтвердил сделанный ранее вывод об активации системного воспаления и у пациентов с АГ, и у больных БА, статистически значимо более выраженной

при БА. В то же время развитие АГ у пациентов с БА не сопровождается усилением системной воспалительной активации и увеличением уровня СРП по сравнению с монозоологией (БА). Таким образом, убедительных данных о роли системного воспаления в развитии коморбидного сочетания БА + АГ не получено.

В группе больных с сочетанием БА + ИБС медиана, интерквартильные и интерпроцентильные размахи уровня СРП составили 10,3 [5,3; 15,6] [3,55; 27,2] мкг/мл, что было статистически значимо выше по сравнению с группой соматически здоровых лиц ( $p < 0,001$ ). Различия с группой больных ИБС ( $p < 0,001$ ) и с группой больных БА ( $p = 0,01$ ) были статистически значимы. Также статистически значимы были различия с группой пациентов с сочетанием БА + АГ.

Полученные данные позволили сделать вывод о том, что при коморбидном сочетании БА + ИБС имеет место повышение продукции СРП по сравнению с монозоологией (БА, ИБС), прослеживается взаимосвязь нарастания воспалительного ответа у пациентов с БА при присоединении ИБС, что также подтверждалось при межгрупповом (БА, ИБС, БА + ИБС) сравнении данных (Kruskal-Wallis ANOVA test)  $H (df = 2; n = 110) = 18,09$   $p < 0,001$ ). Кроме того, сочетание БА + ИБС более неблагоприятно в отношении системной воспалительной активации и избыточной продукции СРП, чем сочетание БА + АГ.

**Выводы.** У больных БА, как и у пациентов с АГ и ИБС, была выявлена гиперпродукция С-реактивного протеина и фракталкина, отражающая наличие системной воспалительной активации. Убедительных данных о роли системного воспаления в развитии коморбидного сочетания БА + АГ не получено.

Однако у пациентов, одновременно страдающих БА и ИБС, имело место повышение продукции С-реактивного протеина по сравнению с монозоологией (БА, ИБС) и прослеживалась взаимосвязь нарастания воспалительного ответа у пациентов с БА при присоединении ИБС. Установлено, что сочетание БА + ИБС более неблагоприятно в отношении системной воспалительной активации и избыточной продукции фракталкина и С-реактивного протеина, чем сочетание БА + АГ.

#### Список литературы

1. Баранов, А. А. Разработка новых методов диагностики бронхиальной астмы у детей / А. А. Баранов, Л. С. Намазова-Баранова, А. А. Джумагазиев, Д. А. Безрукова // Астраханский медицинский журнал. – 2010. – Т. 5, № 2. – С. 71–75.
2. Белевский, А. С. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (пересмотр 2011 г.) / А. С. Белевский. – М. : Российское респираторное общество, 2012. – 108 с.
3. Бродская, Т. А. Артериальная ригидность и болезни органов дыхания (патофизиологические механизмы и клиническое значение) / Т. А. Бродская, Б. И. Гельцер, В. А. Невзорова. – Владивосток : Дальнаука, 2008. – 248 с.
4. Воронина, Л. П. Клинико-диагностическое и прогностическое значение исследования дисфункции эндотелия и ремоделирования миокарда при бронхиальной астме : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Л. П. Воронина. – Астрахань, 2012. – 47 с.
5. Кетлинский, С. А. Иммунология для врача / С. А. Кетлинский. – СПб. : Изд-во Гиппократ, 1998. – 176 с.
6. Кетлинский, С. А. Цитокины / С. А. Кетлинский, А. С. Симбирцев. – СПб. : Фолиант, 2008. – 550 с.
7. Ковальчук, Л. В. Хемокины – новое семейство цитокинов, регулирующих миграцию лейкоцитов / Л. В. Ковальчук // Микробиология. – 2000. – № 1. – С. 90–94.
8. Оганов, Р. Г. Национальные клинические рекомендации Всероссийского научного общества кардиологов. Пересмотр 2009 года / Р. Г. Оганов, М. Н. Мамедов. – М. : МЕДИ Экспо, 2009. – 389 с.
9. Поляков, А. Е. С-реактивный белок как прогностический фактор у больных с ишемической болезнью сердца / А. Е. Поляков, В. В. Шишкин // Украинский кардиологический журнал. – 2006. – № 1. – С. 14–17.
10. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. – М. : Медиа Сфера, 2002. – 312 с.
11. Спирина, М. М. Клинико-диагностическое значение исследования плазменного фракталкина при бронхиальной астме : автореф. дис. ... канд. мед. наук / М. М. Спирина. – Астрахань, 2011. – 24 с.
12. Тотолян, А. А. Роль хемокинов и их рецепторов в иммунорегуляции / А. А. Тотолян // Иммунология. – 2001. – № 5. – С. 7–15.
13. Федосеев, Г. Б. Бронхиальная астма / Г. Б. Федосеев, В. И. Трофимов. – СПб. : Нордмедиздат, 2006. – 308 с.
14. Balabanian, K. CX3C chemokine fractalkine in pulmonary arterial hypertension / K. Balabanian, A. Foussat, P. Dorfmueller, I. Durand-Gasselin F. Capel, L. Bouchet-Delbos, A. Portier, A. Marfaing-Koka, R. Krzysiek, A. C. Rimaniol, G. Simonneau, D. Emilie, M. Humbert // Am J Respir Crit Care Med. – 2002. – Vol. 165, № 10. – P. 1419–1425.
15. Coll, B. Monocyte chemoattractant protein-1 and atherosclerosis : is there room for an additional biomarker / B. Coll, C. Alonso-Villaverde, J. Joven // Clin. Chim. Acta. – 2007. – Vol. 383, № 1–2. – P. 21–29.

