

АСТРАХАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ASTRAKHAN STATE MEDICAL UNIVERSITY

АСТРАХАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Научно-практический медицинский журнал

Издается с 2006 г.

ТОМ 10
№ 3

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
№ 3

ASTRAKHAN – 2015

АСТРАХАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

2015

Том 10

№ 3

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.А. 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.А. 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

№ 3

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

<i>О.В. Дегтярев, Е.А. Иншина, Г.В. Метревели, Е.Ю. Янчевская</i> Рецидивы лепры.....	6
<i>М.Н. Мочалова, Ю.Н. Пономарева, В.А. Мудров, Е.М. Чацкис, Е.С. Ахметова, Е.В. Казанцева</i> Современные методы диагностики внутриутробного состояния плода.....	15
<i>Е.Г. Овсянникова, Е.А. Попов, И.Л. Давыдкин, Б.Н. Левитан, Л.В. Заклякова, Л.А. Щербак, А.Д. Теплый</i> Современные аспекты диагностики, прогнозирования и лечения хронического миелолейкоза.....	27

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

<i>И.М. Быков, К.А. Попов, К.И. Мелконян, П.Г. Сторожук</i> Сравнительная биохимическая характеристика антиоксидантно-энергетического потенциала молока и молочных продуктов.....	45
<i>О.В. Давыдова, Н.С. Черкасов, Л.П. Макухина, Е.А. Сироткин, К.Ж. Енгибарян</i> Коморбидная патология у детей раннего возраста, рожденных с низкой и очень низкой массой тела.....	50
<i>И.В. Зайцев, В.А. Журнаджьянц, В.В. Кутуков</i> Определение уровня микроэлементов для прогнозирования и мониторинга рака почек и мочевого пузыря.....	57
<i>О.С. Полунина, И.В. Севостьянова, Л.П. Воронина, В.А. Полунина, Н.Ю. Перова</i> Прогнозирование уровня давления в легочной артерии у больных бронхиальной астмой.....	64
<i>Д.М. Себов, Е.В. Маркина</i> Особенности липидного обмена у больных ишемической болезнью сердца и коронарным синдромом Х.....	71
<i>Л.К. Хужахметова, Л.Г. Сентюрова</i> Исследование окислительной модификации белков у стрессированных старых крыс при фармакологической коррекции.....	76

ДОСТИЖЕНИЯ НАУКИ В ПРАКТИКУ

<i>С.М. Деев, Е.Н. Лебедеенко</i> Новые подходы к диагностике и терапии социально значимых заболеваний.....	82
--	----

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

<i>З.М. Гапархоева, Е.Н. Селиверстова, О.А. Башкина, К.Ж. Енгибарян</i> Оценка качества жизни и клинико-функциональные особенности детей с бронхиальной астмой до и после прохождения курса в «Астма-школе».....	92
<i>Г.Д. Одишелашвили, Д.В. Пахнов, Л.Г. Одишелашвили</i> Обоснование применения нового способа облитерации остаточных полостей после операции по поводу эхинококкоза печени.....	98
<i>Ю.Ю. Уханова, Л.В. Дикарева, Е.Г. Шварев, А.К. Аюпова</i> Инновационный подход к диагностике быстрорастущей миомы матки.....	106

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЕЙ	115
--	-----

CONTENTS

SCIENTIFIC REVIEWS

<i>O.V. Degtyarev, E.A. Inshina, G.V. Metreveli, E.Y. Yanchevskaya</i> Leprosy relapses.....	6
<i>M.N. Mochalova, Yu.N. Ponomareva, V.A. Mudrov, E.M. Chatskis, E.S. Akhmetova, E.V. Kazantseva</i> Modern methods of diagnostics of intrauterine fetal condition.....	15
<i>E.G. Ovsyannikova, E.A. Popov, I.L. Davydkin, B.N. Levitan, L.V. Zaklyakova, L.A. Shcherbak, A.D. Teplyi</i> Modern aspects of diagnosis, prognosis and treatment of chronic myeloid leukemia.....	27

ORIGINAL INVESTIGATIONS

<i>I.M. Bykov, K.A. Popov, K.I. Melkonyan, P.G. Storozhuk</i> Comparative biochemical characteristics of antioxidant-energy potential of milk and dairy products.....	45
<i>O.V. Davydova, N.S. Cherkasov, L.P. Makukhina, E.A. Sirotkin, K.Zh. Engibaryan</i> Comorbid pathology in infants born with low and very low birth weight.....	50
<i>I.V. Zaitsev, V.A. Zurnadzhants, V.V. Kutukov</i> Determining the level of microelements for monitoring kidney and bladder cancer.....	57
<i>O.S. Polunina, I.V. Sevost'yanova, L.P. Voronina, V.A. Polunina, N.Yu. Perova</i> Prognostication of the level of pressure in the pulmonary artery at patients with bronchial asthma.....	64
<i>D.M. Sebov, E.V. Markina</i> Features of lipid metabolism in patients with coronary artery disease and coronary syndrome X.....	71
<i>L.K. Khuzhakhmetova, L.G. Sentyurova</i> Study of oxidative modification of proteins in stressed old rats with pharmacological correction.....	76

ACHIEVEMENTS OF SCIENCE TO PRACTICE

<i>S.M. Deyev, E.N. Lebedenko</i> New approaches to diagnostics and therapy of socially significant diseases.....	82
---	----

AID TO PRACTICAL DOCTOR

<i>Z.M. Gaparkhoeva, E.N. Seliverstova, O.A. Bashkina, K.Zh. Engibaryan</i> Evaluation of the quality of life and clinical and functional features of children with bronchial asthma before and after the course in "Asthma-school".....	92
<i>G.D. Odishelashvili, D.V. Pakhnov, L.G. Odishelashvili</i> Justification of the use of a new method of obliteration of the residual cavity after surgery for hepatic echinococcosis.....	98
<i>Yu.Yu. Ukhanova, L.V. Dikareva, E.G. Shvarev, A.K. Ayupova</i> An innovative approach to the diagnosis of a rapid-growing uterine myoma.....	106

ARTICLE SUBMISSION GUIDELINES.....	115
---	------------

РЕЦИДИВЫ ЛЕПРЫ

Дегтярев Олег Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой дерматовенерологии, 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.

Иншина Евгения Александровна, ординатор кафедры дерматовенерологии, ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-967-331-31-73, e-mail: eugenia.inshina@yandex.ru.

Метревели Галина Викторовна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры дерматовенерологии, ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 25-45-65, e-mail: agma@astranet.ru.

Янчевская Елена Юрьевна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры дерматовенерологии, ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 25-45-65, e-mail: agma@astranet.ru.

Проанализированы причины возникновения рецидивов лепры, их клинические проявления и лабораторная диагностика. Изучены осложнения лепрозного процесса, в частности, невритических нарушений различной степени выраженности. Детально рассмотрен вопрос о разработке новых лабораторных программ и о создании дифференциально-диагностических тестов и алгоритмов верификации природы патологии у больных в стадии регресса.

Ключевые слова: рецидивы лепры, фактор риска, микобактерия лепры, сыворотка крови.

LEPROSY RELAPSES

Degtyarev Oleg V., 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.

Inshina Evgenia A., Resident, Department of dermatology, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-967-331-31-73, e-mail: eugenia.inshina@yandex.ru.

Metreveli Galina V., Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 25-45-65, e-mail: agma@astranet.ru.

Yanchevskaya Elena Y., Cand. Sci. (Med.), Assistant, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 25-45-65, e-mail: agma@astranet.ru.

We have analysed the causes of relapses of leprosy, their clinical manifestations and laboratory diagnostics. We have studied the complications of lepra process, neurotic disorders of different severity in particular. The problem of development of new laboratory programs and of creating differential diagnostic tests and algorithms for verifying the nature of the pathology in patients at the stage of regression was considered in detail.

Key words: leprosy relapses, risk factor, mycobacterium leprae, blood serum.

Лепра – хроническое инфекционное заболевание человека, вызываемое микобактериями лепры (*Mycobacterium leprae*), характеризующееся разнообразными по клиническим проявлениям гранулематозными поражениями кожи, слизистых оболочек верхних дыхательных путей, периферической нервной системы, костно-мышечного аппарата и внутренних органов. В формировании и течении процесса основная роль принадлежит степени восприимчивости макроорганизма, обусловленной уровнем клеточного иммунитета по отношению к возбудителю [1].

Особенностью лепрозного процесса является паразитирование возбудителя лепры – *Mycobacterium leprae* в клетках ретикулоэндотелиальной системы – макрофагах, основной функцией которых является фагоцитоз патогенных микроорганизмов. Именно поэтому большое внимание исследователей уделяется изучению морфофункциональных характеристик клеток системы

моноклеарных фагоцитов больных лепрой. Феномен незавершенного фагоцитоза обусловлен специфической функциональной недостаточностью ферментных систем фагоцитов [11].

Характерной чертой данного заболевания является длительное развитие, вялое течение, большой процент инвалидизации. Лепра относится к числу заболеваний с выраженным социальным компонентом. Основными факторами, способствующими распространению лепрозной инфекции, являются низкий уровень жизни и санитарной культуры населения, плохие материально-бытовые и санитарно-гигиенические условия и т.д. [17, 33, 34, 35].

Согласно официальным данным ВОЗ, полученным из 121 государства, в начале 2009 г. было зарегистрировано 213 036 случаев заболевания лепрой. В некоторых районах Анголы, Бразилии, Демократической Республики Конго, Индии, Мадагаскара, Мозамбика, Непала, Объединенной Республики Танзания, Центральноафриканской Республики остаются очаги высокой эндемичности. В то же время в 119 из 122 стран, где лепра признавалась проблемой общественного здравоохранения, она была ликвидирована [24].

На территории Российской Федерации продолжают регистрироваться спорадические случаи заболевания. Основным очагом лепры по-прежнему остается Астраханская область, однако последнее десятилетие больные лепрой были выявлены и в 19 других регионах России. В настоящее время более 70 % таких пациентов находится на амбулаторном лечении. Как правило, это бактериоскопически негативные больные с клинически регрессирующей лепрой, находящиеся на амбулаторном лечении и под диспансерным наблюдением [13, 14, 17, 18].

Стационарное лечение является основным этапом медицинской реабилитации. При достижении клинического регресса, бактериальной негативности и полной эпидемиологической безопасности для окружающих больного выписывают на амбулаторное лечение. Однако у части больных после прекращения специфического лечения, а у некоторых даже на фоне терапии (в основном больные с лепроматозной и погранично-лепроматозной формами) возможно развитие рецидива, характеризующегося свежими гранулематозными высыпаниями [25]. У больных лепроматозной формой этого заболевания риск развития рецидива примерно в 6 раз выше, чем при других типах лепры [1]. Считается, что около 90 % случаев рецидивов приходится на больных, нарушающих схему лечения. Сегодня число лиц с рецидивами лепры вдвое превышает количество первично регистрируемых больных [33].

Рецидивам лепрозного процесса в последние годы уделяется большое внимание, однако сущность и причины их развития остаются недостаточно изученными. Появление лекарственно устойчивых форм *M. leprae* [6, 10, 32] признается в научном мире одним из основных факторов, способствующих возникновению рецидивов.

Появление рецидива обычно приводит к повторной госпитализации пациента в среднем на 3–5 лет, способствует увеличению степени инвалидизации больных, осложняет эпидемиологическую ситуацию [15].

Микобактерии лепры способны длительно персистировать в макрофагах человека, что обеспечивается комплексом разнообразных механизмов (изменяются антигенная структура, вирулентность, инвазивность и др.) [11].

В этой связи больные, выписанные на амбулаторное лечение с персистирующими формами *M. leprae*, могут быть источником заражения, осложняя эпидемиологическую ситуацию [10].

Определенную роль в развитии рецидивов играют провоцирующие факторы экзо- и эндогенного характера. К эндогенным следует отнести изменения гормонального статуса. Хронические заболевания (болезни сердечно-сосудистой системы, поражение печени и почек и др.) также могут способствовать развитию рецидива. Анализ материалов по рецидивам лепры позволил выявить следующие экзогенные факторы: психотравмы, злоупотребление алкоголем, инфекционные заболевания, переохлаждения, чрезмерная физическая нагрузка. При этом одним из определяющих условий развития рецидива следует, очевидно, признать нарушение иммунной реактивности организма больного лепрой. По мнению Л.В. Сароянц с соавторами, нарушение функции циркулирующих лимфоцитов является неотъемлемым компонентом в системе факторов, способствующих и сопутствующих развитию рецидивов лепрозного процесса [1, 29, 30, 31].

К числу существенных факторов, обуславливающих возникновение и развитие рецидивов, принадлежат иммуногенетические, среди которых ведущую роль играют гены, определяющие группы крови, и гены иммунного ответа, устанавливающие характер развития лепрозного процесса не только на стадии заражения и излечения, но и при развитии клинических рецидивов. Представление о слабых и гетерогенных антигенах микобактерий лепры помогает объяснить особенности нарушений иммунного статуса больных и избирательную восприимчивость к лепре определенных

иммуногенетических контингентов населения [7]. Можно полагать, что риск развития рецидивов у этого контингента больных также более высок, чем у больных с наличием групповых антигенов, сочетающихся с повышенной резистентностью к лепре. Это предположение в 70-х годах прошлого столетия неоднократно было подтверждено данными, убедительно свидетельствующими об определенной зависимости между группами крови, развитием и течением рецидивов. Анализ этих сведений показал, что рецидивы значительно чаще встречаются среди лепроматозных больных с группами крови О и А по сравнению с больными с группой крови В [7].

Учитывая роль наследственных факторов в развитии рецидивов лепры, группа ученых под руководством Ю.Н. Баранова (1984) обследовала больных лепрой русской национальности с рецидивами и безрецидивным течением заболевания по трем системам эритроцитарных изоантигенов (ABO, MN, Rh) и качественным признакам дерматоглифики. У больных с рецидивами заболевания по сравнению с больными без рецидивов отмечено статистически значимое увеличение частоты изоантигенов В и N, а также увеличение частоты завитков на пальцах рук [1, 7, 8].

Установлена роль HLA – сцепленного генетического контроля адаптивного и врожденного иммунитета в качестве механизма связи HLA с лепрой, способствующего проявлению болезни и реализации ее патогенеза [20, 21, 22].

Наибольшее значение среди факторов риска возникновения рецидива имеют нарушения режима лечения. Вместе с тем, несмотря на полноценную противолепрозную терапию, у одних больных отмечались рецидивы и даже многократные, а у других их не было совсем.

Клинические признаки рецидивов в ряде случаев характеризуются некоторыми особенностями. Появление высыпаний на коже не всегда сопровождается бактериоскопическим обнаружением микобактерии лепры. Бактериоскопический индекс при рецидивах лепроматозного типа, имея широкий диапазон колебаний, всегда меньше, чем у вновь выявляемых больных.

Рецидивам при лепре у диспансерных больных посвящено значительное число исследований, тем не менее сложность проблемы требует дальнейших изысканий в этой области.

По материалам РГУ «Казахский Республиканский лепрозорий», рецидивы заболевания у больных лепроматозным типом лепры, состоящих на диспансеризации, ежегодно в среднем составляют 2,0–2,7 % от общего количества пациентов. Их возникновению, по мнению авторов, способствует неполноценное лечение в амбулаторных условиях, резистентность к сульфоновым препаратам и в ряде случаев неблагоприятные условия труда и быта больных. Авторам не удалось выявить четкой корреляционной связи рецидивов с группами крови больных и скоростью выведения солисульфона из организма [1, 6, 7, 16].

По материалам противолепрозного диспансера Каракалпакского филиала Узбекского Научно-исследовательского кожно-венерологического института, частота рецидивов в 1976–1978 гг. составляла 0,6–1,0 % по отношению к числу диспансерных больных [1, 10].

Отмечена связь рецидивов с нарушениями режима лечения (в 62 % случаев), с изменениями гормонального статуса в связи с беременностью и родами (11 % наблюдений), со стрессовыми состояниями (10 % эпизодов), с сопутствующими заболеваниями (8 % случаев) и другими факторами. В 4 % случаев рецидивов предполагается наличие резистентности к сульфоновым препаратам [1].

Анализируя опыт Лепрозория Республики Таджикистан, приходим к выводу о том, что из 60 случаев рецидивов лепры у больных, выписанных на амбулаторное лечение, основными факторами, способствовавшими возникновению рецидивов, стали нерегулярное лечение, переезд из местности с благоприятными природно-климатическими условиями в высокогорные районы с суровым климатом, тяжелые сопутствующие заболевания, тяжелый физический труд, злоупотребление алкоголем и наркотиками. В Ростовской области имеются данные за 1948–1977 гг. о 106 случаях рецидивов лепры, зарегистрированных у 78 выписанных на амбулаторное лечение больных. У большинства (51 человек) рецидивы отмечались однократно, у остальных – от 2 до 4 раз. Преимущественно рецидивы возникали в первые 4 года после начала амбулаторного лечения и у лиц преклонного возраста. Внедрение в практику амбулаторного лечения комплексных, комбинированных методов терапии способствовало сокращению числа рецидивов [9, 23].

Ч.А. Абдировым с соавторами было проведено изучение случаев рецидивов при лепре, наблюдавшихся в Астраханской эндемической зоне в течение 20 лет (1952–1971 гг.). Из общего числа диспансерных больных в течение указанного срока рецидивы имели место среди лиц с лепроматозным типом болезни в 34,4 % случаев, с туберкулоидным типом – в 13,3 % наблюдений, то есть в 2,6 раза реже, и с недифференцированной формой – в 31,6 % случаев [2, 3].

Полученные данные свидетельствуют о том, что среди больных, госпитализированных до 1952 г.,

то есть до внедрения сульфоновых препаратов в практику лечения лепры, рецидивы возникали у большего числа лиц (в 32,9 % случаев), чем среди пациентов, госпитализированных после 1952 г. (19 %), когда все больные практически с момента выявления заболевания лечились этими препаратами. Это обстоятельство подчеркивает большое значение эффективной химиотерапии как в лечении лепры, так и в предупреждении рецидивов при ней [1, 6, 18, 33, 34, 35].