16. Cybulsky, M. The fractalkine receptor CX3CR1 is a key mediator of atherogenesis / M. Cybulsky, R. Hegele // *J Clin Invest.* – 2003. – Vol. 111, № 8. – P. 1118–1120.
17. Dantzer, R. Cytokine – induced sickness behavior : mechanisms and implication / R. Dantzer // *Ann. N. J. Acad. Sci.* – 2001. – Vol. 933. – P. 222–234.
18. Fichtlscherer, S. Elevated C-reactive protein levels and impaired endothelial vasoreactivity in patients with coronary artery disease / S. Fichtlscherer, G. Rosenberger, D. H. Walter, S. Breuer, S. Dimmeler, A. M. Zeiher // *Circulation.* – 2000. – Vol. 102, № 9. – P. 1000–1006.
19. Krug, N. Interleukin 16 and T-cell chemoattractant activity in bronchoalveolar lavage 24 hours after allergen challenge in asthma / N. Krug, W. W. Cruikshank, T. Tschernig, V. J. Erpenbeck, K. Balke, J. M. Hohlfeld, D. M. Center, H. Fabel // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2000. – Vol. 162, № 1. – P. 105–111.
20. Mizutani, N. Dose-dependent differential regulation of cytokine secretion from macrophages by Fractalkine / N. Mizutani, T. Sakurai, T. Shibata, K. Uchida, J. Fujita, R. Kawashima, Y. I. Kawamura, N. Toyama-Sorimachi, T. Imai, T. Dohi // *Immunol.* – 2007. – Vol. 179, № 11. – P. 7478–7487.
21. Perros, F. Fractalkine-induced smooth muscle cell proliferation in pulmonary hypertension / F. Perros, P. Dorfmüller, R. Souza, I. Durand-Gasselin, V. Godot, F. Capel, S. Adnot, S. Eddahibi, M. Mazmanian, E. Fadel, P. Hervé, G. Simonneau, D. Emilie, M. Humbert // *Eur. Respir. J.* – 2007. – Vol. 29, № 5. – P. 937–943.
22. Zacho, J. Genetically elevated C-reactive protein and ischemic vascular disease / J. Zacho, A. Tybjaerg-Hansen, J. S. Jensen, P. Grande, H. Sillesen, B. G. Nordestgaard // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 359, № 18. – P. 1897–1908.

### References

1. Baranov A. A., Namazova-Baranova L. S., Dzhumagaziev A. A., Bezrukova D. A. Razrabotka novykh metodov diagnostiki bronkhial'noy astmy u detey [The working – out of new methods of diagnostics of bronchial asthma in children]. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal [Astrakhan medical journal]*, 2010, vol. 5, no. 2, pp. 71–75.
2. Belevskiy A. S. Global'naya strategiya lecheniya i profilaktiki bronkhial'noy astmy (peresmotr 2011 g.) [Global strategy for the treatment and prevention of bronchial asthma (revision of 2011)]. Moscow, Russian respiratory society, 2012, 108 p.
3. Brodskaya T. A., Gel'tser B. I., Nevzorova V. A. Arterial'naya rigidnost' i bolezni organov dykhaniya (patofiziologicheskie mekhanizmy i klinicheskoe znachenie) [Arterial rigidity and respiratory diseases (pathophysiological mechanisms and clinical significance)]. Vladivostok, Dal'nauka, 2008, 248 p.
4. Voronina L. P. Kliniko-diagnosticheskoe i prognosticheskoe znachenie issledovaniya disfunktsii endoteliya i remodelirovaniya miokarda pri bronkhial'noy astme. Avtoreferat dissertatsii doktora meditsinskikh nauk [Clinical-diagnostic and prognostic importance of the research of endothelial dysfunction and myocardial remodeling in bronchial asthma. Abstract of thesis of Doctor of medical sciences]. Astrakhan, 2012, 47 p.
5. Ketlinskiy S. A. Immunologiya dlya vracha [Immunology for a doctor]. Saint-Petersburg, Hippocrates, 1998, 176 p.
6. Ketlinskiy S. A., Simbirtsev A. S. Tsitokiny [Cytokines]. Saint-Petersburg, Foliant, 2008, 550 p.
7. Koval'chuk L. V. Khemokiny – novoe semeystvo tsitokinov, reguliruyushchikh migratsiyu leykotsitov [Chemokines - new family of cytokines regulating migration of leukocytes]. *Mikrobiologiya [Microbiology]*, 2000, no. 1, pp. 90–94.
8. Oganov R. G. Mamedov M. N. Natsional'nye klinicheskie rekomendatsii Vserossiyskogo nauchnogo obshchestva kardiologov. Peresmotr 2009 goda [The National clinical guidelines of Russian society of cardiology. Review of 2009]. Moscow, Medi Expo, 2009, 389 p.
9. Polyakov A. E., Shishkin V. V. S-reaktivnyy belok kak prognosticheskiy faktor u bol'nykh s ishemicheskoy bolezn'yu serdtsa [C-reactive protein as a prognostic factor in patients with ischemic heart disease]. *Ukrainskiy kardiologicheskii zhurnal [Ukrainian cardiological journal]*, 2006, no. 1, pp. 14–17.
10. Rebrova O. Yu. Statisticheskii analiz meditsinskikh dannykh. Primenenie paketa prikladnykh programm STATISTICA [Statistical analysis of medical data. The application of a package of applied programs STATISTICA]. Moscow, Media Sphere, 2002, 312 p.
11. Spirina M. M. Kliniko-diagnosticheskoe znachenie issledovaniya plazmennogo fraktalkina pri bronkhial'noy astme. Avtoreferat dissertatsii kandidata meditsinskikh nauk [Clinical and diagnostic value of the plasma fractalkine in bronchial asthma. Abstract of thesis of Candidate of Medical Sciences]. Astrakhan, 2011, 24 p.
12. Totolyan A. A. Rol' khemokinov i ikh retseptorov v immunoregulyatsii [The role of chemokines and their receptors in immunoregulation]. *Immunologiya [Immunology]*, 2001, no. 5, pp. 7–15.
13. Fedoseev G. B. Trofimov V. I. Bronkhial'naya astma [Bronchial asthma]. Saint-Petersburg, Nordmedizdat, 2006, 308 p.
14. Balabanian K., Foussat A., Dorfmüller P., Durand-Gasselin I., Capel F., Bouchet-Delbos L., Portier A., Marfaing-Koka A., Krzysiek R., Rimaniol A. C., Simonneau G., Emilie D., Humbert M. CX3C chemokine fractalkine in pulmonary arterial hypertension. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2002, vol. 165, no. 10, pp. 1419–1425.
15. Coll B. Alonso-Villaverde C., Joven J. Monocyte chemoattractant protein-1 and atherosclerosis: is there room for an additional biomarker. *Clin. Chim. Acta*, 2007, vol. 383, no. 1-2, pp. 21–29.