Нельзя не упомянуть об изменениях различных систем органов при рецидивах у больных лепрой. Помимо того, что травмы и повторные вторичные инфекции предрасполагают к деформации кисти, потере пальцев и дистальных отделов конечностей, могут и развиваться слепота, и амилоидоз. Очень важное значение имеют изменения периферической нервной системы. В сообщении В.А. Евстратовой (1961) указано, что у части больных наблюдается нарастание неврологических симптомов. В своей работе И.Н. Аламдаров и Н.К. Вербина (1978) анализируют динамику изменений нервной системы у 79 больных лепроматозной лепрой, находившихся под наблюдением до возникновения у них рецидивов, во время рецидива и после исчезновения клинических проявлений. В ходе проведенного исследования авторы пришли к выводу, что у пациентов, поступивших в противолепрозное учреждение с небольшой давностью заболевания (чаще после года, но не более 2 лет), к моменту выписки на амбулаторное лечение симптомы поражения периферической нервной системы не выявлялись. Во время рецидива наряду с высыпаниями на коже у всех больных этой группы имелись невриты чаще локтевых, затем малоберцовых и кожных ушных нервов. У некоторых больных отмечались острые невриты, проявляющиеся резкими болями, значительным утолщением нервов, гиперстезией, гиперпатией, двигательными нарушениями. Невриты, возникшие во время рецидива, проявлялись гипертрофией нервов и легкими сенсорными нарушениями, в дальнейшем они прогрессировали, нарастали сенсорные, присоединились двигательные расстройства. У отдельных больных невритические нарушения различной степени выраженности отмечались и при первичной госпитализации. К моменту перевода их на амбулаторное лечение признаки активности невритического процесса отсутствовали. При рецидиве заболевания в данной категории больных отмечалась активация невритического процесса: появились болезненность, утолщение нервных стволов, нарастали функциональные нарушения, во время рецидива возникали острые невриты, сопровождающиеся резким болевым синдромом. При гистологическом исследовании биоптатов кожных нервов у больных, поступивших с рецидивом заболевания, были обнаружены лепроматозные инфильтраты с микобактериями лепры. Таким образом, рецидивы при лепроматозной лепре сопровождаются не только появлением клинических проявлений на коже, но и возникновением или прогрессированием уже имевшихся невритов. Проведенные гистологические исследования показали, что проявления клинических признаков поражения периферической нервной системы при рецидивах лепроматозной лепры сопровождаются формированием в них специфических инфильтратов, содержащих микобактерии лепры [4, 5, 21, 22].

У больных с рецидивом лепры с активными клиническими проявлениями заболевания при торпидном течении процесса (резистентность к противолепрозной терапии) и у вновь выявленных больных определялась различная степень выраженности гипоксии. У пациентов с рецидивом лепры гипоксия была более выражена, чем у вновь поступивших, ранее не леченых больных. Высказано предположение, что усиление кислородного голодания тканей является одним из факторов, способствующих возникновению рецидива. Введение кокарбоксилазы (50 мг 30 дней) с целью активации процесса декарбоксилирования пирувата не способствовало снижению гипоксии. Авторы считают перспективным изучение совместного воздействия на гипоксию кокарбоксилазы и других компонентов, участвующих в процессах декарбоксилирования пирувата, а также использование в комплексной противолепрозной терапии антигипоксантов [1, 5, 28].

Остается актуальным вопрос о своевременной диагностике рецидивов лепры. В настоящее время более 70 % всех учтенных больных лепрой находятся на амбулаторном лечении и диспансерном наблюдении. Среди этой категории лиц нередки случаи активации патологического процесса, обусловленные наличием персистирующих форм *M. leprae*. Таким образом, применение обычных рутинных методов лабораторного обследования не позволяет осуществлять эффективный контроль за специфической химиотерапией и устанавливать надежный критерий излеченности. Поэтому актуальна разработка новых лабораторных программ и создание дифференциально-диагностических тестов и алгоритмов для верификации природы патологии у больных в стадии регресса [12, 13, 14, 15, 27].

Ю.Н. Баранов (1978) разработал способ, основанный на изучении генетических особенностей человека. Сущность его состоит в определении групп крови системы АВО и особенностей пальцевой дерматоглифики [8].

Для определения группы риска возникновения рецидива лепры использовали сыворотку крови больных лепрой и определяли антитела к нативному и полусинтетическому антигенам *M. leprae*, при увеличении оптической плотности по сравнению с нормой в 2 и более раза определяли группу «риска» рецидива лепры [19, 20].

Q.X. Wu (2002) исследовал возможности прогнозирования раннего рецидива лепры с помощью сывороточного альбумина ND-O-BSA, с использованием метода иммуноферментного анализа. В результате исследования устанавливали соотношение уровня антител в зависимости от типа лепры, бактериоскопического индекса и рецидива лепры. Данный серологический тест применяли для возможности обнаружения рецидива среди пациентов, прошедших химиотерапию. Автор пришел к выводу, что риск рецидива среди пациентов с туберкулоидным типом лепры в 6,7 раз выше, чем у пациентов с лепроматозной лепрой. Кроме того, данный метод может быть использован как для выявления антител к *M. leprae* на раннем этапе, так и для прогнозирования рецидивов у пациентов, прошедших курс лечения комплексной терапией [36, 37, 38, 39, 40, 41].

Известно о способе прогнозирования рецидивов у больных лепрой, основанного на определении активности пероксидазы в митохондриях макрофагов, мембранах клеток и перимикобактериальной зоне. Авторы установили, что при наличии пероксидазо-активных митохондрий от 76,5 % и ниже от нормы и отсутствии активности пероксидазы на мембранах клеток прогнозируют рецидив [25, 26].

Исходя из вышеизложенного, актуальной задачей лепрологии является не только совершенствование комплексных методов диагностики, лечения и профилактики, но и предотвращение рецидивов лепрозного процесса, снижающих социальную адаптацию больных и значительно ухудшающих качество их жизни.

Список литературы

1. Абдиров, Ч. А. Руководство по борьбе с лепрой / Ч. А. Абдиров, А. А. Ющенко, Н. А. Вдовина. – Нукус : Каракалпакстан, 1987. – 170 с.
2. Абдиров, Ч. А. Рецидивы лепры в иммуногенетическом аспекте / Ч. А. Абдиров, И. И. Подоплелов, Т. Б. Ещанов, А. Д. Джуманадаров // Актуальные вопросы лепрологии : тезисы докладов к Всесоюзному совещанию (г. Астрахань, 27–28 сентября 1978 г.) / под ред. А. А. Ющенко. – Астрахань : НИИ по изучению лепры, 1978. – С. 39–41.
3. Абдиров, Ч. А. Иммунология лепры и перспективы ее развития / Ч. А. Абдиров, И. И. Подоплелов, Т. Б. Ещанов, А. Д. Джуманадаров // Материалы Каракалпакской республиканской научно-практической конференции лепрологов / под ред. Ч. А. Абдирова. – Нукус : Каракалпакстан, 1977 – С. 69–74.
4. Аламдаров, И. Н. Изменения нервной системы при лепре : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / И. Н. Аламдаров. – Астрахань, 1968. – 27 с.
5. Аламдаров, И. Н. Изменения периферической нервной системы при рецидивах больных лепрой / И. Н. Аламдаров, Н. К. Вербина // Актуальные вопросы лепрологии : тезисы докладов к Всесоюзному совещанию (г. Астрахань, 27–28 сентября 1978 г.) / под ред. А. А. Ющенко. – Астрахань : НИИ по изучению лепры, 1978. – С. 50–52.
6. Анохина, В. В. Рецидивы у больных лепрой / В. В. Анохина, Н. Г. Урляпова // Актуальные вопросы клинической и экспериментальной лепрологии : мат-лы Международной научно-практической конференции (г. Астрахань, 22–24 сентября 2011 г.) / ред. кол. : В. В. Дуйко и др. – Астрахань : Издательский дом «Астраханский университет», 2011. – С. 118–124.
7. Баранов, Ю. Н. Генетические маркеры и рецидивы у больных лепрой / Ю. Н. Баранов // Актуальные вопросы лепрологии : тезисы докладов к Всесоюзному совещанию (г. Астрахань, 27–28 сентября 1978 г.) / под ред. А. А. Ющенко. – Астрахань : НИИ по изучению лепры, 1978 – С. 41–42.
8. Баранов, Ю. Н. Распределение групп крови и пальцевых узоров в семьях больных лепрой / Ю. Н. Баранов, И. И. Подоплелов // Актуальные вопросы лепрологии / под ред. А. А. Ющенко. – Астрахань : НИИ по изучению лепры, 1984. – С. 94–97.
9. Богун, В. В. Рецидивы при лепре по материалам Ростовской области / В. В. Богун, К. К. Харабаджиков // Актуальные вопросы лепрологии : тезисы докладов к Всесоюзному совещанию (г. Астрахань, 27–28 сентября 1978 г.) / под ред. А. А. Ющенко. – Астрахань : НИИ по изучению лепры, 1978. – С. 35–37.
10. Вдовина, Н. А. К рецидивам лепры у пациентов диспансерного обслуживания / Н. А. Вдовина, К. Кобеков, Б. Н. Нажимов // Материалы международной научно-практической конференции, посвященной 70-летию Каракалпакского лепрозория (г. Нукус, 29–31 октября 2004 г.) / ред. кол. : М. Турымбетова и др. – Нукус : Билим, 2004. – С. 124–127.
11. Вишневецкий, Ф. Е. О роли системы мононуклеарных фагоцитов в развитии лепры / Ф. Е. Вишневецкий, М. Ю. Юшин // Сборник статей и тезисы докладов Пленума правления Всесоюзного научного медицинского общества дерматовенерологов (г. Душанбе, 26–27 ноября 1987 г.) / ред. кол. : В. Н. Беднова и др. – Душанбе, 1988. – С. 167–168.

12. Дегтярев, О. В. Иммуноэпидемиологический контроль в условиях sporadической заболеваемости лепрой / О. В. Дегтярев, М. Н. Дячина, Н. И. Рассказов // Актуальные вопросы дерматологии и венерологии : сборник научных трудов АГМА. – Астрахань : Изд-во АГМА, 1998. – Т. 10 (34). – С. 42–44.
13. Дегтярев, О. В. Иммуноэпидемиологический контроль в условиях sporadической заболеваемости лепрой / О. В. Дегтярев, М. Н. Дячина, Н. И. Рассказов, А. А. Ющенко // Труды Астраханской государственной медицинской академии. – Астрахань : Изд-во АГМА, 1999. – Т. 15 (39). – С. 249–255.
14. Дегтярев, О. В. Новые диагностические алгоритмы активности лепрозного процесса и мониторинг эффективности лечения больных лепрой в амбулаторных условиях : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / О. В. Дегтярев. – М., 2006. – 47 с.
15. Дегтярев, О. В. Прогнозирование рецидивов лепры / О. В. Дегтярев, М. Н. Дячина // Эпидемиология, клиника, диагностика, лечение и профилактика важнейших инфекционных болезней : мат-лы конференции / под ред. В. И. Покровского. – Тамбов; Астрахань, 1994. – С. 132–133.
16. Дегтярев, О. В. Некоторые вопросы иммуногенеза лепрозных реакций / О. В. Дегтярев, О. С. Рылова, В. В. Дуйко // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2010. – № 2. – С. 21–24.
17. Дуйко, В. В. Некоторые вопросы эпидемиологии и организации борьбы с лепрой на современном этапе / В. В. Дуйко // 2-й Всероссийский конгресс дерматовенерологов : тезисы научных работ (г. Санкт-Петербург, 25–28 сентября 2007 г.) / под ред. А. А. Кубановой. – СПб., 2007. – С. 9.
18. Дуйко, В. В. Уровень распространенности лепры в Нижнем Поволжье / В. В. Дуйко // IX Всероссийский съезд дерматовенерологов : тезисы докладов / под ред. А. А. Кубановой. – М., 2005. – Т. 1. – С. 79–79.
19. Дячина, М. Н. Серодиагностический контроль лепры / М. Н. Дячина // Проблемы туберкулеза. – 2003. – № 11. – С. 32–39.
20. Дячина, М. Н. Пат. № 2082979 Рос. Федерация, МПК G01N33/53 Способ определения группы риска рецидива лепры / М. Н. Дячина, О. В. Дегтярев; заявитель и патентообладатель Научно-исследовательский институт по изучению лепры МЗ РФ. – № 93015117/14; заявл. 23.03.1993; опубл. 27.06.1997. Бюл. № 18.
21. Евстратова, В. А. Анализ причин рецидивов у больных лепрой / В. А. Евстратова // Тезисы докладов совещания по вопросам профилактики, клиники, лечения и эпидемиологии лепры / отв. за вып. В. Ф. Шубин. – Астрахань : Волга, 1961. – С. 27–28.
22. Евстратова, В. А. Анализ рецидивов при лепре / В. А. Евстратова // Сборник научных работ Казахского лепрозория / под ред. В. К. Логинова. – Астрахань : Волга, 1961. – Вып. 1. – С. 176–181.
23. Киямов, Ф. А. К вопросу о причинах рецидивов лепры (предварительное сообщение) / Ф. А. Киямов, Т. К. Курбанов // Актуальные вопросы лепрологии : тезисы докладов к Всесоюзному совещанию (г. Астрахань, 27–28 сентября 1978 г.) / под ред. А. А. Ющенко. – Астрахань : НИИ по изучению лепры, 1978. – С. 31–32.
24. Кудеков, Р. М. Свойственные особенности эпидемиологии лепры / Р. М. Кудеков // Материалы международной научно-практической конференции, посвященной 70-летию Каракалпакского лепрозория (г. Нукус, 29–31 октября 2004 г.) / ред. кол. : М. Турымбетова и др. – Нукус : Билим, 2004. – С. 51–56.
25. Маслов, А. К. Пат. № 1636717 Рос. Федерация, МПК G01N1/28. Способ прогнозирования рецидива лепрозного процесса / А. К. Маслов, А. А. Ющенко; заявитель и патентообладатель Научно-исследовательский институт по изучению лепры МЗ РФ. – № 4394430; заявл. 16.03.1988; опубл. 23.03.1991. Бюл. № 11.
26. Маслов, А. К. Возможности прогнозирования эффективности терапии и риска возникновения рецидива лепры / А. К. Маслов, А. А. Ющенко // Вестник новых медицинских технологий. – 2009. – Т. XVI, № 2. – С. 223–225.
27. Меснянкина, О. А. Совершенствование диагностики осложнений лепрозного процесса : автореф. дис. ... канд. мед. наук / О. А. Меснянкина. – М., 2010. – 49 с.
28. Рыжова, Н. Я. Гипоксия при рецидивах и лекарственной устойчивости у больных лепрой и возможные пути ее устранения / Н. Я. Рыжова, В. А. Евстратова, В. К. Логинов, Т. А. Левина // Актуальные вопросы лепрологии : тезисы докладов к Всесоюзному совещанию (г. Астрахань, 27–28 сентября 1978 г.) / под ред. А. А. Ющенко. – Астрахань : НИИ по изучению лепры, 1978. – С. 65–70.
29. Сароянц, Л. В. Функциональная активность лимфоцитов у амбулаторных больных лепроматозной лепрой и рецидивы лепрозного процесса // Эпидемиология, микробиология и иммунология бактериальных и вирусных инфекций : тезисы докладов областной научной конференции молодых ученых (г. Ростов-на-Дону, 17–20 октября 1989 г.). – Ростов-н/Д., 1989. – С. 95–96.
30. Сароянц, Л. В. Иммуногенетические маркеры предрасположенности к лепре у русских жителей Астраханского региона / Л. В. Сароянц, М. Н. Болдырева, И. А. Гуськова, А. А. Ющенко, Л. П. Алексеев // Иммунология. – 2005. – № 5. – С. 263–267.
31. Сароянц, Л. В. Пат. № 2373529 Рос. Федерация, МПК G01N33/48 Способ прогнозирования риска возникновения рецидивов у больных лепрой / Л. В. Сароянц, В. З. Наумов; заявитель и патентообладатель Федеральное государственное учреждение «Научно-исследовательский институт по изучению лепры Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» (RU). – № 2008126359/15; заявл. 27.06.2008; опубл. 20.11.2009. Бюл. № 32.

32. Урляпова, Н. Г. Реактивные состояния, обострения и рецидивы при лепре : различия и сходство / Н. Г. Урляпова, В. В. Анохина // Актуальные вопросы клинической и экспериментальной лепрологии : мат-лы Международной научно-практической конференции (г. Астрахань, 22–24 сентября 2011 г.) / ред. кол. : В. В. Дуйко и др. – Астрахань : Издательский дом «Астраханский университет», 2011. – С. 17–23.
33. Ющенко, А. А. Некоторые данные о заболеваемости лепрой в Астраханской эндемической зоне / А. А. Ющенко, В. В. Дуйко // Материалы международной научно-практической конференции, посвященной 70-летию Каракалпакского лепрозория (г. Нукус, 29–31 октября 2004 г.) / ред. кол. : М. Турымбетова и др. – Нукус : Билим, 2004. – С. 23–25.
34. Ющенко, А. А. Заболеваемость лепрой в Астраханской эндемической зоне / А. А. Ющенко, В. В. Дуйко, Н. Г. Урляпова // Первый Российский конгресс дерматовенерологов : тезисы научных работ (г. Санкт-Петербург, 23–26 сентября 2003 г.) / под ред. А. А. Кубановой. – СПб., 2003. – Т. 1. – С. 265–265.
35. Ющенко, А. А. Анализ и прогноз эпидемиологической ситуации по лепре в России (по материалам 1951–2000 гг.) : аналитический обзор / А. А. Ющенко, Н. Г. Урляпова, В. В. Дуйко. – Астрахань, 2002. – 43 с.
36. Bühner-Sékula, S. Dipstick assay to identify leprosy patients who have an increased risk of relapse / S. Bühner-Sékula, M. G. Cunha, N.T. Foss, L. Oskam, W. R. Faber, P. R. Klatser // Trop. Med. Int. Health. – 2001. – Vol. 6, № 4. – P. 317–323.
37. Douglas, J. T. Evaluation of inexpensive blocking agents for ELISA in detection of antibody in leprosy / J. T. Douglas, Q. X. Wu, G. P. Agustin, M. G. Madarang // Lepr. Rev. – 1988. – Vol. 59, № 1. – P. 37–43.
38. Douglas, J. T. Development of an ELISA for detection of antibody in leprosy / J. T. Douglas, S. O. Naka, J. W. Lee // Int. J. Lepr. Other Mycobact. Dis. – 1984. – Vol. 52, № 1. – P. 19–25.
39. Sengupta, U. Immunological aspects of relapse in leprosy / U. Sengupta // Indian J. Lepr. – 1995. – Vol. 67, № 1. – P. 81–83.
40. Wu, Q. X. Serological activity of natural disaccharide octyl bovine serum albumin (ND-O-BSA) in sera from patients with leprosy, tuberculosis and normal controls / Q. X. Wu, G. Y. Ye, X. Y. Li // Int. J. Lepr. – 1988. – Vol. 56, № 1. – P. 50–55.
41. Wu, Q. X. A study on a possibility of predicting early relapse in leprosy using a ND-O-BSA based ELISA / Q. Wu, Y. Yin, L. Zhang, X. Chen, Y. Yu, Z. Li, H. Yu, C. Lu, S. Feng, X. Li, W. Huo, G. Ye // Int. J. Lepr. Other Mycobact. Dis. – 2002. – Vol. 70, № 1. – P. 1–8.