16. Cybulsky M, Hegele R. The fractalkine receptor CX3CR1 is a key mediator of atherogenesis. *J. Clin. Invest.*, 2003. vol. 111, no. 8, pp. 1118–1120.
17. Dantzer R. Cytokine – induced sickness behavior: mechanisms and implication. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 2001, vol. 933, pp. 222–234.
18. Fichtlscherer S, Rosenberger G, Walter D. H., Breuer S, Dimmeler S, Zeiher A. M. Elevated C-reactive protein levels and impaired endothelial vasoreactivity in patients with coronary artery disease. *Circulation*, 2000, vol. 102, no. 9, pp. 1000–1006.
19. Krug N., Cruikshank W. W., Tschernig T., Erpenbeck V. J., Balke K., Hohlfeld J. M., Center D. M., Fabel H. Interleukin 16 and T-cell chemoattractant activity in bronchoalveolar lavage 24 hours after allergen challenge in asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2000. vol. 162, no. 1, pp. 105–111.
20. Mizutani N., Sakurai T., Shibata T., Uchida K., Fujita J., Kawashima R., Kawamura Y. I., Toyama-Sorimachi N., Imai T., Dohi T. Dose-dependent differential regulation of cytokine secretion from macrophages by Fractalkine. *Immunol.*, 2007, vol. 179, no. 11, pp. 7478–7487.
21. Perros F., Dorfmueller P., Souza R., Durand-Gasselin I., Godot V., Capel F., Adnot S., Eddahibi S., Mazmanian M., Fadel E., Hervé P., Simonneau G., Emilie D., Humbert M. Fractalkine-induced smooth muscle cell proliferation in pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.*, 2007, vol. 29, no. 5, pp. 937–943.
22. Zacho J., Tybjaerg-Hansen A., Jensen J. S., Grande P., Sillesen H., Nordestgaard B. G. Genetically elevated C-reactive protein and ischemic vascular disease. *N. Engl. J. Med.*, 2008, vol. 359, no. 18, pp. 1897–1908.

**ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЕЙ,  
ПРЕДСТАВЛЯЕМЫХ К ПУБЛИКАЦИИ  
В «АСТРАХАНСКОМ МЕДИЦИНСКОМ ЖУРНАЛЕ»**

**Обращаем ваше внимание на то, что «Астраханский медицинский журнал» входит в рекомендованный ВАК РФ перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук, для соответствия требованиям которых авторы должны строго соблюдать следующие правила**

1. Требования, которые в дальнейшем могут обновляться, разработаны с учетом **«Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы»**, составленных Международным комитетом редакторов медицинских журналов.

2. **«Астраханский медицинский журнал» принимает к печати научные обзоры, оригинальные статьи, нормативно-методические документы, рецензии и информационные материалы**, которые ранее не были опубликованы либо приняты для публикации в других печатных или электронных изданиях. Использование более 10 % другого, опубликованного ранее, своего текста не допускается.

3. **Автор гарантирует наличие у него исключительных прав на использование переданного Редакции материала** согласно действующему законодательству, регулирующему оборот прав на результаты интеллектуальной собственности. В случае нарушения данной гарантии и предъявления в связи с этим претензий к Редакции автор самостоятельно и за свой счет обязуется урегулировать все претензии. Редакция не несет ответственности перед третьими лицами за нарушение данных автором гарантий.

4. С целью корректного воспроизведения публикуемого материала следует помнить о запрете плагиата, который выражается в незаконном использовании под своим именем чужого произведения или чужих идей, а также в заимствовании фрагментов чужих произведений без указания источника заимствования, в умышленном присвоении авторства. Под плагиатом понимается как дословное копирование, компиляция, так и перефразирование чужого текста. При использовании заимствований из текста другого автора ссылка на источник обязательна. **В случае подтверждения плагиата или фальсификации результатов статья безоговорочно отклоняется.** В связи с чем, предоставляя в Редакцию оригинальную статью, необходимо включить в состав сопроводительных документов заключение об оригинальности (<http://advego.ru/plagiatus>).

5. Статья должна быть тщательно выверена авторами и подписана каждым из них. **Редакция журнала оставляет за собой право сокращать и редактировать материалы статьи независимо от их объема, включая изменение названий статей, терминов и определений.** Небольшие исправления стилистического, номенклатурного или формального характера вносятся в статью без согласования с автором. Если статья перерабатывалась автором в процессе подготовки к публикации, датой поступления статьи считается день получения Редакцией окончательного текста.

6. Статья должна сопровождаться **официальным направлением учреждения**, в котором выполнена работа. На первой странице одного из экземпляров рукописи должна стоять виза «В печать» и подпись руководителя, заверенная круглой печатью учреждения, а в конце – подписи всех авторов с указанием ответственного за контакты с Редакцией (фамилия, имя, отчество, полный рабочий адрес и телефон).

7. **Рукопись должна быть представлена в 3 экземплярах, а также в электронном виде.** Текст печатается в формате А4, через 1 интервал (шрифт Times New Roman), ширина полей: левое – 2 см, правое – 2 см, верхнее – 2 см, нижнее – 2,5 см.

8. **Все страницы рукописи должны быть пронумерованы** (внизу по центру). Текст выравнивается по ширине с абзацными отступами 1 см.

9. На первой странице рукописи указываются **сопроводительные сведения**:

1) УДК (в левом углу листа, без отступа от края);

2) название статьи (по центру, прописными буквами с полужирным начертанием, размер шрифта 11 pt; после названия точка не ставится);

3) фамилия, имя, отчество автора(ов), ученая степень, ученое звание, должность, полное наименование основного места работы (с указанием кафедры, отдела, лаборатории), полный почтовый служебный адрес, e-mail, номер служебного или сотового телефона (размер шрифта 11 pt);

4) группа специальностей, по которой представлена статья (03.02.00 – Общая биология, 03.03.00 – Физиология, 14.01.00 – Клиническая медицина, 14.03.00 – Медико-биологические науки и 14.04.00 – Фармацевтические науки) в соответствии с Номенклатурой специальностей научных работников, приложение к приказу № 59 от 25.02.2009.

10. После сопроводительных сведений следует резюме (10–15 строк), ключевые слова (8–10) (размер шрифта 10 pt). Резюме должно быть информативным и полностью раскрывать содержание статьи; недопустимо использование аббревиатур.

11. Далее следует перевод на английский язык всех сопроводительных сведений, резюме и ключевых слов в той же последовательности.

12. Название статьи должно быть объемом не более 200 знаков, включая пробелы; должно быть информативным, недопустимо использование аббревиатур, причастных и деепричастных оборотов, вопросительных и восклицательных знаков.

13. Основной текст статьи должен иметь размер шрифта 11 pt. Возможна публикация на английском языке. Оригинальные статьи должны включать в себя разделы: введение, цель исследования, материалы и методы, результаты и их обсуждение (статистическая обработка результатов обязательно), выводы или заключение.

14. Объем оригинальных статей не должен превышать 10 страниц, объем обзорных статей – 16 страниц, писем в редакцию и других видов публикаций – 3–5 страниц, включая таблицы, рисунки и список цитируемой литературы (не менее 20 источников – для оригинальных работ и не менее 30 – для обзоров).

15. Текст рукописи должен соответствовать научному стилю речи, быть ясным и точным, без длинных исторических введений, необоснованных повторов и неологизмов. Необходима строгая последовательность изложения материала, подчиненная логике научного исследования, с отчетливым разграничением результатов, полученных автором, от соответствующих данных литературы и их интерпретации.

16. Во введении оригинальной статьи следует кратко обозначить состояние проблемы, актуальность исследования, сформулировать цель работы. Следует упоминать только о тех работах, которые непосредственно относятся к теме.

17. В разделе «Материалы и методы» должна быть ясно и четко описана организация проведения данного исследования (дизайн):

- указание о соблюдении этических норм и правил при выполнении исследования (в случае предоставления оригинальных статей в состав сопроводительных документов необходимо включить выписку из протокола заседания этического комитета);

- объем и вариант исследования, одномоментное (поперечное), продольное (проспективное или ретроспективное исследование) или др.;

- способ разделения выборки на группы, описание популяции, откуда осуществлялась выборка (если основная и контрольная группа набирались из разных популяций, назвать каждую из них);

- критерии включения и исключения наблюдений (если они были разными для основной и контрольной групп, привести их отдельно);

- обязательное упоминание о наличии или отсутствии рандомизации (с указанием методики) при распределении пациентов по группам, а также о наличии или отсутствии маскировки («ослепления») при использовании плацебо и лекарственного препарата в клинических испытаниях;

- подробное описание методов исследования в воспроизводимой форме с соответствующими ссылками на литературные источники и с описанием модификаций методов, выполненных авторами;

- описание использованного оборудования и диагностической техники с указанием производителя, название диагностических наборов с указанием их производителей и нормальных значений для отдельных показателей;

- описание процедуры статистического анализа с обязательным указанием наименования программного обеспечения, его производителя и страны (например: Statistica (StatSoft, USA; StatSoft, Russia), BIOSTAT (S.A. Glantz, McGraw Hill)), принятого в исследовании критического уровня значимости  $p$  (например, «критической величиной уровня значимости считали 0,001»). Уровень значимости рекомендуется приводить с точностью до третьего десятичного разряда (например, 0,038), а не в виде неравенства ( $p < 0,05$  или  $p > 0,05$ ). Необходимо расшифровывать, какие именно описательные статистики приводятся для количественных признаков (например: «среднее и средне-квадратическое отклонение ( $M + s$ )»; «медиана и квартили  $Me [Q1; Q3]$ ). При использовании параметрических мето-



дов статистического анализа (например, t-критерия Стьюдента, корреляционного анализа по Пирсону) должны быть приведены обоснования их применимости.