References

1. Abdirov Ch. A., Yushchenko A. A., Vdovina N. A. Rukovodstvo po bor'be s leproy [Guide to Leprosy]. Нукус, Каракалпакстан, 1987, 170 p.
2. Abdirov Ch. A., Podoplelov I. I., Eshchanov T. B., Dzhumanadarov A. D. Retsidivy leproy v immunogeneticheskom aspekte [Leprosy relapses in an immunogenetic aspect]. Aktual'nye voprosy leprologii: tezisы dokladov k Vsesoyuznomu soveshchaniyu 27–28 sentyabrya 1978 goda [Topical issues of leprology: theses to the all-union meeting, September 27–28, 1978], Astrakhan, 1978, pp. 39–41.
3. Abdirov Ch. A., Podoplelov I. I., Eshchanov T. B., Dzhumanadarov A. D. Immunologiya leproy i perspektivy ee razvitiya [Immunology of leprosy and prospects of its development]. Materialy Karakalpakskoy respublikanskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii leprologov [Materials of Karakalpakstan republic scientific and practical conference of leprologists]. Нукус, 1977, pp. 69–74.
4. Alamdarov I. N. Izmeneniya nervnoy sistemy pri lepre. Avtoreferat dissertatsii doktora meditsinskikh nauk. [Changes in the nervous system in leprosy. Abstract of thesis of Doctor of Medical Sciences]. Astrakhan, 1968. 27 p.
5. Alamdarov I. N., Verbina N. K. Izmeneniya perifericheskoy nervnoy sistemy pri retsidivakh bol'nykh leproy [Changes in the peripheral nervous system in leprosy patients at relapses]. Aktual'nye voprosy leprologii: tezisы dokladov k Vsesoyuznomu soveshchaniyu 27–28 sentyabrya 1978 g. [Topical issues of leprology: theses to the All-union meeting on September 27–28, 1978]. Astrakhan, 1978, pp. 50–52.
6. Anokhina V. V., Urlyapova N. G. Retsidivy u bol'nykh leproy [Relapses in patients with leprosy]. Aktual'nye voprosy klinicheskoy i eksperimental'noy leprologii: materialy Mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii 22–24 sentyabrya 2011g. [Topical issues of clinical and experimental leprology: Proceedings of the International scientific and practical conference on September 22–24, 2011]. Astrakhan, 2011, pp. 118–124.
7. Baranov Yu. N. Geneticheskie markery i retsidivy u bol'nykh leproy [Genetic markers and relapses in patients with leprosy]. Aktual'nye voprosy leprologii: tezisы dokladov k Vsesoyuznomu soveshchaniyu 27–28 sentyabrya 1978 g. [Topical issues of leprology: theses to the all-union meeting, September 27–28, 1978]. Astrakhan, 1978, pp. 48–50.
8. Baranov Yu. N., Podoplelov I. I., Baranov Yu. N. Raspredelenie grupp krovi i pal'tsevykh uzorov v sem'yakh bol'nykh leproy [Distribution of blood groups and finger patterns in the families of leprosy patients]. Aktual'nye voprosy leprologii [Topical issues of leprology]. Astrakhan, Research Institute for the Study of Leprosy 1984, pp. 94–97.
9. Bogun V. V., Kharabadzhaev K. K. Retsidivy pri lepre po materialam Rostovskoy oblasti [Relapse in leprosy on the materials of the Rostov region]. Aktual'nye voprosy leprologii: tezisы dokladov k Vsesoyuznomu soveshchaniyu 27–28 sentyabrya 1978 g. [Topical issues of leprology: theses to the all-union meeting, September 27–28, 1978]. Astrakhan, 1978, pp. 35–37.

10. Vdovina N. A., Kobekov V. K., Nazhimov B. N. K retsidivam leproy u patsientov dispansernogo obsluzhivaniya [To relapses of leprosy in patients of the dispensary]. Materialy mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii, posvyashchenoy 70-letiyu Karakalpakskogo leprozoriya [Materials of scientific-practical conference devoted to the 70-th anniversary of Karakalpak leprosarium]. Nukus, 2004. pp. 124–127.
11. Vishnevetskiy F. E., Yushin M. Yu. O roli sistemy mononuklearnykh fagotsitov v razvitiy leproy [On the role of the mononuclear phagocyte system in the development of leprosy]. Sbornik statey i tezisy dokladov Plenuma pravleniya Vsesoyuznogo nauchnogo meditsinskogo obshchestva dermatovenerologov (26–27 noyabrya 1987 g., Dushanbe) [Collection of articles and theses of the Plenum of the board of the All-union Scientific Medical Society of Dermatovenerologists (November 26–27, 1987, Dushanbe)]. Dushanbe, 1988, pp. 167–168.
12. Degtyarev O. V., Dyachina M. N., Rasskazov N. I. Immunoepidemiologicheskii kontrol' v usloviyakh sporadicheskoy zaboлеваemosti leproy [Immuno epidemiological control under the conditions of a sporadic incidence of leprosy]. Aktual'nye voprosy dermatologii i venerologii [Actual questions of Dermatology and Venerology]. Sbornik nauchnykh trudov Astrakhanskoy gosudarstvennoy meditsinskoy akademii [Collection of scientific works of the Astrakhan state medical academy], 1998, T. 10 (34), pp. 42–44.
13. Degtyarev O. V., Dyachina M. N., Rasskazov N. I., Yushchenko A. A. Immunoepidemiologicheskii kontrol' v usloviyakh sporadicheskoy zaboлеваemosti leproy [Immuno epidemiological control under the conditions of a sporadic incidence of leprosy]. Sbornik nauchnykh trudov Astrakhanskoy gosudarstvennoy meditsinskoy akademii [Collection of scientific works of the Astrakhan state medical academy], 1999, T. 15 (39), pp. 249–255.
14. Degtyarev O. V. Novye diagnosticheskie algoritmy aktivnosti leproznoy protsessy i monitoring effektivnosti lecheniya bol'nykh leproy v ambulatornykh usloviyakh. Avtoreferat dissertatsii doktora meditsinskikh nauk [New diagnostic algorithms of lepra process activity and monitoring of the effectiveness of treatment of ambulatory lepra patients. Abstract of thesis of Doctor of Medical Sciences]. Moscow, 2006, 47 p.
15. Degtyarev O. V., Dyachina M. N. Prognozirovaniye retsidivov leproy [Predicting relapse of leprosy]. Materialy konferentsii [Materials of the conference]. Tambov-Astrakhan, 1994, pp. 132–133.
16. Degtyarev O. V., Rylova O. S., Duyko V. V. Nekotorye voprosy immunogeneza leproznykh reaktsiy [Some aspects of the immunogenesis of lepra reactions]. Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney [Russian Journal of Skin and Venereal Diseases]. 2010, no. 2, pp. 21–24.
17. Duyko V. V. Nekotorye voprosy epidemiologii i organizatsii bor'by s leproy na sovremennom etape [Some issues on epidemiology and organization of leprosy control at the modern stage]. Vtoroy Vserossiyskiy kongress dermatovenerologov (25–28 sentyabrya 2007 g.): tezisy nauchnykh rabot [The 2nd All-Russian Congress of Dermatovenerologists (September 25–28, 2007): abstracts of scientific papers]. Saint Petersburg, 2007, pp. 9.
18. Duyko V. V. Uroven' rasprostranennosti leproy v Nizhnem Povolzh'e [The incidence of leprosy in the Lower Volga Region]. IX Vserossiyskiy s'ezd dermatovenerologov: tezisy dokladov [IX Russian Congress of dermatovenerologists: abstracts]. Moscow, 2005, T.1, pp. 79–79.
19. Dyachina M. N. Serodiagnosticheskiy kontrol' leproy [Serodiagnostic control of leprosy]. Problemy tuberkuleza. [Problems of tuberculosis]. 2003, no. 11, pp. 32–39.
20. Dyachina M. N., Degtyarev O. V. Sposob opredeleniya gruppy riska retsidiva leproy [A method of determining the risk of recurrence of leprosy]. Patent RF, no. 2082979, 1997.
21. Evstratova V. A. Analiz prichin retsidivov u bol'nykh leproy [Analysis of the causes of relapse in patients with leprosy]. Tezisy dokladov soveshchaniya po voprosam profilaktiki, kliniki, lecheniya i epidemiologii leproy [Abstracts of the meeting on the prevention, clinical manifestations, treatment and epidemiology of leprosy]. Astrakhan, 1961, pp. 27–28.
22. Evstratova V. A. Analiz retsidivov pri lepre [Analysis of relapse in leprosy]. Sbornik nauchnykh rabot Kazakhskogo leprozoriya [Collection of scientific works of the Kazakh leprosarium]. Astrakhan, 1961, no. 1, pp. 176–181.
23. Kiyamov F. A., Kurbanov T. K. K voprosu o prichinakh retsidivov leproy (predvaritel'noe soobshchenie) [To the question of the causes of leprosy relapse (Preliminary Report)]. Aktual'nye voprosy leprologii: Tezisy k vsesoyuznomu soveshchaniyu 27–28 sentyabrya 1978 [Topical issues of leprology: theses to the All-union meeting on September 27–28, 1978]. Astrakhan, 1978, pp. 31–32.
24. Kudakov R. M. Svoystvennye osobennosti epidemiologii leproy [Peculiar features of the epidemiology of leprosy]. Materialy mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii, posvyashchenoy 70-letiyu Karakalpakskogo leprozoriya [Materials of the international scientific-practical conference devoted to the 70-th anniversary of Karakalpak leprosarium]. Nukus, 2004, pp. 51–56.
25. Maslov A. K., Yushchenko A. A. Sposob prognozirovaniya retsidiva leproznoy protsessy [A method of predicting of recurrence of leprosy]. Patent RF, no. 1636717, 1991.
26. Maslov A. K., Yushchenko A. A. Vozmozhnosti prognozirovaniya effektivnosti terapii i riska vozniknoveniya retsidiva leproy [Criteria of predictability of therapy efficiency and risk of lepra relapse]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy [Journal of New Medical Technologies]. 2009, vol. XVI, no. 2, pp. 223–225.
27. Mesnyankina O. A. Sovershenstvovaniye diagnostiki oslozhneniy leproznoy protsessy. Avtoreferat dissertatsii kandidata meditsinskikh nauk [Improving the diagnosis of complications of leprosy. Abstract of thesis of Candidate of Medical Sciences]. Moscow, 2010, 49 p.

28. Ryzhova N. Ya., Evstratova V. A., Loginov V. K., Levina T. A. Gipoksiya pri retsidivakh i lekarstvennoy ustoychivosti u bol'nykh leproy i vozmozhnye puti ee ustraneniya [Hypoxia in relapse and drug resistance in patients with leprosy and possible ways of its elimination]. Aktual'nye voprosy leprologii: tezisy k vsesoyuznomu soveshchaniyu 27–28 sentyabrya 1978 [Topical issues of leprology: theses to the All-union meeting on the 27–28 September, 1978]. Astrakhan, 1978, pp. 65–70.
29. Saroyants L. V. Funktsional'naya aktivnost' limfotsitov u ambulatornykh bol'nykh lepromatoznoy leproy i retsidivy leproznogo protsesssa [The functional activity of lymphocytes in outpatients with lepromatous leprosy and relapses of the leprosy process]. Epidemiologiya, mikrobiologiya i immunologiya bakterial'nykh i virusnykh infektsiy: tezisy dokladov oblastnoy nauchnoy konferentsii molodykh uchenykh 17–20 oktyabrya 1989 g [Epidemiology, Microbiology and Immunology of bacterial and viral infections: abstracts of the Regional scientific conference of young scientists on October 17–20, 1989]. Rostov-on-Don, 1989, pp. 95–96.
30. Saroyants L. V., Boldyreva M. N., Gus'kova I. A., Yushchenko A. A., Alekseev A. P. Immunogeneticheskie markery predraspolozhennosti k lepre u russkikh zhiteley Astrakhanskogo regiona [Immunogenetic markers of predisposition to leprosy among Russian citizens in Astrakhan Region]. Immunologiya [Immunology], 2005, no. 5, pp. 263–267.
31. Saroyants L. V., Naumov V. V. Sposob prognozirovaniya riska vozniknoveniya retsidivov u bol'nykh leproy [A method for predicting the risk of recurrence in patients with leprosy]. Patent RF, no. 2373529, 2009.
32. Urlepova N. G., Anokhina V. V. Reaktivnye sostoyaniya, obostreniya i retsidivy pri lepre: razlichiya i skhodstvo [Reactive states, exacerbation and relapse in leprosy: differences and similarities]. Aktual'nye voprosy klinicheskoy i eksperimental'noy leprologii: materialy Mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii 22–24 sentyabrya 2011 g. [Topical issues of clinical and experimental leprology: proceedings of the International scientific and practical conference on the 22–24 September, 2011]. Astrakhan, 2011, pp. 17–23.
33. Yushchenko A. A., Duyko V. V. Nekotorye dannye o zabolevaemosti leproy v Astrakhanskoy endemicheskoy zone [Some data on the incidence of leprosy in Astrakhan endemic area]. Materialy mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii, posvyashchennoy 70-letiyu Karakalpakskogo leprozoriya [Materials of the International scientific-practical conference devoted to the 70-th anniversary of Karakalpak leprosarium]. Nukus, 2004, pp. 23–25.
34. Yushchenko A. A., Duyko V. V., Urlyapova N. G. Zabolevaemost' leproy v Astrakhanskoy endemicheskoy zone [The incidence of leprosy in Astrakhan endemic area]. Pervyy Rossiyskiy kongress dermatovenerologov: tezisy nauchnykh rabot (Sankt-Peterburg, 23–26 sentyabrya 2003 g.) [First Russian Congress of dermatovenerologists: abstracts of scientific papers (Saint Petersburg, September 23–26, 2003)]. Saint Petersburg, 2003, vol. 1, pp. 265–265.
35. Yushchenko A. A., Urlyapova N. G., Duyko V. V. Analiz i prognoz epidemiologicheskoy situatsii po lepre v Rossii (po materialam 1951 – 2000gg). Analiticheskiy obzor. [Analysis and prognosis of epidemiologic situation of leprosy in Russia (based on the materials of 1951–2000). Analytical review]. Astrakhan, 2002, 43 p.
36. Bühner-Sékula S., Cunha M. G., Foss N. T., Oskam L., Faber W. R., Klatser P. R. Dipstick assay to identify leprosy patients who have an increased risk of relapse. Trop. Med. Int. Health, 2001, vol. 6, no. 4, pp. 317–323.
37. Douglas J. T., Wu Q. X., Agustin G. P., Madarang M. G. Evaluation of inexpensive blocking agents for ELISA in detection of antibody in leprosy. Lepr. Rev., 1988, vol. 59, no. 1, pp. 37–43.
38. Douglas J. T., Naka S. O., Lee J. W. Development of an ELISA for detection of antibody in leprosy. Int. J. Lepr. Other Mycobact Dis., 1984, vol. 52, no. 1, pp. 19–25.
39. Sengupta U. Immunological aspects of relapse in leprosy. Indian J. Lepr., 1995, vol. 67, no. 1, pp. 81–83.
40. Wu Q. X., Ye G. Y., Li X. Y. Serological activity of natural disaccharide octyl bovine serum albumin (ND-O-BSA) in sera from patients with leprosy, tuberculosis and normal controls. Int. J. Lepr., 1988, vol. 56, no.1, pp. 50–55.
41. Wu Q. X., Yin Y., Zhang L., Chen X., Yu Y., Li Z., Yu H., Lu C., Feng S., Li X., Huo W., Ye G. A study on a possibility of predicting early relapse in leprosy using a ND-O-BSA based ELISA. Int. J. Lepr. Other Mycobact. Dis., 2002, vol. 70, no. 1, pp. 1–8.

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ВНУТРИУТРОБНОГО СОСТОЯНИЯ ПЛОДА

Мочалова Марина Николаевна, кандидат медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии лечебного и стоматологического факультетов, ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 672090, г. Чита, ул. Горького, д. 39А, тел.: 8-924-360-28-90, e-mail: manimo@me.com.

Пономарева Юлия Николаевна, кандидат медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии, ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Россия, 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1, тел.: 8-915-001-30-31, e-mail: Juliyapon@mail.ru.

Мудров Виктор Андреевич, ассистент кафедры акушерства и гинекологии лечебного и стоматологического факультетов, ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия», Минздрава России, Россия, 672090, г. Чита, ул. Горького, д. 39А, тел.: 8-914-480-22-98, e-mail: mudrov_viktor@mail.ru.

Чацкис Елена Михайловна, заведующая отделением ультразвуковой диагностики, НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Чита-2 ОАО «РЖД», Россия, 672010, г. Чита, ул. Ленина, д. 4, тел.: 8-924-384-18-95, e-mail: len130922@yandex.ru.

Ахметова Елена Сергеевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии лечебного и стоматологического факультетов, ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 672090, г. Чита, ул. Горького, д. 39А, тел.: 8-914-522-89-30, e-mail: akhmetlena@yandex.ru.

Казанцева Елена Викторовна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии лечебного и стоматологического факультетов, ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 672090, г. Чита, ул. Горького, д. 39А, тел.: 8-914-463-45-94, e-mail: kaf.gynecology.chgma@mail.ru.

Сегодня не существует ни одного абсолютно достоверного метода диагностики внутриутробного состояния плода во время беременности и в родах. Однако комплексный и рациональный подход порой подсказывает акушеру единственно правильный метод оптимального родоразрешения. Поэтому оценка состояния плода должна быть многофакторной, то есть включать в себя рассмотрение всех параметров деятельности плода. Односторонний подход, при котором обращают внимание на одну из характеристик без учета остальных, чреват необоснованной гипердиагностикой состояния плода. Для осуществления принципа многофакторности представляется важным последовательное рассмотрение всех значимых факторов.

Ключевые слова: состояние плода, гипоксия плода, кардиотокография, ультразвуковая доплерография, ультразвуковое исследование.

MODERN METHODS OF DIAGNOSTICS OF INTRAUTERINE FETAL CONDITION

Mochalova Marina Nikolaevna, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of Department, Chita State Medical Academy, 39A Gorky St, Chita, 672090, Russia, tel: 8-924-360-28-90, e-mail: manimo@me.com.

Ponomareva Yuliya Nikolaevna, Dr. Sci. (Med.), Professor of Department, Moscow State Medical Dental University named after A. I. Evdokimov, 20, building 1 Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia, tel: 8-915-001-30-31, e-mail: Juliyapon@mail.ru.

Mudrov Viktor Andreevich, Assistant, Chita State Medical Academy, 39A Gorky St., Chita, 672090, Russia, tel: 8-914-480-22-98, e-mail: mudrov_viktor@mail.ru.

Chatskis Elena Mikhaylovna, Head of Department, Road clinical hospital at the station Chita-2 of the OJSC "Russian Railways", 4 Lenin St., Chita, 672010, Russia, tel: 8-924-384-18-95, e-mail: len130922@yandex.ru.

Akhmetova Elena Sergeevna, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Chita State Medical Academy, 39A Gorky St, Chita, 672090, Russia, tel: 8-914-522-89-30, e-mail: akhmetlena@yandex.ru.

Currently there is no absolutely reliable method of diagnosing fetal condition during pregnancy and childbirth. However, an integrated and rational approach sometimes suggests the obstetrician the only correct method of optimal delivery. Assessment of the status of a fetus should be multifactorial, include consideration of all the parameters of fetal activity. A one-sided approach, which draws attention to one of the characteristics without considering the others, can lead to unreasonable overdiagnosis of a fetus condition. Consecutive consideration of all significant factors is important for implementation of the principle of comprehensiveness.

Key words: fetal condition, fetal hypoxia, cardiotocography, Doppler ultrasound, ultrasound examination.

Современные методы диагностики внутриутробного состояния плода представляют собой комплекс исследований, позволяющих проводить динамическое наблюдение за состоянием плода с самых ранних этапов его развития. Методы диагностики состояния плода обладают различными степенями надежности, что ограничивает возможность их изолированного использования. Однако комплексный и рациональный подход в оценке состояния плода позволяет определить и предупредить развитие критических ситуаций, требующих немедленного медицинского вмешательства.

Основными показателями функционального состояния плода являются реактивность его сердечно-сосудистой системы и двигательная активность. Распознавание ранних изменений этих показателей имеет не только диагностическое значение, но и является важным критерием, позволяющим своевременно применить необходимые меры профилактики, а также выбор срока родоразрешения [24].

В настоящее время с целью определения реактивности сердечной деятельности плода широко используется кардиотокография (КТГ), основанная на принципе Допплера. Современные кардиомониторы позволяют регистрировать изменения интервалов между отдельными циклами сердечной деятельности плода. Кроме того, приборы оснащены датчиками, позволяющими регистрировать сократительную деятельность матки и движения плода в режиме реального времени. Различают прямую и непрямую кардиотокографию [23]. В III триместре беременности используют только непрямую кардиотокографию, она же наиболее распространена в родах. Наружный кардиографический датчик фиксируется на передней брюшной стенке в области наилучшей слышимости сердечных тонов плода, а наружный тензометрический датчик для записи сократительной деятельности матки – в области ее дна [15]. Для оценки реактивности сердечной деятельности плода, которая косвенно свидетельствует о его состоянии, изучают базальный ритм, варибельность частоты сердечных сокращений (ЧСС) – частоту и амплитуду осцилляций, амплитудное изменение ЧСС (акцелерации и децелерации) [5]. Для унификации и упрощения трактовки данных КТГ (W. Fischer, 1973) предложена балльная оценка (табл. 1) [25].

Таблица 1

Оценка сердечной деятельности плода в III триместре беременности

Показатели	Оценка в баллах		
	0	1	2
Базальный ритм (уд./мин)	< 100 > 180	100–120 160–180	120–160
Варибельность амплитуды осцилляций (уд./мин)	< 5	5–9	10–25
Частота осцилляций в минуту	< 3	3–6	> 6
Акцелерации	0	Периодические или спорадические (1–4)	Спорадические (> 5)
Децелерации	Повторяющиеся поздние или выраженные варибельные	Варибельные или единичные поздние	Отсутствуют или ранние

Оценка 8–10 баллов свидетельствует об удовлетворительной реактивности сердечной деятельности плода, 7 баллов – о начальных признаках нарушения реактивности сердечно-сосудистой системы плода, 5–6 баллов – умеренно выраженные признаки нарушения реактивности сердечно-сосудистой системы плода, 4 балла и менее – выраженные признаки нарушения реактивности сердечно-сосудистой системы плода.

При интерпретации данных КТГ и оценке их взаимосвязи с состоянием плода и новорожденно-

го следует исходить из того, что полученная запись отражает, прежде всего, реактивность автономной нервной системы плода, состояние его миокардиального рефлекса и других компенсаторно-приспособительных механизмов на момент исследования в зависимости от наличия и степени выраженности плацентарной недостаточности (ПН) [4, 12].

Изменения сердечной деятельности плода только косвенно свидетельствуют о характере патологических процессов, происходящих в фетоплацентарном комплексе и о степени сохранности компенсаторно-приспособительных механизмов [7].

Ответная реакция сердечно-сосудистой системы плода возникает, прежде всего, из-за наличия и степени выраженности гипоксемии. В ряде случаев возможно также относительно кратковременное нарушение кровотока в сосудах пуповины, например, вследствие их прижатия предлежащей частью. В качестве компенсаторной реакции у плода снижается потребляемость кислорода тканями, повышается устойчивость к гипоксии при гипоксемии [33].

В то же время при различных патологических состояниях возможно снижение способности тканей к утилизации кислорода при нормальном его содержании в крови, что может не вызвать соответствующей реакции сердечно-сосудистой системы плода [31].

Следует помнить, что КТГ является всего лишь дополнительным инструментальным методом диагностики, а информация, получаемая в результате исследования, отражает лишь часть сложных патофизиологических изменений, происходящих в системе «мать-плацента-плод» [19]. Результат анализа каждой конкретной записи КТГ свидетельствует только о степени нарушения реактивности сердечно-сосудистой системы плода на момент исследования и косвенно указывает на наличие гипоксемии на фоне той или иной степени выраженности ПН [33]. Поэтому полученную при исследовании информацию сопоставляют с клиническими данными и результатами других исследований [14].

Кроме анализа сердечной деятельности плода в покое, с помощью кардиотокографии можно оценивать реактивность плода в III триместре беременности по изменению его сердечной деятельности в ответ на спонтанные шевеления, то есть с помощью нестрессового теста (НСТ) [2], с которого целесообразно начинать исследование. Его сущность заключается в изучении реакции сердечно-сосудистой системы плода в ответ на движения. Так, тест рассматривается как реактивный, если в течение 20 мин наблюдается как минимум 2 учащения сердцебиения плода на 15 ударов в минуту и более и продолжительностью не менее 15 с, связанных с движениями плода. И тест является ареактивным, если в течение 40 минут наблюдается менее 2 учащений сердцебиения плода менее чем на 15 ударов в минуту и продолжительностью менее 15 с, связанных с движениями плода [10].

В.Н. Демидовым (1983) разработан критерий показателя страдания плода (ПСП) [7, 11]. Алгоритм анализа встроен в анализаторы МАК-1, МАК-1а (УНИКОС, Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, производится по лицензии). Заявленная точность анализа составляет 89 % [15]. Оценка ПСП заключается в следующем:

- менее 1 – нормальное состояние плода;
- 1,01–2,0 – начальные признаки внутриутробного страдания плода;
- 2,01–3,0 – выраженные нарушения состояния плода;
- более 3 – критическое состояние плода.

Существуют модификации метода (поправка на сон, НСТ). Из недостатков метода следует отметить необходимость обучения оператора и стандартизацию исследований.

Отдельного внимания заслуживают современные дистанционные технологии антенатального мониторинга, основанные на анализе сигналов сердцебиения плода. Традиционно используются методы ультразвукового (УЗ) зондирования для получения и интерпретации продолжительных записей частоты сердечных сокращений плода (ЧССП) или последовательностей его сердечных интервалов. Для домашнего мониторинга используются упрощенные версии стационарных кардиотокографов – дорогих и сложных анализаторов. «Облегченные» мониторы остаются избыточными, сохраняя для амбулаторных применений ряд функций своих прототипов, и делают домашний мониторинг весьма затратным.

С другой стороны, производимые в массовом масштабе простые и дешевые ультразвуковые зонды, предназначенные для измерения ЧССП во внебольничных условиях, абсолютно безопасны для матери и плода, известны под общим названием «фетальные доплеры». Они послужили основой для инновационной технологии дистанционного мониторинга, представляющей собой лучшую альтернативу традиционному подходу [28]. Новый подход предполагает использование интеллектуальных сетевых мониторов (веб-мониторов) [29] с ручными или носимыми датчиками и с облачными

сервисами. Здесь мониторинг не ограничивается наблюдением за ЧССП, начинающимся обычно с конца второго триместра беременности, когда многие тяжелые состояния плода уже необратимы. Мониторинг гемодинамических показателей внутрисердечного кровотока плода [1] по доплерографическим сигналам того же зонда с помощью компьютерного интеллекта способен обеспечить предсказание осложнений беременности еще в стадии их зарождения – с начала второго триместра.

Возможность ранней диагностики и применение компьютерного интеллекта – это конкурентные преимущества новой технологии [31], так как в этом случае совмещены как медицинская, так и экономическая эффективность, являющаяся основой для планирования телемедицинского сервиса и разработки системы, поддерживающей технологию.

Фетальный доплер зондирует сердце плода ультразвуком низкой интенсивности 5 мВт/см^2 с фиксированной частотой из диапазона 1–3 МГц, воспринимает совокупное уже некогерентное эхо от колеблющихся тканей сердца и его импульсных кровотоков и формирует доплерографический сигнал в области звуковых частот. Этот сигнал несет в себе информацию о сердечном ритме, выражаемом обычно ЧССП, а также сведения о внутрисердечной гемодинамике плода. После обучения беременная женщина, манипулируя зондом, находит и отслеживает доплерографический сигнал, который записывается на смартфон или планшет как обыкновенный звуковой файл [30]. Благодаря ясности цели и звуковой обратной связи беременные легко осваивают методику с помощью дружественного интерфейса мобильного устройства, самостоятельно с нужной регулярностью (чаще всего ежедневно) в течение периода всего мониторинга (1–4 мес.) делают записи длительностью 10–30 мин и передают их в телемедицинский сервис. В системе мониторинга отчет о наблюдении выдается в форме диаграммы трех процессов: ЧССП, апостериорной энтропии ЧССП и кратковременной вариабельности сердечного ритма (STV) по Рэдману [8]. События шевелений плода, ощущаемых беременной, синхронно отмечаются на всех трех диаграммах. В качестве основного критерия оценки состояния плода используется средний за время сеанса записи минутный показатель STV. Протокол наблюдения в виде тройной диаграммы с одним числовым критерием, несколькими сопутствующими параметрами без второстепенных деталей и с данными самонаблюдения беременной лаконично выражает состояние плода и обеспечивает врачу-наблюдателю надежную базу для аргументированного принятия решения.

Ультразвуковое исследование является наиболее распространенным методом функциональной оценки состояния маточно-плодово-плацентарного комплекса в III триместре беременности [11, 18].

Данный метод исследования позволяет диагностировать задержку роста плода (ЗРП) и пороки развития с поздней манифестацией, а также оценить функциональное состояние плода (двигательную и дыхательную активность, доплерометрию кровотока в системе «мать-плацента-плод») и определить количество околоплодных вод [6].

При изучении роста и развития плода в III триместре беременности проводят УЗ-фетометрию (измерение размеров плода). Обязательный объем фетометрии включает в себя измерение бипариетального размера и окружности головки, диаметров или окружности живота, а также длины бедренной кости (длину трубчатых костей измеряют с обеих сторон). На основании указанных параметров возможно определение предполагаемой массы плода [12].

Благодаря УЗИ возможно диагностировать большинство аномалий развития плода. При проведении эхографии во II и III триместре исследуют структуры головного мозга, скелет, лицевой череп, внутренние органы плода: сердце, легкие, печень, желудок, кишечник, почки и надпочечники, мочевой пузырь [22]. Для детальной оценки анатомии плода дополнительно используют трехмерную эхографию, позволяющую получить объемное изображение изучаемой структуры [3].

С помощью УЗИ можно детально изучить плаценту и получить необходимую информацию о ее толщине, локализации, структуре. Важный показатель состояния плаценты – ее толщина. Для толщины плаценты характерна типичная кривая роста по мере развития беременности. К 36–37 неделе рост плаценты прекращается. В дальнейшем при физиологическом течении беременности ее толщина уменьшается или остается на том же уровне, составляя 3,3–3,6 см [20]. Окончательное заключение о расположении плаценты следует делать в конце беременности в силу ее «миграции». Ультразвуковые признаки изменений в плаценте в разные сроки беременности определяют по степени ее зрелости по P. Grannum (табл. 2) [27].

Ультразвуковые признаки степени зрелости плаценты

Степень зрелости плаценты	Хориальная мембрана	Паренхима	Базальный слой
0	Прямая, гладкая	Гомогенная	Не идентифицируется
I	Слегка волнистая	Небольшое количество эхогенных зон	Не идентифицируется
II	С углублениями	Линейные эхогенные уплотнения	Линейное расположение небольших эхогенных зон (базальный пунктир)
III	С углублениями, достигающими базального слоя	Округлые уплотнения с разрежениями в центре	Большие и отчасти слившиеся эхогенные зоны, дающие акустическую тень

Изменения структуры плаценты могут быть представлены в виде кист, которые визуализируются как эхонегативные образования различной формы и величины.

Другим высокоинформативным неинвазивным методом является доплерометрическое исследование кровотока в системе «мать-плацента-плод» [11]. При анализе кривых скорости кровотока основное значение имеет не абсолютная ее величина, а соотношение между скоростью кровотока в различные фазы сердечного цикла. Наиболее часто высчитывают отношение скорости кровотока в систоле к скорости в диастоле, пульсационный индекс и индекс резистентности. Для каждого сосуда существуют характерные кривые скорости кровотока. Отношение скорости кровотока в систолу к скорости в диастоле в артерии пуповины считается ненормальным, если оно превышает 95 перцентиль гестационного срока, а также при отсутствии или обратном диастолическом кровотоке. Высокая резистентность в артерии пуповины обусловлена плохой васкуляризацией плацентарных ворсин [13].

Для объективной оценки кровообращения в системе «мать-плацента-плод» используют классификацию нарушений маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока (А.Н. Стрижаков и соавторы, 1989) [17]:

I степень: А – нарушение маточно-плацентарного кровотока (маточные артерии) при сохранении плодово-плацентарного кровотока (артерия пуповины); Б – нарушение плодово-плацентарного кровотока при сохраненном маточно-плацентарном.

II степень: нарушение маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока, не достигающее критических значений (сохранен диастолический кровоток).

III степень: критическое нарушение плодово-плацентарного кровотока («нулевой» или ретроградный диастолический кровоток при сохраненном или нарушенном маточно-плацентарном).

Изменения кровотока в аорте плода сопровождаются снижением диастолического компонента. Наиболее неблагоприятным является «нулевой» или ретроградный кровоток. В средней мозговой артерии изменения кровотока сопровождаются, наоборот, увеличением диастолического компонента, что служит проявлением гиперперфузии головного мозга и свидетельствует о компенсаторной централизации плодового кровообращения при гипоксии [2].

Нормативные значения кровотока широко используются в клинической практике с целью оценки функционального состояния системы «мать-плацента-плод» (табл. 3). При нормальной течения беременности происходит постепенное снижение показателей периферического сосудистого сопротивления, выражающееся уменьшением индексов кровотока [13].

Таблица 3

Показатели доплерометрии кровотока в аорте плода, артерии пуповины и маточной артерии в III триместре беременности

Сосуды	Величина систоло-диастолического отношения в зависимости от срока беременности			
	27–29 нед.	30–32 нед.	33–35 нед.	36–41 нед.
Аорта	5,69 ± 0,7	5,41 ± 0,53	5,24 ± 0,66	4,94 ± 0,44
Артерия пуповины	3,19 ± 0,4	2,88 ± 0,46	2,52 ± 0,31	2,14 ± 0,24
Маточная артерия	1,85 ± 0,34	1,78 ± 0,3	1,69 ± 0,3	1,66 ± 0,24

Перинатальная смертность при обратном кровотоке составляет 33 %, при отсутствии кровотока – около 10 % [33].

Весьма важным представляется исследование кровотока в средней мозговой артерии плода. Величина его отношения к скорости кровотока в пуповинной артерии отражает состояние плода.

При оценке состояния плода большое внимание уделяется исследованию кровотока в венозном протоке у плода, который при продольном сканировании визуализируется как продолжение пупочной вены на уровне диафрагмы до впадения в нижнюю полую вену. В венозном протоке содержится высокооксигенированная кровь. Кровоток в данной области характеризуется трехфазной кривой, обусловленной различными фазами сердечного цикла. При анализе кривых скоростей кровотока в венозном протоке плода учитывают максимальную систолическую скорость во время систолы желудочков (первая фаза цикла). Спектр кровотока в венозном протоке во время диастолы характеризуется двухфазностью: максимальная диастолическая скорость отражает открытие трехстворчатого клапана и пассивное заполнение правого желудочка кровью, в то время как минимальная диастолическая скорость является отражением фазы абсолютной рефрактерности сердца непосредственно перед началом очередной систолы желудочков [18].

Сочетание нарушений артериального и венозного кровотоков – крайне неблагоприятный признак. Точность диагностики нарушений состояния плода по данным доплерометрии составляет около 70 %. Существует четкая корреляция между изменениями показателей доплерометрии и задержки роста плода (ЗРП). При одностороннем снижении маточно-плацентарного кровотока ЗРП отмечают в 67 % наблюдений, при билатеральном уменьшении кровотока – в 97 % случаев. При одновременном снижении маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока ЗРП развивается почти в 100 % наблюдений [5].