18. В исследованиях, посвященных **изучению эффективности и безопасности лекарственных средств**, необходимо точно указывать все использованные препараты и химические вещества, дозы и пути их введения. Для обозначения лекарственных средств нужно использовать **международные непатентованные наименования**. Торговое наименование лекарственного препарата и фирму-производителя можно привести в этом разделе в скобках только после его международного непатентованного наименования.

19. В исследованиях, посвященных клиническому этапу **изучения эффективности и безопасности незарегистрированных лекарственных средств (вновь разрабатываемых препаратов или известных препаратов в новой лекарственной форме) или лекарственных средств по схемам, не отраженным в официальных инструкциях по применению**, необходимо предоставить в Редакцию разрешительные документы, выданные Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения.

20. При исследовании эффективности диагностических методов следует приводить результаты в виде чувствительности, специфичности, прогностической ценности положительного и отрицательного результатов с расчетом их доверительных интервалов.

21. При исследовании эффективности медицинского вмешательства (метода лечения или профилактики) необходимо сообщать результаты сопоставления основной и контрольной групп как до вмешательства, так и после него.

22. В разделе **«Результаты и их обсуждение»** следует излагать собственные результаты исследования в логической последовательности, выделять только важные наблюдения; не допускается дублирование информации в тексте и в иллюстративном материале. При обсуждении результатов выделяют новые и актуальные аспекты данного исследования, критически сравнивая их с другими работами в данной области, а также подчеркивают возможность применения полученных результатов в дальнейших исследованиях.

23. **Выводы или заключение** работы необходимо связать с целью исследования, при этом следует избегать необоснованных заявлений. Раздел **«Выводы»** должен включать пронумерованный список положений, подтвержденных в результате статистического анализа данных.

24. Все **сокращения слов и аббревиатуры**, кроме общепринятых, должны быть расшифрованы при первом упоминании. С целью унификации текста при последующем упоминании необходимо придерживаться сокращений или аббревиатур, предложенных автором (исключение составляют выводы или заключение). В тексте статьи не должно быть более 5–7 сокращений. Общепринятые сокращения приводятся в соответствии с системой СИ, а названия химических соединений – с рекомендациями ИЮПАК.

25. В статье должно быть использовано оптимальное для восприятия материала количество **таблиц, графиков, рисунков или фотографий** с подрисовочными подписями. В случае заимствования таблиц, графиков, диаграмм и другого иллюстративного материала следует указывать источник. **Ссылки на таблицы, графики, диаграммы и др. в тексте обязательны. Иллюстративный материал помещают после ссылок на него в тексте.**

26. При **оформлении таблиц** необходимо придерживаться следующих правил:

- таблицы выполняются штатными средствами Microsoft Word;
- все таблицы в статье должны быть пронумерованы арабскими цифрами по сквозному принципу (по правому краю страницы над названием таблицы без сокращения слова «Таблица» и без знака №);
- каждая таблица должна иметь краткое, отвечающее содержанию наименование (по центру, с применением полужирного начертания, после названия точка не ставится). Заголовки граф и строк необходимо формулировать лаконично и точно;
- информация, представленная в таблицах, должна быть емкой, наглядной, понятной для восприятия и отвечать содержанию той части статьи, которую она иллюстрирует;
- в случае представления в таблице материалов, подверженных обязательной статистической обработке, в примечании к таблице необходимо указывать, относительно каких групп осуществлялась оценка значимости изменений;
- если в таблице представлены материалы, обработанные при помощи разных статистических подходов, необходимо конкретизировать сведения в примечании. Например, *Примечание:* \* – уровень значимости изменений  $p < 0,05$  относительно контрольной группы (t-критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони для множественных сравнений);

• однотипные таблицы должны быть построены одинаково; рекомендуется упрощать построение таблиц, избегать лишних граф и диагональных разделительных линеек.

27. Графики и диаграммы в статье должны быть выполнены с помощью «Microsoft Graph», должны быть пронумерованы арабскими цифрами по сквозному принципу (по центру страницы с указанием «Рис. 1. Название», шрифт 10 pt полужирным начертанием, после названия точка не ставится). В подписях к графикам указываются обозначения по осям абсцисс и ординат и единицы измерения (Например: титр антител в реакции прямой гемагглютинации, Ig), приводятся пояснения по каждой кривой. В случае, если в диаграммах представляются статистически обработанные данные, необходимо отразить погрешности графически.

28. Фотографии должны быть представлены в формате TIFF или JPEG с разрешением не менее 300 dpi. В подписях к микрофотографиям необходимо указывать кратность увеличения.

29. Не допускается представление копий иллюстраций, полученных ксерокопированием.

30. Если иллюстративный материал в работе представлен однократно, то он не нумеруется.