Важное значение имеет проведение эхокардиографии, позволяющей диагностировать врожденные пороки сердца плода [3]. Эхокардиография представляет собой углубленное исследование, заключающееся в детальном рассмотрении сердца у плода с применением высокочастотных звуковых волн (ультразвук). Двухмерная эхокардиография позволяет оценить состояние камер сердца, клапанов, артерий, вен и других структур. Она представляет собой изображение сердца по длинной или короткой оси, выполняемое в режиме реального времени. М-режим представляет собой графическое изображение стенок сердца, створок и клапанов в процессе их движения. Как правило, М-режим используется для определения размеров сердца, а также рациональной оценки систолической функции желудочков. Допплер-эхокардиография позволяет оценить гемодинамику, изучить направление и скорость течения крови через клапаны и сосуды, оценить сердечный ритм. Наиболее оптимальными сроками проведения данной процедуры является середина беременности (18–22 недели). Однако в случае необходимости возможно проведение данного исследования влагалищным доступом в 12–14 недель.

Существует также цветное доплеровское картирование (ЦДК), позволяющее диагностировать сосудистую патологию в плаценте, матке и у плода. ЦДК – совмещение двухмерной эхо-импульсной и цветовой информации о скоростях потоков крови в исследуемых органах. Благодаря высокой разрешающей способности приборов возможно визуализировать и идентифицировать мельчайшие сосуды микроциркуляторного русла. Это делает метод незаменимым в диагностике сосудистой патологии, в частности, для выявления ретроплацентарного кровотечения; сосудистых изменений в плаценте (ангиома) и их анастомозов, приводящих к обратной артериальной перфузии у близнецов; обвития пуповины. Кроме того, с помощью ЦДК возможно оценить пороки развития сердца и внутрисердечные шунты, идентифицировать анатомические особенности сосудов малого калибра (почечные артерии, виллизиев круг в головном мозге плода), исследовать кровотоки в ветвях маточной артерии (вплоть до спиральных артерий), терминальных ветвях артерии пуповины, межворсинчатом пространстве [32].

Для оценки состояния плода используют биофизический профиль (БПП), который основан на анализе НТ, дыхательных движений, двигательной активности и тонуса плода, количества околоплодных вод, а также степени зрелости плаценты [13]. Максимальная оценка равна 12 баллам (табл. 4).

Оценка биофизического профиля плода

Параметр	Баллы	
	2	0
Нестрессовый тест	Наличие 2 и более акцелераций с амплитудой не менее 15 ударов и продолжительностью не менее 15 с в течение 30 мин исследования	Наличие менее 2 акцелераций с амплитудой не менее 15 ударов и продолжительностью не менее 15 с в течение 30 мин исследования
Двигательная активность плода	Наличие не менее 3 отдельных движений туловища плода на протяжении 30 мин наблюдения	Наличие 2 и менее отдельных движений туловища плода на протяжении 30 мин наблюдения
Дыхательные движения плода	Регистрация за 30 мин не менее 1 эпизода дыхательных движений плода продолжительностью 30 с и более	Отсутствие дыхательных движений плода или регистрация эпизода дыхательных движений продолжительностью менее 30 с на протяжении 30 мин
Мышечный тонус плода	Конечности плода находятся в состоянии флексии, туловище несколько согнуто, головка прижата к груди. После совершения движения плод возвращается в исходное положение	Конечности и туловище плода частично или полностью разогнуты, кисть раскрыта. После совершения движения плод не возвращается к состоянию флексии
Количество околоплодных вод	Околоплодные воды визуализируются в большей части полости матки. Наибольший вертикальный размер свободного участка вод превышает 1 см в двух взаимно перпендикулярных сечениях	Околоплодные воды не визуализируются в большей части полости матки. Наибольший вертикальный размер свободного участка вод не превышает 1 см в двух взаимно перпендикулярных сечениях

Примечание: сведения приведены по: F.A. Manning и соавторы, 1981 [26]

Для оценки состояния плода определяют сумму баллов:

- 8–10 баллов – нормальное состояние плода; повторное исследование производится через 1–2 недели;
- 6–8 баллов – компенсированное состояние плода; срочное родоразрешение в течение 48 часов;
- 4–6 баллов – декомпенсированное состояние плода; родоразрешение в экстренном порядке;
- 0–2 балла – критическое состояние плода; получение жизнеспособного плода сомнительно; необходимо родоразрешение в экстренном порядке.

Определение БПП для получения объективной информации возможно уже с начала III триместра беременности [13].

Из-за сложности проведения развернутого исследования применяют сокращенный БПП, который включает в себя НТ и количество околоплодных вод. Этот метод позволяет диагностировать как острую, так и хроническую гипоксию плода [33]. В случае изменения околоплодных вод или данных КТГ показано дополнительное обследование [32].

В комплексной оценке состояния плода большое значение имеет двигательная активность [2]. Различают слабые, сильные и вращательные движения плода. Их либо определяет сама беременная, либо используют ультразвуковое исследование. Повышенная двигательная активность возникает на фоне начального воздействия гипоксии на плод, что связывают с активацией симпатико-адреналовой системы, и направлена на увеличение сердечного выброса. Уменьшение движений плода или изменение их характера следует рассматривать как симптом нарушения его состояния [16].

Оценку течения беременности, диагностику ПН и пренатальную диагностику аномалий развития плода проводят также на основании определения концентрации веществ, выделяемых плацентой или проникающих от плода в организм женщины во время беременности [3]. Анализ гормональных изменений (повышенный синтез прогестерона, хорионического гонадотропина, пролактина и плацентарного лактогена, соматотропного и адренокортикотропного гормонов), происходящих в организме женщины с первых дней беременности, также занимает важное место в диагностике плацентарной недостаточности [9]. Особенности гормонального профиля женщин во время беременности представлены в таблице 5.

Концентрация гормонов в крови беременных

Срок гестации, неделя	Эстриол, нмоль/л	Эстрадиол, нмоль/л	Плацентарный лактоген, мг/л	Гидроксипрогестерон, нг/мл	Т3, нмоль/л	Пролактин, нг/мл	Прогестерон, нмоль/л
1–4	0–1,42	1,76 (0,8–2,5)	–	–	–	–	–
5–6	1,15–1,49	5,96 (5,2–7,2)	0,045 ± 0,005	–	–	–	18,57 ± 2,00
7–8			0,138 ± 0,017	–	–	–	32,98 ± 3,56
9–10	1,2–5,65	8,86 (7,7–10,0)	0,271 ± 0,029	–	–	–	37,91 ± 4,10
11–12			0,468 ± 0,050	–	–	–	42,80 ± 4,61
13–14	4,69–10,76	18,80 (15,8–21,0)	1,095 ± 0,118	–	–	–	44,77 ± 5,15
15–16			1,722 ± 0,181	–	–	–	46,75 ± 5,06
17–18	9,96–18,89	29,00 (25,7–32,4)	1,918 ± 0,207	–	–	–	59,28 ± 6,42
19–20			2,114 ± 0,228	–	–	–	71,80 ± 7,76
21–22	22,29–31,11	41,70 (37,1–46,4)	3,190 ± 0,345	–	–	–	75,65 ± 8,36
23–24			4,034 ± 0,436	–	–	–	79,15 ± 8,55
25–26	26,76–43,12	46,00 (42,1–49,9)	4,878 ± 0,527	–	–	–	83,89 ± 9,63
27–28			5,560 ± 0,601	–	–	–	91,52 ± 9,89
29–30	35,31–63,06	50,30 (44,9–55,8)	5,802 ± 0,628	–	–	–	101,38 ± 10,97
31–32			6,045 ± 0,654	–	–	–	127,10 ± 7,82
33–34	27,50–6,58	67,20 (56,2–78,2)	7,670 ± 0,830	–	–	–	112,45 ± 6,68
35–36	44,10–65,45	61,80 (51,5–72,1)	9,236 ± 1,000	–	–	–	112,48 ± 12,27
37–38	60,04–87,99	63,50 (48,2–78,0)	8,200 ± 0,887	–	–	–	219,58 ± 23,75
39–40	66,52–106,8	73,60 (61,9–87,3)	7,800 ± 0,600	–	–	–	273,32 ± 29,57
–	–	–	11,070 ± 1,000*	2,0–12,0**	–	–	–
I триместр	–	–	–	–	–	9–191	–
II триместр	–	–	–	–	–	45–266	–
III триместр	–	–	–	–	2,10–4,20	52–350	–

Примечания: * – у больных сахарным диабетом к моменту родов; ** – в течение всей беременности

Необходимо подчеркнуть, что определение концентрации ряда специфических гормонов, их предшественников или метаболитов имеет важное значение для диагностики многих патологических состояний еще до рождения ребенка. Так, изучение концентрации гидроксипрогестерона необходимо для диагностики врожденной гиперплазии коры надпочечников (ВГКН), при которой на генетическом уровне блокируются нормальные пути метаболизма стероидов, в частности, развивается недостаточность 21 α -гидроксилазы, в результате чего концентрация гидроксипрогестерона возрастает в 5–10 раз и более [2, 3, 9].

Актуальное значение для пренатальной диагностики имеет определение плацентарного лактогена, который можно обнаружить в крови женщин с 5–6 недель беременности, а затем с увеличением массы функционирующей ткани плаценты его продукция и концентрация в крови беременной нарастают. Максимальную концентрацию плацентарного лактогена определяют при сроке беременности 36–37 недель, затем она стабилизируется до 39 недель, а с 40–41 недели – снижается из-за уменьшения плацентарного кровообращения и «старения плаценты» в этот период.

Концентрация плацентарного лактогена в крови беременной снижается при токсикозе с антенатальной гибелью (уменьшение содержания плацентарного лактогена в крови предшествует выкидышу). Низкая концентрация гормона при сроке беременности более 8 недель характерна для пузырного заноса. Концентрация плацентарного лактогена менее 4 мкг/мл при сроке беременности более 30 недель указывает на угрозу для жизни плода. При внутриутробной гибели плода концентрация плацентарного лактогена снижается значительно раньше, чем прекращается сердцебиение у плода.

Динамическое исследование концентрации плацентарного лактогена позволяет контролировать функцию плаценты на протяжении всей беременности и диагностировать плацентарную недостаточность, что служит одной из главных причин изменения плана ведения беременности и способа родоразрешения. Установлено, что критическое уменьшение содержания плацентарного лактогена на 50 % ниже средней величины в соответствующие сроки беременности позволяет заподозрить развитие ЗРП. При снижении концентрации плацентарного лактогена на 80 % и более происходит антенатальная гибель плода [17, 22]. Поэтому уменьшение концентрации плацентарного лактогена более чем на 50 % является показанием для досрочного родоразрешения.

Как известно, основной синтез половых гормонов происходит в яичниках. Адипоциты являются местом экстрагонадного синтеза эстрогенов из андрогенов путем ароматизации и конверсии андростендиона и тестостерона в эстрон, который, в конечном итоге, превращается в более активный эстроген – эстрадиол.

Соотношение эстрогенов во время беременности изменено в основном за счет увеличения продукции эстриола, который, несмотря на низкую активность, выделяется в очень больших количествах, в связи с чем его действие во время беременности значительно сильнее, чем других эстрогенов. Содержание эстрадиола и эстрона при беременности повышается в 100 раз, а эстриола – в 1 000 раз. Большее количество эстрогенов после 5–7 недели беременности образуется в синцитиотрофобластах плаценты за счет их синтеза из дегидроэпиандростеронсульфата, поступающего из крови плода. Основной функцией эстрогенов во время беременности является усиление кровотока в матке за счет активации синтеза простагландинов. По биологической активности эстрадиол занимает лидирующее положение среди эстрогенов. Он обеспечивает рост и развитие матки в течение беременности [9].

При нормально развивающейся беременности продукция эстриола и его концентрация в крови нарастают с увеличением срока беременности и ростом плода. Определение концентрации эстриола является методом мониторинга состояния плода в течение периода беременности. При осложненном течении беременности снижение концентрации эстриола служит одним из самых ранних диагностических признаков нарушения развития плода. Так, при поздних токсикозах беременных, когда плод испытывает хроническое кислородное голодание, уменьшается продукция эстриола плацентарной системой, его концентрация в крови снижается [9]. Основные причины снижения содержания эстриола в крови беременных: сахарный диабет, перенашивание, преэклампсия, ЗРП, анемия, недостаточность питания, пиелонефрит, заболевания кишечника и гемоглобинопатия, гипоплазия надпочечников плода [21]. Снижение концентрации эстриола возникает также при синдроме Дауна, внутриутробной инфекции (токсоплазмоз, краснуха, цитомегаловирусная инфекция). При внутриутробной гибели плода синтез гормона и его содержание в крови резко уменьшаются (более чем на 50 %).

Важное значение имеет также определение прогестерона, изменение концентрации которого отмечают при осложненном течении беременности. Содержание в крови прогестерона уменьшается при угрозе выкидыша [9, 17].

Концентрация тестостерона в крови и амниотической жидкости зависит от возраста и пола плода (табл. 6), его концентрация повышается при заболеваниях трофобласта у беременных [17, 18].

Таблица 6

Концентрация тестостерона в амниотической жидкости в зависимости от возраста и пола плода

Возраст плода, недели	Концентрация, нмоль/л	
	М	Ж
9–12	0,07–2,52	0,05–0,14
13–16	0,24–2,51	0,05–0,35
17–19	0,29–0,80	0,03–0,31
28–34	0,92–2,91	0,14–0,94
34–40	0,07–0,56	0,08–0,35

Таким образом, в настоящее время не существует ни одного абсолютно достоверного метода диагностики внутриутробного состояния плода во время беременности и в родах. Однако комплексный и рациональный подход порой подсказывает акушеру единственно правильный метод оптимального родоразрешения. Поэтому оценка состояния плода должна быть многофакторной и включать в себя рассмотрение всех параметров деятельности плода. Односторонний подход, при котором обращают внимание на одну из характеристик без учета остальных, чреват необоснованной гипердиагностикой состояния плода. Для осуществления принципа многофакторности представляется важным последовательное рассмотрение всех значимых факторов.

Список литературы

1. Агеева, М. И. Допплерографическое исследование внутрисердечной гемодинамики плода при физиологическом его развитии во II–III триместрах беременности / М. И. Агеева // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2005. – № 3. – С. 11–20.
2. Айламазян, Э. К. Акушерство : национальное руководство / Э. К. Айламазян, В. И. Кулаков, В. Е. Радзинский, Г. М. Савельева; под ред. Э. К. Айламазяна, В. И. Кулакова, В. Е. Радзинского, Г. М. Савельевой. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 1200 с.
3. Айламазян, Э. К. Пренатальная диагностика наследственных и врожденных болезней / Э. К. Айламазян, В. С. Баранов. – М. : МЕДпресс-информ, 2006. – 415 с.
4. Баскет, Т. Ф. Оперативное акушерство Манро Керра / Т. Ф. Баскет, Э. А. Калдер, С. Арулкумаран; под общ. ред. М. А. Курцера; пер. с англ. П. И. Медведевой. – М. : Рид Элсивер, 2015. – 392 с.
5. Бычков, И. В. Вопросы пренатальной диагностики и лечения фетоплацентарной недостаточности в акушерской практике / И. В. Бычков // Журнал теоретической и практической медицины. – 2009. – Т. 7, № 3. – С. 322–326.
6. Бычков, И. В. Комплексная диагностика гипоксических состояний плода у беременных женщин на современном этапе / И. В. Бычков // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2009. – Т. 8, № 1. – С. 80–82.
7. Демидов, В. Н. Антенатальная кардиотокография / В. Н. Демидов, И. К. Сигизбаева, О. Ю. Огай, Л. Н. Цедвинцева // Здравоохранение и медицина. – 2005. – № 9. – С. 52–55.
8. Казанцев, А. П. Апостериорная энтропия и кратковременная вариабельность частоты сердечных сокращений плода / А. П. Казанцев, Ю. Н. Пономарева, А. В. Шуляков // Биомедицинская радиоэлектроника. – 2014. – № 7. – С. 67–71.
9. Краснополяский, В. И. Система оценки степени тяжести фетоплацентарной недостаточности у беременных и рожениц / В. И. Краснополяский, Л. С. Логугова, В. А. Петрухин, С. В. Новикова, Л. И. Титченко, М. В. Капустина, В. М. Гурьева, Т. В. Реброва, О. А. Салдусова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2008. – № 5. – С. 87–95.
10. Кулаков, В. И. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология / В. И. Кулаков. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2006. – Вып. 2. – 543 с.
11. Манухин, И. Б. Пренатальная диагностика : учебно-методическое пособие для врачей / И. Б. Манухин, А. Д. Подтетенов, Ю. Н. Пономарева, М. И. Кузнецов. – М. : Издательский Дом «Медпрактика-М», 2011. – 104 с.
12. Медведев, М. В. Ультразвуковая фетометрия : справочные таблицы и номограммы / М. В. Медведев; под ред. М. В. Медведева. – М. : Реал Тайм, 2009. – 60 с.
13. Митьков, В. В. Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике / В. В. Митьков, М. В. Медведев, М. Н. Скворцова, А. М. Стыгар, С. М. Воеводин, А. В. Михайлов, В. Н. Демидов, И. И. Веропотвелян, Н. В. Заболотская. – М. : Видар, 2003. – Т. II. – 400 с.
14. Павлова, Н. Г. Кардиотокография : учебно-методическое пособие / Н. Г. Павлова, И. Ю. Коган, Н. Н. Константинова; под ред. акад. Э. К. Айламазяна. – СПб. : Изд-во Н-Л, 2009. – 28 с.
15. Подзолкова, Н. М. Исследование гормонального статуса женщины в практике гинеколога / Н. М. Подзолкова, О. Л. Глазкова. – М. : МЕДпресс-информ, 2004. – 80 с.
16. Радзинский, В. Е. Акушерская агрессия / В. Е. Радзинский. – М. : Изд-во журнала «StatusPraesens», 2011. – 688 с.
17. Стрижаков, А. Н. Физиология и патология плода / А. Н. Стрижаков, А. И. Давыдов, Л. Д. Белоцерковцева, И. В. Игнатко. – М. : Медицина, 2004. – 356 с.
18. Таранов, А. Г. Лабораторная диагностика в акушерстве и гинекологии / А. Г. Таранов. – М. : ЭликсКом, 2004. – 80 с.
19. Хофмейр, Д. Ю. Кокрановское руководство : беременность и роды / Д. Ю. Хофмейр, Д. П. Нейлсон, З. Алфиревич, К. А. Кроутер, А. М. Гюльмецоглу, Э. Д. Ходнетт, Д. М. Гайт, Л. Дули; под общ. ред. Г. Т. Сухих; пер. с англ. В. И. Кандрора, О. В. Ереминой. – М. : Логосфера, 2010. – 440 с.
20. Цидвинцева, Л. Н. Комплексное исследование состояния плода при беременности и в родах / Л. Н. Цидвинцева // АГ-инфо. – 2006. – № 1. – С. 24–27.
21. Шехтман, М. М. Экстрагенитальная патология и беременность / М. М. Шехтман. – М. : Триада-Х, 2008. – 412 с.
22. Юдина, Е. В. Основы пренатальной диагностики / Е. В. Юдина, М. В. Медведев; под ред. Е. В. Юдиной, М. В. Медведева. – М. : РАВУЗДПП, Реальное время, 2002. – 184 с.
23. Barry, S. Fetal hypoxic and ischemic injuries / S. Barry, B. Schiffina, A. Stewart // Current Opinion in Obstetrics and Gynecology. – 2006. – Vol. 18. – P. 112–122.
24. Callen, P. W. Ultrasonography in obstetrics and gynecology / P. W. Callen – Philadelphia : WB Saunders company, 2000. – 1078 p.

25. Fischer, W. A suggestion for evaluation of the antepartal cardiotocogram / W. Fischer, I. Stude, H. Brandt // *Zeitschrift Geburt Perinatol*, 1976. – Vol. 180. – P. 117–123.
26. Fleischer, A. C. The principles and practice of ultrasonography in obstetrics and gynecology / A. C. Fleischer, R. Romero, F. A. Manning, P. Jeanty, A. E. James. – Norwalk : Appleton and Lange, 1991. – 668 p.
27. Grannum, P. A. The ultrasonic changes in the maturing placenta and their relation to fetal pulmonic maturity / P. A. Grannum, R. L. Berkowitz, J. C. Hobbins // *Amer. J. Obstet. Gynec.* – 1979. – Vol. 133, № 8. – P. 915–922.
28. Kazantsev, A. P. An mHealth approach to remote fetal monitoring / A. P. Kazantsev, A. A. Senin, J. N. Ponomareva, M. N. Mochalova // *Proceedings of the International Healthcare Innovation Conference (HIC)*, 2014, 8–10 Oct., 2014, Seattle, Washington USA. : IEEE, 2014, pp. 239–242.
29. Kazantsev, A. Development of e-health network for in-home pregnancy surveillance based on artificial intelligence / A. Kazantsev, J. Ponomareva, P. Kazantsev, R. Digilov, Ping Huang // *Proceedings of 2012 IEEE-EMBS International Conference on Biomedical and Health Informatics (BHI 2012)*, 2–7 Jan. 2012, Hong Kong and Shenzhen, China. : IEEE, 2014, pp. 82–84.
30. Kazantsev, A. Development and validation of an AI-enabled mHealth technology for in-home pregnancy management / A. Kazantsev, J. Ponomareva, P. Kazantsev // *Proceedings of the 2014 International Conference on Information Science, Electronics and Electrical Engineering*, 26–28 Apr. 2014, Sapporo City, Hokkaido, Japan. – Beijing : IEEE, 2014. – P. 927–931.
31. Menihan, C. A. Electronic fetal monitoring concept and application / C. A. Menihan, E. Kopel – N.Y.: Lippincott Williams, 2008. – 282 p.
32. Nageotte, M. P. Perinatal outcome with the modified biophysical profile / M. P. Nageotte, C. V. Towers, T. Asrat, R. K. Freeman // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1994. – Vol. 170, № 6. – P. 1672–1676.
33. Zelop, C. M. Outcomes of severely abnormal umbilical artery doppler velocimetry in structurally normal singleton fetuses / C. M. Zelop, D. K. Richardson, L. J. Heffner // *Obstetrics and gynecology*, 1996. – Vol. 87, № 3. – P. 434–438.

References

1. Ageeva M. I. Dopplerograficheskoe issledovanie vnutriserdechnoy gemodinamiki ploda pri fiziologicheskom ego razvitiy vo II–III trimestrach beremennosti [Dopplerographic examination of the fetus intracardiac hemodynamics at its physiological development during the II–III trimesters of pregnancy]. *Ul'trazvukovaya i funktsional'naya diagnostika [Ultrasound and functional diagnostics]*, 2005, no. 3, pp. 11–20.
2. Aylamazyan E. K., Kulakov V. I., Radzinskiy V. E., Savel'eva G. M. *Akusherstvo: natsional'noe rukovodstvo [Obstetrics: national guidance]*. Moscow, GEOTAR-Media, 2009, 1200 p.
3. Aylamazyan E. K., Baranov V. S. *Prenatal'naya diagnostika nasledstvennykh i vrozhdennykh bolezney [Prenatal diagnosis of hereditary and congenital diseases]*. Moscow, MEDpress-inform, 2006, 415 p.
4. Baskett T. F., Calder A. A., Arulkumaran S. *Operativnoe akusherstvo Manro Kerra [Munro Kerr's Operative Obstetrics]* edited by Kurtser M.A., translated into Russian by Medvedeva P.I., Moscow, Reed Elsevier, 2015, 392 p.
5. Bychkov I. V. *Voprosy prenatal'noy diagnostiki i lecheniya fetoplatsentarnoy nedostatochnosti v akusher-skoj praktike [Questions of prenatal diagnosis and treatment of fetoplacental insufficiency in obstetrical practice]*. *Zhurnal teoreticheskoy i prakticheskoy meditsiny [Journal of theoretical and practical medicine]*, 2009, vol. 7, no. 3, pp. 322–326.
6. Bychkov I. V. *Kompleksnaya diagnostika gipoksicheskikh sostoyaniy ploda u beremennykh zhenshchin na sovremennom etape [Complex diagnosis of fetal hypoxic conditions during gestation]*. *Sistemnyy analiz i upravlenie v biomeditsinskikh sistemakh [System analysis and management in biomedical systems]*, 2009, vol. 8, no. 1, pp. 80–82.
7. Demidov V. N., Sigizbaeva I. K., Ogay O. Yu., Tsevdintseva L. N. *Antenatal'naya kardiokografiya [Antenatal cardiotocography]*. *Zdravookhranenie i meditsina [Healthcare and medicine]*, 2005, no. 9, pp. 52–55.
8. Kazantsev A. P., Ponomareva Yu. N., Shulyakov A. V. *Aposteriornaya entropiya i kratkovremennaya variabel'nost' chastoty serdechnykh sokrashcheniy ploda [Aposterior entropy and short term variation of fetal heart rate]*. *Biomeditsinskaya radioelektronika [Biomedical radioelectronics]*, 2014, no. 7, pp. 67–71.
9. Krasnopol'skiy V. I., Logutova L. S., Petrukhin V. A., Novikova S. V., Titchenko L. I., Kapustina M. V., Gur'eva V. M., Rebrova T. V., Saldusova O. A. *Sistema otsenki stepeni tyazhesti fetoplatsentarnoy nedostatochnosti u beremennykh i rozhenits [A system for evaluating the severity of fetoplacental insufficiency in pregnant females and puerperas]*. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa [Russian Bulletin of Obstetrician/Gynecologist]*, 2008, no. 5, pp. 87–95.
10. Kulakov V. I. *Klinicheskie rekomendatsii. Akusherstvo i ginekologiya. Vypusk 2 [Clinical guidelines. Obstetrics and gynecology. Issue 2]*. Moscow, GEOTAR-Media, 2006, 543 p.
11. Manukhin I. B., Podtetenov A. D., Ponomareva Yu. N., Kuznetsov M. I. *Prenatal'naya diagnostika: uchebno-metodicheskoe posobie dlya vrachey [Prenatal diagnosis: teaching manual for doctors]*. Moscow, Publishing house "Medpraktika-M", 2011, 104 p.
12. Medvedev M. V. *Ul'trazvukovaya fetometriya: spravochnye tablitsy i nomogrammy [Ultrasonic fetometry: reference tables and nomograms]*. Moscow, Real Time, 2009, 60 p.

13. Mit'kova V. V., Medvedeva V. V., Skvortsova M. N., Stygar A. M., Voevodin S. M., Mikhaylov A. V., Demidov V. N., Veropotvelyan I. I., Zabolotskaya N. V. Klinicheskoe rukovodstvo po ul'trazvukovoy diagnostike [Clinical guidelines for ultrasonic diagnosis]. Moscow, Vidar, 2003, vol. II, 400 p.
14. Pavlova N. G., Kogan I. Yu., Konstantinova N. N. Kardiotokografiya: uchebno-metodicheskoe posobie. [Cardiotocography: teaching manual] edited by Aylamazyan E. K. Saint Petersburg, Publishing house "N-L", 2009, 28 p.
15. Podzolkova N. M., Glazkova O. L. Issledovanie gormonal'nogo statusa zhenshchiny v praktike ginekologa [Study of hormonal status of women in gynecological practice]. Moscow, MEDpress-inform, 2004, 80 p.
16. Radzinskiy V. E. Akusherskaya agressiya [Obstetrical aggression]. Moscow, Publishing house "StatusPraesens", 2011, 688 p.
17. Strizhakov A. N., Davydov A. I., Belotserkovtseva L. D., Ignatko I. V. Fiziologiya i patologiya ploda [Physiology and pathology of a fetus]. Moscow, Meditsina [Medicine], 2004, 356 p.
18. Taranov A. G. Laboratornaya diagnostika v akusherstve i ginekologii [Laboratory diagnosis in obstetrics and gynecology]. Moscow, EliksKom, 2004, 80 p.
19. Hofmeyr G. Ju., Neilson G. P., Alfirevic Z., Crowther C. A., Gulmezoglu A. M., Hodnett E. D., Gyte G. M., Duley L. Kokranovskoe rukovodstvo: Beremennost' i rody [A Cochrane Pocketbook: Pregnancy and Childbirth], edited by Sukhikh G.T., translated into Russian by Kandror V.I., Eremina O.V. Moscow, Logosfera, 2010, 440 p.
20. Tsidvintseva L. N. Kompleksnoe issledovanie sostoyaniya ploda pri beremennosti i v rodakh [A comprehensive study of the status of the fetus in pregnancy and childbirth]. AG-info, 2006, no. 1, pp. 24–27.
21. Shekhtman M. M. Ekstragenital'naya patologiya i beremennost' [Extragenital pathology and pregnancy]. Moscow, Triada-Kh, 2008, 412 p.
22. Yudina E. V., Medvedev M. V. Osnovy prenatal'noy diagnostiki [Fundamentals of prenatal diagnosis]. Moscow, RAVUZDPG, Real'noe vremya [Real time], 2002, 184 p.
23. Barry S., Schifrina B., Stewart A. Fetal hypoxic and ischemic injuries. Current Opinion in Obstetrics and Gynecology, 2006, vol. 18, pp. 112–122.
24. Callen, P. W. Ultrasonography in obstetrics and gynecology. Philadelphia, WB Saunders company, 2000, 1078 p.
25. Fischer W, Stude I., Brandt H. A suggestion for evaluation of the antepartal cardiotocogram. Zeitschrift Geburt Perinatol, 1976, vol. 180, pp. 117–123.
26. Fleischer A. C., Romero R., Manning F. A., Jeanty P., James A. E. The principles and practice of ultrasonography in obstetrics and gynecology. Norwalk, Appleton and Lange, 1991, 668 pp.
27. Grannum P. A., Berkowitz R. L., Hobbins J. C. The ultrasonic changes in the maturing placenta and their relation to fetal pulmonic maturity. American Journal of Obstetrics & Gynecology, 1979, vol. 133, no. 8, pp. 915–922.
28. Kazantsev A. P., Senin A. A., Ponomareva J. N., Mochalova M. N. An mHealth approach to remote fetal monitoring. Proceedings of 2014 Health Innovations and Point-of-Care Technologies Conference, 8–10 Oct., 2014, Seattle, Washington USA, IEEE, 2014, pp. 239–242.
29. Kazantsev A., Ponomareva J., Kazantsev P., Digilov R., Ping Huang. Development of e-health network for in-home pregnancy surveillance based on artificial intelligence. Proceedings of 2012 IEEE-EMBS International Conference on Biomedical and Health Informatics (BHI 2012), 2–7 Jan. 2012, Hong Kong and Shenzhen, China, IEEE, 2014, pp. 82–84.
30. Kazantsev A., Ponomareva J., Kazantsev P. Development and validation of an AI-enabled mHealth technology for in-home pregnancy management. Proceedings of the 2014 International Conference on Information Science, Electronics and Electrical Engineering, 26–28 Apr., 2014, Sapporo City, Hokkaido, Japan, Beijing, IEEE, 2014, pp. 927–931.
31. Menihan C. A., Kopel E. Electronic fetal monitoring concept and application. New York, Lippincott Williams, 2008, 282 p.
32. Nageotte M. P., Towers C. V., Asrat T., Freeman R. K. Perinatal outcome with the modified biophysical profile. American Journal of Obstetrics & Gynecology, 1994, vol. 170, no. 6, pp. 1672–1676.
33. Zelop C. M., Richardson D. K., Heffner L. J. Outcomes of severely abnormal umbilical artery doppler velocimetry in structurally normal singleton fetuses. Obstetrics and gynecology, 1996, vol. 87, no. 3, pp. 434–438.

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ, ПРОГНОЗИРОВАНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО МИЕЛОЛЕЙКОЗА

Овсянникова Елена Георгиевна, доктор 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: elenaagma@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) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.

Давыдкин Игорь Леонидович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии с трансфузиологией, директор Научно-исследовательского института гематологии, трансфузиологии и интенсивной терапии ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89, тел.: (846) 264-79-72, e-mail: info@samsmu.ru.

Левитан Болеслав Наумович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой 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: bolev@mail.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: zaklagma@yandex.ru.

Щербак Людмила Александровна, ординатор 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.

Теплый Александр Давидович, аспирант кафедры микробиологии и вирусологии, 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.

Обсуждены новые аспекты диагностики, прогнозирования и лечения хронического миелолейкоза. Приведены литературные данные о результатах международных рандомизированных исследований по оценке эффективности лечения заболевания. Рассмотрены результаты лечения и вопросы резистентности к таргетной терапии, роль лекарственного мониторинга иматиниба в оценке эффективности терапии хронического миелолейкоза.

Ключевые слова: хронический миелолейкоз, таргетная терапия, ингибиторы тирозинкиназ, концентрация иматиниба.

MODERN ASPECTS OF DIAGNOSIS, PROGNOSIS AND TREATMENT OF CHRONIC MYELOID LEUKEMIA

Ovsyannikova Elena Georgievna, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-41-43, e-mail: elenaagma@mail.ru.

Popov Evgeniy Antonovich, 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.

Davydkin Igor' Leonidovich, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Director of Scientific-Research Institute of Hematology, Transfusiology and Intensive Care of the Samara State Medical University, 89 Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia, tel.: (846) 264-79-72, e-mail: info@samsmu.ru.

Levitan Boleslav Naumovich, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-41-43, e-mail: bolev@mail.ru.

Zaklyakova Lyudmila Vladimirovna, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-41-43, e-mail: zaklagma@yandex.ru.

Shcherbak Lyudmila Aleksandrovna, Resident, Department of Faculty Therapy and Occupational Diseases with a Course of Post-Graduate Education, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.

Teplyi Aleksandr Davidovich, Post-graduate student, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.

New aspects of diagnosis, prognosis and treatment of chronic myeloid leukemia are being discussed in the article. We have provided literary data on the results of international randomized studies evaluating the efficacy of treatment of the disease. We have also considered the results of treatment and the issues of resistance to target therapy, the role of drug monitoring of imatinib in assessing the effectiveness of the therapy for chronic myeloid leukemia.

Key words: *chronic myeloid leukaemia, target therapy, tyrosine kinases inhibitors, imatinib concentration.*

Хронический миелолейкоз (ХМЛ) – заболевание, входившее до середины двадцатого века в список фатальных, по прошествии всего сорока лет (считая от открытия J. Rowley в 1973 г.) стало считаться излечимым. Процесс синтеза науки и клинической практики при ХМЛ является уникальным примером мощнейшего прорыва научно-технического прогресса в области медицины.

Краткий экскурс в историю изучения ХМЛ позволяет проследить хронологию событий от первого упоминания о заболевании до внедрения первого препарата таргетной направленности (табл. 1).

Как представлено в таблице 1, первое описание ХМЛ относится к середине XIX в. Более чем через 100 лет ученые из Филадельфии G. Nowell и D. Hungerford обнаружили у больных ХМЛ укорочение длинного плеча, как они считали, хромосом 21 пары. Хромосома была названа филадельфийской, или Ph-хромосомой. Это событие вошло в историю медицины как открытие первого цитогенетического маркера заболевания. И, несмотря на то, что заключение G. Nowell и D. Hungerford было несколько ошибочным (происходила делеция не 21, а 22 пары хромосом), историческое обозначение транслокации t(9; 22) сохранилось.