31. Все данные внутри таблиц, надписи внутри рисунков и графиков должны быть напечатаны через 1 интервал, шрифт Times New Roman, размер шрифта 10 pt. Формулы следует набирать с помощью «Microsoft Equation».

32. После основного текста статьи должен следовать «Список литературы» (размер шрифта 10 pt), который приводится в алфавитном порядке, сначала – источники на русском языке или родственных русскому языкам, затем – иностранные. Для статей необходимо указывать фамилию и инициалы всех авторов, название публикации, наименование журнала (сборника), год издания, том, номер выпуска, страницы (от – до). Для книг следует привести фамилию и инициалы всех авторов, название книги по титульному листу, место издания, издательство, год, общее количество страниц. Для диссертаций (авторефератов) необходимо указывать автора, название диссертации (автореферата), (дис. ... д-ра (канд.) мед. (биол.) наук), город, год, страницы. Список литературы оформляется в соответствии с ГОСТ 7.1–2003. В тексте ссылки даются арабскими цифрами в квадратных скобках в соответствии со списком литературы, например, [1] или [2, 4, 22].

33. В список литературы следует включать статьи, преимущественно опубликованные в последние 10–15 лет и всесторонне отражающие текущее состояние рассматриваемого вопроса. Нельзя ограничивать список русскоязычными источниками. Список литературы зарубежных авторов должен быть полным, соответствующим их вкладу в освещение вопроса. **Автор статьи несет полную ответственность за точность информации и правильность библиографических данных.**

#### Примеры оформления литературы.

1. Аронов, Д. А. Функциональные пробы в кардиологии / Д. А. Аронов, В. П. Лупанов. – М. : МЕДпресс-информ, 2007. – 328 с.

2. Блэйк, П. Г. Современные представления об анемии при почечной недостаточности / П. Г. Блэйк // Нефрология и диализ. – 2000. – Т. 2, № 4. – С. 278–286.

3. Горелкин, А. Г. Пат. 2387374 Рос. Федерация, МПК А61В5/107 Способ определения биологического возраста человека и скорости старения / А. Г. Горелкин, Б. Б. Пинхасов; заявитель и патентообладатель ГУ НЦКЭМ СО РАМН. – № 2008130456/14; заявл. 22.07.2008; опубл. 27.04.2010. Бюл. № 12.

4. Иванов, В. И. Роль индивидуально-типологических особенностей студентов в адаптации к учебной деятельности : автореф. дис. ... канд. биол. наук / В. И. Иванов. – Томск, 2002. – 18 с.

5. Онищенко, Г. Г. Иммунобиологические препараты и перспективы их применения в инфектологии / Г. Г. Онищенко, В. А. Алешкин, С. С. Афанасьев, В. В. Поспелова; под ред. Г. Г. Онищенко, В. А. Алешкина, С. С. Афанасьева, В. В. Поспеловой – М. : ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2002. – 608 с.

6. Johnson, D. W. Novel renoprotective actions of erythropoietin : New uses for an old hormone / D. W. Johnson, C. Forman, D. A. Vesey // Nephrology. – 2006. – Vol. 11, № 4. – P. 306–312.

34. Далее следует список литературы («References»), оформленный в следующем порядке: все авторы и название статьи в транслитерированном варианте (использовать сайт <http://www.translit.ru/>, выбрав стандарт BGN. Окошко переключения между стандартами размещается под строкой с буквами алфавита), перевод названия статьи на английский язык в квадратных скобках, наименование русскоязычного источника в транслитерированном варианте, перевод названия источника на английский язык в квадратных скобках, выходные данные с обозначениями на английском языке.