Таблица 1

Главные исторические моменты в изучении ХМЛ

Год	Автор	Событие
1	2	3
1845	D. Craigie, J. Bennet, P. Вирчоу, P. Вирхов	Первое упоминание о ХМЛ, описание клиники, «гнойных телец» в крови. Первое описание патоморфологической картины. Введен термин «лейкемия», описана клиника ХМЛ
1865	H. Lissauer	Применение раствора мышьяка для лечения ХМЛ
1879	P. Ehrlich	Разработка метода окраски мазков крови для классификации форменных элементов крови и лейкозов
1903	W. Pusey	Облучение селезенки
1953	D. Galton	Начало применения химиотерапии (бусульфан, милеран)
1955	E. Osgood	Общее облучение тела
1960	G. Nowell, D. Hungerford	Открытие Ph-хромосомы (21q-)
1966	B. Kennedi, K. Yarbo	Начало применения гидроксикарбамида
1970	T. Caspersson	Установлено, что происходит делеция длинного плеча одной из хромосом не 21, а 22 пары
1970	H.T. Abelson	Описан мышинный протоонкоген V-ABL
1973	J. Rowley	Описана реципроктная транслокация между 9 и 22 хромосомами
1981	M. Talpaz, K. McCredie	Начало применения ИНФ-α
1982	A. DeKlein	В геноме человека на длинном плече 9 хромосомы картирован ген c-ABL, который при транслокации перемещается на 22 хромосому
1983	K. Mullis	Разработан метод полимеразной цепной реакции (ПЦР)
1984	J. Groffen	Открыт ген BCR (breakpoint cluster region) в месте отрыва длинного плеча 22 хромосомы
1985	E. Shtivelman	Идентифицирован ген BCR-ABL

1	2	3
1986	M. Talpaz, H. Kantarjian, K. McCredie	Опубликованы данные рандомизированного исследования по применению ИНФ- α . Впервые был достигнут частичный цитогенетический ответ
1990	J. Groffen	В эксперименте на мышах продемонстрировано развитие ХМЛ-подобного процесса, вызванного геном <i>BCR-ABL</i>
1990	A. Gray	Разработан метод флуоресцентной гибридизации in situ (FISH)
1993	R. Hehlmann, H. Heimpel, J. Hasford	Опубликованы данные рандомизированного исследования по гидроксикарбамиду
1997	F. Guilhot, C. Chastang, M. Michallet	Опубликованы данные рандомизированного исследования по применению ИНФ- α + малых доз цитозин-арабинозида (Ara-C). Впервые был достигнут полный цитогенетический ответ
1998	B. Druker	Внедрен препарат – ингибитор <i>BCR-ABL</i> -зависимой тирозинкиназы – STI-571 (Signal Transductor Inhibitor), иматиниба мезилат (глибек, «Novartis Pharma AG», Швейцария)

Заболеваемость хроническим миелолейкозом за последние 50 лет колеблется в пределах 1–1,5 на 100 тыс. населения [1]. Наиболее высокие показатели среднемноголетней заболеваемости ХМЛ констатированы в США – 1,6 на 100 тыс. населения (за период 2004–2006 гг.). В Великобритании (за период 1999–2000 гг.) и Франции (за период 1985–2006 гг.) данный показатель составил 0,8 на 100 тыс. населения [9, 68, 73]. Во Всероссийском регистре по данным на февраль 2015 г. на учете состояло 6 466 больных ХМЛ [20]. В общей структуре гемобластозов взрослых доля ХМЛ составляет 15–20 %, в детской практике – менее 2–5 %. Заболевание диагностируется чаще у трудоспособных лиц в возрасте от 30 до 50 лет. Около 30 % составляют лица старше 60 лет, менее 10 % – моложе 20 лет. У женщин ХМЛ диагностируется несколько реже, чем у мужчин (40–45 %) [1, 4, 9]. Из этиологических факторов развития ХМЛ подтвержден только факт воздействия ионизирующего излучения. Заболеваемость ХМЛ в Японии выросла в 50 раз у лиц, подвергшихся атомной бомбардировке [9, 12, 19].

В результате перекрестной цитогенетической перестройки удлиняется длинное плечо одной из хромосом 9 пары и укорачивается длинное плечо одной из хромосом 22 пары. Данная хромосома с укороченным длинным плечом из 22 пары типизируется как Ph-хромосома. Хромосомные изменения при ХМЛ происходят на уровне гемопоэтической стволовой клетки [9].

Цитогенетические изменения описаны и при других хронических миелопролиферативных заболеваниях, однако, столь специфичных хромосомных aberrаций, как при ХМЛ, установить не удалось [1, 9, 19].

В норме на длинном плече хромосомы 9 (9q34) расположен протоонкоген *ABL*, являющийся клеточным гомологом *v-ABL*, онкогена вируса, вызывающего лейкоз у мышей (A-MuLV) [63]. Нормальный ген *ABL* ответственен за продукцию белка с молекулярной массой 145 кД – p145^{ABL}, регулирующего нормальный клеточный цикл. Физиологическое действие *ABL*-тирозинкиназы состоит в связывании с аденозинтрифосфатом (АТФ) и переносе фосфата от АТФ к тирозину соответствующих белков, то есть в реализации процесса фосфорилирования. АТФ соединяется с *ABL*-тирозинкиназой в определенном месте молекулы *ABL*-тирозинкиназы (АТФ-карманом) [5]. Белок p145^{ABL} обладает 3 доменами: домен SH1 (имеет функцию тирозинкиназы), SH2 и SH3 (физиологический блокатор активности тирозинкиназы) [16]. Перемещение SH3 в другой участок способствует активации тирозинкиназы. Через домены SH2 и SH3 белок p145^{ABL} участвует в передаче клетке сигналов от микроокружения [62]. Таким образом, основные функции *ABL*-белка заключаются в регуляции процессов точной пролиферации и апоптоза. На участке хромосомы 22 (22q11) располагается ген *BCR*, кодирующий в норме образование белка с молекулярной массой 160 кД – p160^{BCR}. Одна из функций данного белка – вызывать аутофосфорилирование белка тирозина p160^{BCR} и запускать факторы транскрипции, влияющие на пролиферативную активность клетки [9, 16]. Транслокация t(9;22) (q34;q11) ведет к образованию на 22 хромосоме слитного гена *BCR-ABL*. Чаще разрыв на хромосоме 22 локализуется между экзонами гена *BCR* b2 и b3 или b3 и b4, в зоне major-*BCR*. После слияния с геном *ABL* (a2) кодируются два химерных онкопротеина с повышенной тирозинкиназной активностью – b3a2 или реже встречающийся b2a2 [21]. Ген *BCR-ABL* кодирует в данном случае протеин с молекулярной массой 210 кД – p210^{bcr-abl}. Менее часто точка разрыва располагается в зоне minor-*BCR* (в этом случае продуцируется химерный белок e1a2 (p190) или в районе micro-*BCR* с продукцией протеина e19a2 (p230) [16, 33]. Химерный белок p210, обладающий повышенной тирозинкиназной активностью,

расположен в цитоплазме, а белок p145 локализуется в ядре стволовой клетки. В цитоплазме содержатся ведущие компоненты процесса фосфорилирования p210. Протеин p210^{bcr-abl} вступает во взаимодействие с интерлейкином-3 посредством связи с CD123 – антигеном. Интерлейкин-3 участвует в регуляции процессов пролиферации и дифференцировки ранних и промежуточных клеток-предшественников, дифференцировки поздних клеток-предшественников в зрелые формы. В результате продукции белка p210 с повышенной тирозинкиназной активностью пролиферация опухолевого клона усиливается и не координируется внешними митогенными сигналами. Химерный протеин инактивирует сигнальные и метаболические пути, регулирующие клеточную пролиферацию и апоптоз [67]. Он также подавляет репарацию ДНК, вызывая нестабильность генома внутри исходного опухолевого клона и накопление вторичных генетических aberrаций [16, 72].

В результате перечисленных выше процессов увеличивается пролиферация злокачественных клеток; чувствительность к ростовым факторам растёт, а к проапоптотическим сигналами ослабевает; понижается адгезивная способность к стромальным компонентам костного мозга [9]. Патологически изменённые клетки продолжают активно пролиферировать, опухолевый клон увеличивается и вытесняет нормальный гемопоэз. Незрелые элементы выходят в периферическую кровь и инфильтрируют, в первую очередь, печень и селезенку. Подавление физиологического апоптоза приводит к накоплению пула патологических клеток [39].

Суммарно эффекты химерного гена *BCR-ABL* можно представить следующим образом: происходит активация рецепторов гемопоэтических факторов роста, ведущая к усилению митотической активности; нарушается адгезия клеток к строме; происходит ингибирование процессов апоптоза; нарушается стабильность генома клетки; увеличивается пролиферация опухолевого клона [9, 16, 33]. Раскрытие механизмов патогенеза ХМЛ повлекло за собой разработку лекарственных средств таргетной направленности. Для выполнения своих функций и запуска процессов фосфорилирования *BCR-ABL*-тирозин-фосфокиназе необходима молекула АТФ. На блокаде доступа фермента к АТФ и невозможности процесса фосфорилирования основано действие на патологическую клетку препаратов из группы ингибиторов тирозинкиназ [36].

Для диагностики и мониторинга ХМЛ используются стандартизованные цитогенетические и молекулярно-генетические исследования. При использовании стандартного цитогенетического исследования (СЦИ) Ph-хромосома определяется в 90–95 %. В остальных 5 % случаях ХМЛ регистрируется вариантная форма Ph-хромосомы, с дополнительными хромосомными аномалиями. С помощью метода СЦИ возможно проанализировать полный хромосомный набор клетки. Интерпретация СЦИ проводится в соответствии с Международной цитогенетической номенклатурой ISCN (1995). Данное исследование используется не только для диагностики ХМЛ, но для обнаружения дополнительных хромосомных aberrаций [10]. Ограничением метода СЦИ является обязательное наличие клеток в митозе. При использовании флуоресцентной гибридизации *in situ* с ДНК зондом к гену *BCR-ABL* (FISH) возможно определить слитный ген *BCR-ABL* при отсутствии делящихся клеток [34].

Для оценки уровня экспрессии слитного гена *BCR-ABL* проводится исследование методом количественного анализа ПЦР в режиме реального времени. Качественный анализ ПЦР-анализ, определяющий вариант транскрипта гена *BCR-ABL*. Используются образцы костного мозга и крови. При амплификации специфических последовательностей ДНК с помощью фермента ДНК-полимеразы получается множество копий и выявляется химерный *BCR-ABL*-транскрипт [16, 22, 46].

В развитии хронического миелолейкоза различают 3 фазы: хроническую, переходную (акселерация) и терминальную (бластный криз). В клинической практике используются классификации стадий ХМЛ ВОЗ-2008, Leukemia-Net, Онкологического центра М.Д. Anderson (США) [12, 25, 74]. На момент диагностики ХМЛ оценивается группа риска, позволяющая сделать возможный прогноз прогрессии ХМЛ. В настоящее время предложено несколько классификаций групп риска – J.E. Sokal [69, 70], EURO (J. Hasford) [49]. Данные критерии разработаны при анализе результатов лечения больных ХМЛ, получавших лечение цитостатиками. Расчет риска проводится с использованием следующих параметров: возраста больного, размеров селезенки, количества тромбоцитов и бластов, эозинофилов, базофилов, гемоглобина на момент диагностики ХМЛ. Анализ результатов терапии иматинибом показал, что эффективность терапии ниже у пациентов из высокой группы риска. Планирование аллотГСК (аллотрансплантация гемопоэтических стволовых клеток) требует использования критериев оценки риска по A. Gratwohl [44], где рассматривается тип донора, фаза ХМЛ, возраст больного, пол, количество месяцев от диагностики ХМЛ.

До внедрения в практику первого препарата из группы ингибиторов тирозинкиназ (ИТК) первого поколения – иматиниба, для лечения ХМЛ использовалась химиотерапия (милеран,

гидроксикарбамид), интерфероны. Затем методом терапии первой линии выступала аллоТГСК [51, 52]. До появления таргетной терапии этот метод занимал при ХМЛ ведущую позицию. С 2005 года ХМЛ стоит на 8 месте среди всех гемобластозов по использованию аллоТГСК [12]. В то же время неоспоримым остается тот факт, что полное излечение при ХМЛ с элиминацией патологического Ph-клона возможно только при аллоТГСК. На современном этапе лечение и мониторинг больных ХМЛ проводятся в соответствии с рекомендациями European Leukemia Net (ELN-2009) [25]. В первой линии терапии аллоТГСК (чаще всего с миелоаблативным режимом кондиционирования) используется по показаниям у больных ХМЛ в стадии акселерации и бластного криза на момент диагностики заболевания, после перевода ХМЛ в хроническую фазу. Целесообразность использования аллоТГСК в хронической фазе заболевания широко обсуждается ведущими экспертами по изучению ХМЛ [12, 14, 15].

Совершенно новый уровень качества лечения ХМЛ достигнут с внедрением в клиническую практику ингибитора тирозинкиназ первого поколения – иматиниба. Иматиниб действует на ключевые точки патогенеза ХМЛ, благодаря своей особой конфигурации и способности соперничать с АТФ за встраивание в АТФ-карман SH1 домена химерного белка p210. В результате этой конкуренции иматиниб блокирует тирозинкиназу, нарушая процессы фосфорилирования, и подавляет, обусловленную ими усиленную пролиферацию патологического пула Ph-позитивных клеток [36]. В последующем были синтезированы ИТК второго и третьего поколений – нилотиниб, дазатиниб, понатиниб, бозутиниб. Данные препараты обладают в десятки (нилотиниб) и сотни раз (дазатиниб) большей антитирозинкиназной активностью, чем иматиниб [5, 13, 43, 75]. В то же время, взаимодействие с наибольшим количеством киназ ведет к появлению новых побочных эффектов [55, 60]. ИТК понатиниб и бозутиниб используются в США и не разрешены для применения в России [27, 29, 64]. На заседании American Society of Hematology (ASH) в 2012 г. доложены данные по клиническим исследованиям нового препарата – радотиниба (Y5511), Il-Yang Pharma. В 2012 г. Food and Drug Administration (FDA (US)) одобрен к использованию ингибитор синтеза белка и индуктор апоптоза – омацетаксина мепесукцинат («синрибо»). Препарат синтезирован на основе натурального алкалоида – Номохаррингтонина (ННТ), получаемого из различных видов *Sephalotaxus*. По данным проведенных исследований, омацетаксин рекомендуется как альтернативное лечение у резистентных больных ХМЛ, в том числе, с наличием мутации T315I [24, 27, 66].

Эффективность ИТК доказана многоцентровыми клиническими исследованиями: по иматинибу (IRIS и CSTI0110, CML IV) [25, 32, 48, 50], нилотинибу (ENESTnd) [25], дазатинибу (DASISION), бозутинибу (BELA) [29, 55]. Имеются данные о положительном опыте применения ИТК в России [2, 3, 6, 7, 8, 18, 20, 21].

Несмотря на то, что в качестве терапии первой линии хронической фазы ХМЛ помимо иматиниба рекомендуется использование нилотиниба и дазатиниба, иматиниб остается наиболее безопасным препаратом с долгосрочной (по сравнению с нилотинибом и дазатинибом) доказанной эффективностью [32, 42, 48, 55]. Для жителей Российской Федерации иматиниб является единственным широко доступным препаратом, в связи с включением в федеральную программу обеспечения лекарственными средствами («7 нозологий»).

Результаты исследований по оценке эффективности терапии ингибиторами тирозинкиназ представляются стандартными показателями: общей выживаемостью (ОВ), выживаемостью без прогрессии (ВБП), бессобытийной выживаемостью (БСВ). В клинической практике используются критерии оценки ответа на терапию ELN-2009, включающие в себя оценку полного цитогенетического ответа (ПЦО) и большого молекулярного ответа (БМО) в стандартных контрольных точках терапии [25].

Одним из первых исследований, доказавших высокую эффективность иматиниба и его преимущество перед ИНФ-терапией в комбинации с цитарабином, было международное рандомизированное исследование IRIS [61]. Шестилетняя общая выживаемость больных ХМЛ в данном исследовании составила 88 %, выживаемость без прогрессии – 93 %, бессобытийная выживаемость 83 %. Нежелательные явления, повлекшие за собой отмену иматиниба, констатированы только в 5 % случаев. У 75 % больных ХМЛ сохраняется ПЦО [25, 32, 48]. По результатам исследования CML IV пятилетняя общая выживаемость равна 94 %, БСВ составила 80 %. В одногрупповом исследовании Shirit Study показаны лучшие результаты при назначении иматиниба в дозе 600 мг, чем 400 мг. Частота ПЦО и БМО через 12 месяцев терапии составила 65 % vs 57 % и 52 vs 40 %, соответственно [50].

Неоднозначной является оценка повышенной дозы иматиниба, особенно целесообразность назначения достаточно токсичной дозы иматиниба 800 мг [28]. В исследовании TIDEL наблюдались 103 больных с впервые выявленным ХМЛ в хронической фазе. При оценке БМО через 12

и 24 месяцев лечения: на дозе 600 мг БМО составил 55 и 77 %, соответственно; если доза иматиниба была менее 600 мг процент БМО составлял 32 и 53 %, соответственно [53]. По результатам проспективного исследования TOPS, где наблюдалось 476 больных с впервые выявленным ХМЛ, получавших иматиниб 800 мг и 400 мг в день (рандомизация 2 : 1), отмечалось преобладание больных с БМО через 3 месяца (3 против 12 %) и 6 месяцев (17 против 34 %) соответственно. Однако через 12 месяцев лечения различий не констатировано – БМО (46 против 40 %, $p = 0,2035$) и ПЦО (70 против 66 %, $p = 0,3470$) [28, 30, 42, 76]. В германском исследовании CML IV, показана зависимость процента достижения ПЦО в зависимости от группы риска (низкого, среднего и высокого) через 12 месяцев терапии – 56, 31 и 33 %, соответственно. В то же время показатели 5-летней общей выживаемости (92 %) и выживаемости без прогрессирования (88 %) не отличались [50]. При анализе 216 больных ХМЛ с высоким риском Sokal (исследование European LeukemiaNet (ELN)) значимых отличий при назначении иматиниба в дозе 800 и 400 мг не выявлено. ПЦО через 12 месяцев терапии достигнут у 64 % и 58 %, БМО – 40 и 33 %, соответственно [26].

Причины неудачи терапии иматинибом находятся в стадии активного и широкого изучения. Исследования, проведенные различными группами, приводят к аналогичным выводам: в случае неудачи терапии иматинибом чрезвычайно важно перевести больного ХМЛ на терапию ингибиторами тирозинкиназ второго поколения. ПЦО необходимо достичь в срок 3 месяца, в противном случае высока вероятность прогрессии заболевания и уменьшения продолжительности жизни пациентов (заключение германского исследования). По данным европейского исследования (с включением 12 стран), задержка в назначении дазатиниба при неэффективности иматиниба вела к снижению числа ПЦО и БМО. Исследование TIDEL-II продемонстрировало аналогичные показатели при сравнении сроков назначения нилотиниба. Назначение нилотиниба при недостижении БМО на иматинибе ведет к улучшению результатов выживаемости [76].