### **Примеры оформления списка литературы в латинице (References).**

1. **Пример оформления книги:** Aronov D. A., Lupanov V. P. *Funktsional'nye proby v kardiologii* [Functional probes in cardiology]. Moscow, Medpress-inform, 2007, 328 p.
2. **Пример оформления статьи из журнала:** Bleyk, P. G. *Sovremennye predstavleniya ob anemii pri pochechnoy nedostatochnosti* [Modern concepts of anemia in kidney insufficiency]. *Nefrologiya i dializ* [Nephrology and dialysis], 2000, vol. 2, no. 4, pp. 278–286.
3. **Пример оформления патента:** Gorelkin A. G., Pinkhasov B. B. *Sposob opredeleniya biologicheskogo vozrasta cheloveka i skorosti stareniya* [The way of definition of man's biological age and senility speed]. Patent RF, no. 2387374, 2010.
4. **Пример оформления диссертации:** Ivanov V. I. *Rol' individual'no-tipologicheskikh osobennostey studentov v adaptatsii k uchebnoy deyatel'nosti. Avtoreferat dissertatsii kandidata biologicheskikh nauk* [The role of individual-typological peculiarities of students in adaptation to the academic work. Abstract of thesis of Candidate of Biological Sciences]. Tomsk, 2002, 18 p.
5. **Пример оформления статьи с DOI:** Bassan R., Pimenta L., Scofano M., Gamarski R., Volschan A; Chest Pain Project investigators, Sanmartin C. H., Clare C., Mesquita E., Dohmann H. F., Mohallem K., Fabricio M., Araújo M., Macaciel R., Gaspar S. *Probability stratification and systematic diagnostic approach for chest pain patients in the emergency department. Crit. Pathw. Cardiol.*, 2004, vol. 3, no. 1, pp. 1–7. doi: 10.1097/01.hpc.0000116581.65736.1b.
6. **Пример оформления статьи из сборника трудов:** Kantemirova B. I., Kasatkina T. I., Vyazovaya I. P., Timofeeva N. V. *Issledovanie detoksitsiruyushchey funktsii pecheni po vosstanovlennomu glutatyonu krovi u detey s razlichnoy somaticheskoy patologiyey* [The investigation of liver detoxicytic function according to restoring blood glutation in children with different somatic pathology]. *Sbornik nauchnykh trudov Astrakhanskoy gosudarstvennoy meditsinskoy akademii* [Collection of scientific works of the Astrakhan state medical academy], 2003, pp. 388–391.
7. **Пример оформления материалов конференций:** Lushnikov, E. V. *Voprosy organizatsii statisticheskogo ucheta deyatel'nosti uchrezhdeniy zdravookhraneniya po okazaniyu ekstremnoy meditsinskoy pomoshchi naseleniyu* [The questions of organizations of statistic correction in the activity of establishments of Health protection Ministry in rendering extreme-medical help to the population]. *Materialy nauchno-prakticheskoy konferentsii «Zdorov'e naseleniya v sovremennykh usloviyakh»* [Materials of scientific-practical conference “Health of population in modern conditions”]. Kursk, 2000, pp. 73–75.
8. **Пример оформления интернет-ресурса:** *Prikaz Ministerstva zdravookhraneniya i sotsial'nogo razvitiya RF ot 04.06.2007 № 394 «O provedenii epidemiologicheskogo stomatologicheskogo obsledovaniya naseleniya Rossiyskoy Federatsii»* [The order of Ministry of Health protection and social development of RF 04.06.2007 № 394 “On conduction of epidemiologic stomatologic observation of population in RF”]. Available at: <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/4084875> (accessed 10 January 2013).

### **Порядок принятия и продвижения статьи:**

1. Получение Редакцией рукописи статьи в 3 экземплярах, а также сопроводительных документов: официального направления учреждения, для оригинальных статей – заключения оригинальности (<http://advego.ru/plagiatus>) и выписки из протокола этического комитета.
2. Ознакомление с текстом статьи, рецензирование и сообщение автору (в течение 1 месяца) о решении редакционной коллегии по ее опубликованию. В случае принципиального положительного решения редакционной коллегии о возможности публикации статьи при необходимости внесения определенных правок информация представляется автору по электронной почте (если ответ не будет получен в течение 1 месяца со дня отправки уведомления, статья снимается с дальнейшего рассмотрения).
3. Подготовка статьи редакцией и ее публикация в номере.
4. В одном номере журнала может быть напечатана только одна статья первого автора.
5. Статьи, получившие отрицательное заключение редакционной коллегии и/или оформленные с нарушением изложенных правил, в журнале не публикуются и авторам не возвращаются.

Рукописи направлять по адресу: 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121,  
Астраханский ГМУ, «Астраханский медицинский журнал», редакция.

Для авторов статей на базе Центра поддержки технологий и инноваций  
ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России  
выполняется бесплатный патентно-информационный поиск по патентным информационным ресурсам ФИПС.

18+

ISSN 1992-6499

**АСТРАХАНСКИЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ  
ЖУРНАЛ**

**Научно-практический  
медицинский журнал**

2015

ТОМ 10

№ 1

Начальник издательского отдела – В.Б. Нигдыров

Литературное редактирование – И.В. Иванова

Компьютерная правка и макетирование – О.В. Денисов

Подписан в печать – 30.03.2015

Уч. печ. л. – 6,2

Заказ № 3835

Тираж 500 экз. (Первый завод – 120 экз.)

Отпечатано в Издательском отделе Астраханского ГМУ.  
414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121