Выбор препарата ИТК второго поколения зависит от множества факторов, главными из которых являются: сопутствующая патология, мутационный статус, фаза ХМЛ, доступность препарата. В связи с этим, обширно дискутируется проблема поиска дополнительных маркеров, позволяющих определить причины резистентности к иматинибу и поиск факторов, определяющих целесообразность назначения иматиниба в качестве терапии первой линии. Перечень доказанных фактов резистентности к иматинибу неуклонно расширяется. Известны *BCR-ABL*-зависимые механизмы резистентности при ХМЛ: амплификации и мутации гена *BCR-ABL* и *BCR-ABL*-независимые механизмы: клональная эволюция с появлением новых хромосомных перестроек; нарушение фармакокинетических процессов иматиниба: усиленная продукция белка множественной лекарственной устойчивости (Pgp), включение дополнительных сигнальных путей, понижение уровня транспортного белка (hOCT1), увеличение концентрации $\alpha 1$ -гликопротеина, чрезмерная активация системы цитохрома P450 [16, 17, 23, 25, 32, 54, 57, 65, 71]. В качестве предикторов ответа на терапию иматинибом рассматриваются маркеры нарушения апоптоза, в том числе, гены онкосупрессоры p53 и p21 и их продукты, цитокины [38, 47].

Доказано, что концентрация препарата в плазме имеет решающее значение для достижения лечебного эффекта. Впервые о возможной роли низкой концентрации иматиниба в неудаче терапии ХМЛ указывалось в работах Н. Kantarjian [56]. В исследованиях по фармакокинетике иматиниба показано, что его биодоступность составляет 98 %. Максимальная концентрация достигается через 4 часа после приема 400–800 мг. Средний уровень максимальной концентрации составляет 2 596 нг/мл при дозе 400 мг/сут.; 3 508,9 при дозе 600 мг/сут.; 3 701,8 при дозе 800 мг/сут. Иматиниб имеет способность к кумуляции. Остаточная концентрация иматиниба (C_{trough}), (концентрация перед следующей дозой, оценивается через 24 ч от последнего приема) при приеме 400 мг иматиниба составляет свыше 570 нг/мл. Рост, вес и площадь поверхности тела пациента не влияют на уровень концентрации иматиниба в плазме. Эти данные подтверждены рядом исследований. В работе В. Peng с доказательной целью использовался регрессионный анализ, значимых различий не было [65]. В то же время отмечена незначительная корреляция между возрастом больных более 50 лет и повышением концентрации иматиниба [59]. Концентрация иматиниба в плазме может снизиться при одновременном приеме средств, относящихся к индукторам ферментов CYP3A4/5 цитохрома P450, в частности, индуктора фермента CYP3A4 – рифампицина. Имеются клинические наблюдения значительного снижения концентрации иматиниба при приеме препарата фенитоина (группа антиконвульсантов) – индуктора печеночного цитохрома P450 [65]. В связи с этим, назначения, необходимые больному ХМЛ, должны согласовываться с лечащим гематологом во избежание возможности нежелательных лекарственных взаимодействий.

В одном из разделов исследования IRIS изучалась концентрация иматиниба у больных ХМЛ в хронической фазе. Период полувыведения был равен 18 ч. Показатели среднего значения остаточной концентрации иматиниба в плазме у больных, принимавших дозу 400 мг/сут., составляли $C_{\min} = 979 \pm 530$ нг/мл. Равновесная концентрация становилась стабильной с 29 дня приема иматиниба [59]. Аналогичные результаты получены при исследовании концентрации иматиниба у 68 больных ХМЛ после 12 месяцев лечения. C_{trough} колебалась в диапазоне от 181 нг/мл до 2947 нг/мл. Средняя концентрация при приеме 400 мг иматиниба в сутки равнялась 1058 ± 557 нг/мл, при 600 мг составляла 1444 ± 710 нг/мл [49]. В исследовании, где 4 % больных ХМЛ получали иматиниб в дозе 800 мг, 6 % – 600 мг и 90 % – в дозе 400 мг, C_{trough} колебалась в пределах 203–2910 нг/мл, медиана равнялась 999 нг/мл [40].

Концентрация иматиниба, необходимая для гибели *BCR-ABL*-положительных клеточных линий, составляет 1 мкмоль/л (493,6 нг/мл), что определено данными *in vitro* и подтверждено клиническими исследованиями. Такая концентрация обычно достигается при приеме не менее 400 мг/сут. иматиниба к четвертой неделе терапии и ведет к снижению уровня лейкоцитов до нормальных значений [35].

По результатам многоцентрового исследования CSTI571A1L11TGLIVEC с участием 191 больного ХМЛ, при достижении ПЦО концентрация иматиниба в плазме была значительно выше – $1\,078 \pm 545$ нг/мл, чем у тех, кто не достиг ПЦО – 827 ± 323 нг/мл, $p = 0,045$. При объединении в общую группу больных, достигших ПЦО и частичного цитогенетического ответа (ЧЦО), концентрация иматиниба была выше, чем у больных ХМЛ с МинЦО, или не достигших ПЦО: $1\,066$ нг/мл vs 814 нг/мл, $p = 0,002$. При анализе молекулярного ответа ($N = 177$) различий не обнаружено: при БМО концентрация иматиниба составляла 976 ± 385 нг/мл, при отсутствии БМО – $1\,138 \pm 809$ нг/мл, $p = 0,387$. Не было различий при анализе наличия почечной недостаточности у больных ХМЛ [58].

Эти данные подтвердили более ранние исследования, проведенные R.A. Larson с соавторами, под наблюдением которых находились 351 больной ХМЛ, получавших иматиниб в дозе 400 мг. При достижении ПЦО уровень концентрации иматиниба (C_{trough} , определенная на 29 день от начала терапии) составляла более $1\,009 \pm 544$ нг/мл, при отсутствии ПЦО – 812 ± 409 нг/мл ($p = 0,01$). В этой же группе наблюдения показано, что в 75,9 % случаев пациенты, имевшие концентрацию иматиниба менее 647 нг/мл, достигли ПЦО, а у пациентов с концентрацией иматиниба от 647 до 1 170 нг/мл этот показатель составил 85,4 % ($p = 0,01$, критерий Фишера). У больных с уровнем концентрации иматиниба менее 647 нг/мл вероятность достижения ПЦО в течение 5 лет исследования была ниже, чем у больных с концентрацией 647–1170 нг/мл ($p = 0,005$). Вероятность достижения БМО в группе больных с концентрацией менее 647 нг/мл не превышала 25 %, в то время как у больных с уровнем от 647 нг/мл до 1 170 нг/мл равнялась 40 % ($p = 0,008$). Достаточный уровень концентрации иматиниба крайне необходим не только для достижения, но и для сохранения стабильного ПЦО. Если ПЦО достигался на невысоких цифрах иматиниба (менее 647 нг/мл), то 16 % больных ХМЛ теряли достигнутый ПЦО к 5 годам лечения. Достижение ПЦО на уровне концентрации иматиниба от 647 до 1170 нг/мл влекло за собой потерю ПЦО в 13 % случаев. Момент определения концентрации иматиниба в плазме больных ХМЛ имеет определенное значение: срок лечения должен быть не менее 29 дней [59].

Минимальный уровень концентрации иматиниба, необходимый для достижения БМО, составляет 1 002 нг/мл. Данный показатель – оптимальное пороговое значение концентрации иматиниба был получен с помощью ROC-анализа, при построении ROC-кривой зависимости достижения БМО от концентрации иматиниба (при уровне $AUC = 0,775$). В то же время в отдельных исследованиях авторы не указывают на наличие корреляционной связи уровня концентрации иматиниба и достижения БМО, вероятнее всего, это связано с особенностями критериев включения в исследование (исключение больных с прогрессией заболевания) [40].

По данным российской исследовательской группы, где анализировались больные ХМЛ в хронической фазе заболевания, определение концентрации иматиниба в плазме крови проводилось в срок терапии 18 месяцев, когда по критериям ELN, должен быть достигнут БМО. У больных с БМО C_{trough} достигла $1\,729,2 \pm 215,0$ нг/мл, а в группе больных ХМЛ, не достигших БМО – $962,1 \pm 77,2$ нг/мл ($p = 0,0007$), с обратной корреляционной связью ($r = -0,4$) между C_{trough} препарата и уровнем экспрессии гена *BCR-ABL*. Результаты исследования подтверждают связь между уровнем концентрации иматиниба и достижением молекулярной ремиссии у пациентов с ХМЛ [11].

Из результатов исследований по определению концентрации иматиниба следует, что уровень концентрации варьирует в достаточно широких диапазонах. Одним из первых об этом доложил

В. Peng – коэффициент вариации иматиниба по его данным колебался от 40 до 60 %, у части пациентов время до достижения максимальной концентрации составляло намного более 4 ч [60]. R. Larson представил коэффициент вариации иматиниба – 54,1 % [59]. Причины столь значительных колебаний концентрации разнообразны: прием лекарственных препаратов, специфика питания, коморбидные состояния, особенности генетического профиля ферментов [77]. Одним из ведущих ферментов, участников лекарственного метаболизма, является цитохром P450, обладающий чрезмерной вариабельностью. Метаболизм иматиниба, по данным *in vitro*, связан с изоферментами CYP3A4 и CYP3A5 системы цитохрома P450 [65]. Возможно, что вариации концентрации иматиниба в плазме связаны именно с вариабельностью данных ферментов.

Свое влияние на концентрацию иматиниба в плазме крови больных ХМЛ оказывает способность клетки элиминировать лекарственные препараты. Одним из регуляторов обратного лекарственного транспорта является Р-гликопротеид. Снижение эффективности иматиниба может быть связано с усиленной работой Р-гликопротеинового насоса [31]. Кодирование Р-гликопротеида осуществляется геном MDR1 и отдельные исследования указывают на корреляцию достижения БМО с генотипом данного гена [37]. Рассматривается значение и других белков: участвующих в обратном лекарственном транспорте, продуктов гена ABCG2 (BCRP); белка, способствующему активному поступлению иматиниба внутрь клетки – продукта OAT1-гена; белка плазмы – кислого альфа-1-гликопротеида [13, 65].

Одним из важных аспектов любой терапии является комплаентность больных к лечению. В ситуации с таргетной терапией ХМЛ эта проблема крайне важна, так как необоснованные перерывы в лечении ведут к потере достигнутых ранее ответов, увеличению вероятности развития вторичной резистентности к ИТК. Ростовской референс-лабораторией был проведен лекарственный мониторинг у больных ХМЛ (391 пациент), резистентных к терапии и/или имеющих вероятные лекарственные взаимодействия, или нарушающих схему лечения. В 3,8 % случаев значение C_{trough} было < 100 нг/мл [10, 11]. Столь низкая концентрация препарата в сыворотке крови указывает (по данными I фазы клинических испытаний) на отсутствие приема иматиниба в течение нескольких дней [65].

Концентрация иматиниба зависит от дозы иматиниба. В исследовании TOPS средняя C_{trough} составляла 1 040, 1 200, 1 935 и 2 690 нг/мл для 300, 400, 600 и 800 мг/сут. иматиниба, соответственно. Низкий уровень молекулярного ответа через 3, 6, 9 и 12 месяцев зафиксирован у больных с уровнем иматиниба < 1165 нг/мл. Установлена связь высокой концентрации иматиниба (более 3 180 нг/мл) с 3–4 степенями нейтропении и негематологической токсичностью [42, 45]. В одном из блоков исследования EUTOS, где анализировались данные французского исследования (1 985 больных), изучалось значение исследования концентрации для оптимизации дозы иматиниба. С использованием метода логистической регрессии, показано, что длительность лечения и концентрация иматиниба $C_{trough} > 1000$ нг/мл были связаны с БМО и ПМО с коэффициентом соотношения 1,69 и 2,08, соответственно.

Таким образом, разноплановые клинические исследования подтверждают значение концентрации иматиниба в плазме больных ХМЛ при оценке эффекта терапии. Определение уровня концентрации иматиниба возможно применять в качестве самостоятельного критерия для контроля над процессом лечения иматинибом у больных ХМЛ. Поддержание концентрации иматиниба на уровне $C_{trough} 1 000$ нг/мл способствует достижению оптимального ответа на лечение [41, 42, 59]. В то же время верхние границы необходимой эффективной терапевтической концентрации не до конца определены. Дальнейшие исследования в этом направлении необходимы для индивидуализации лечения, оптимизации терапии и более обоснованному переходу на ИТК последующих поколений.

Несмотря на то, что хронический миелолейкоз в настоящее время является одним наиболее изученных гемобластозов, многие аспекты диагностики, прогнозирования, лечения, оценки эффективности терапии, в том числе с позиций клинической практики требуют дальнейшего всестороннего изучения.

Список литературы

1. Абдулкадыров, К. М. Хронический миелолейкоз / К. М. Абдулкадыров, С. С. Бесемельцев, О. А. Рукавицын. – М.: Специальная литература, 2006. – 464 с.
2. Антипова, Л. А. Долгосрочные результаты применения иматиниба (гливек) в лечении больных хроническим миелолейкозом в фазе акселерации / Л. А. Антипова, С. С. Лория, С. В. Семочкин, А. Г. Румянцев // Онкогематология. – 2009. – № 1. – С. 14–20.
3. Бадалова, Г. Ч. Изучение эффективности иматиниба у больных хроническим миелоидным лейкозом в хронической фазе: результаты 6-летнего исследования / Г. Ч. Бадалова, Р. Ш. Рустамов // Гематология и трансфузиология. – 2012. – Т. 57, № 3 (Приложение) – С. 30.

4. Виноградова, О. Ю. Проблемы организации лечения хронического миелолейкоза в России / О. Ю. Виноградова, С. М. Куликов, С. М. Куцев, Т. И. Поспелова, Л. В. Заклякова, Н. Д. Хорошко // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика – 2011. – Т. 4, № 4. – С. 292–297.
5. Волкова, М. А. Новые возможности в терапии хронического миелолейкоза: дазатиниб / М. А. Волкова // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика – 2008. – Т. 1, № 3. – С. 218–225.
6. Волкова, С. А. Эффект от терапии иматинибом по данным клинко-эпидемиологического мониторинга хронического миелолейкоза в Нижегородской области за период 2000–2010 гг. / С. А. Волкова, О. В. Ковалишенина, Е. А. Гостюжова, О. В. Шурыгина, И. Н. Самарина, Н. Н. Боровков // Гематология и трансфузиология. – 2011. – Т. 56, № 4. – С. 17–22.
7. Зарицкий, А. Ю. Результаты многоцентрового исследования терапии гливеком больных хроническим миелолейкозом в хронической фазе / А. Ю. Зарицкий, Э. Г. Ломаиа, О. Ю. Виноградова, Г. А. Дружкова, С. С. Круглов, Е. М. Абакумов, М. А. Соколова, И. С. Немченко, Е. С. Захарова, Л. Г. Ковалева, Т. И. Колошейнова, С. Р. Горячева, Л. Ю. Колосова, М. В. Вахрушева, С. С. Лория, Л. А. Чернова, А. В. Захарова, Т. И. Поспелова, И. В. Крылова, А. С. Лямкина, Е. Р. Мачюлайтене, С. В. Кузнецов, Е. Ю. Чельшева, В. Л. Иванова, В. Ю. Удальева, Т. В. Шнейдер, Ю. С. Огородникова, В. С. Журавлев, И. С. Мартынкевич, Е. В. Домрачева, Б. В. Афанасьев, К. М. Абдулкадыров, Н. Д. Хорошко, А. Г. Туркина // Гематология и трансфузиология. – 2007. – Т. 52, № 2. – С. 13–17.
8. Кривова, С. П. Результаты лечения больных Ph-позитивным хроническим миелолейкозом ингибиторами тирозинкиназы в Самарской области / С. П. Кривова, Е. Ю. Федорова, Л. А. Нетроглова, Т. Ю. Степанова, В. А. Россиев, Н. К. Хомчук, И. Л. Давыдкин // Гематология и трансфузиология. – 2012. – Т. 57, № S3. (Приложение). – С. 55–56.
9. Клиническая онкогематология : руководство для врачей / под ред. М. А. Волковой. – М. : Медицина, 2001. – 576 с.
10. Куцев, С. И. Генетический мониторинг таргетной терапии хронического миелоидного лейкоза : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / С. И. Куцев. – М., 2009. – 45 с.
11. Куцев, С. И. Лекарственный мониторинг терапии хронического миелолейкоза иматинибом / С. И. Куцев, О. С. Оксенюк, Е. Г. Кравченко, Ю. В. Шатохин, Е. А. Гранкина, Ю. С. Богданова, Е. В. Бурнашева, Т. В. Чагорова, Т. Ю. Клиторченко, Г. Б. Кучма, А. С. Лямкина, Е. Р. Мачюлайтене, Л. И. Напсо, Н. В. Новоспасская, Т. И. Поспелова, И. Н. Самарина, О. М. Сендерова, О. Д. Сердюк, В. С. Шамрай, Л. В. Заклякова, Е. Н. Жиганова, Н. Д. Хорошко, А. Г. Туркина // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика – 2010. – Т. 3, № 1. – С. 1–9.
12. Ломаиа, Е. Г. Хронический миелолейкоз – до и после применения иматиниба (часть I) / Е. Г. Ломаиа, Д. В. Моторин, Е. Г. Романова, А. Ю. Зарицкий // Онкогематология. – 2009. – № 2. – С. 4–16.
13. Ломаиа, Е. Г. Хронический миелолейкоз – до и после применения иматиниба (часть II) / Е. Г. Ломаиа, Н. С. Лозорко, Е. Саламатова, Е. Г. Романова, А. Ю. Зарицкий // Онкогематология. – 2009. – № 3. – С. 40–56.
14. Любимова, Л. С. Трансплантация аллогенного костного мозга у больных хроническим миелолейкозом / Л. С. Любимова, В. Г. Савченко, И. А. Демидова, Е. И. Желнова, Е. В. Домрачева, А. В. Мисюрин, Е. Н. Паровичникова, И. В. Гальцева, Г. А. Клясова, Л. П. Порешина, Р. М. Кутыгина, А. П. Шпакова, Е. Н. Гяско, Л. А. Кузьмина, И. Б. Капланская, Е. О. Грибанова, О. С. Покровская, Т. В. Гапонова // Гематология и трансфузиология. – 2007. – Т. 52, № 6. – С. 27–31.
15. Любимова, Л. С. HLA-идентичная трансплантация костного мозга в первой хронической фазе хронического миелолейкоза в ранние сроки заболевания или длительная терапия ингибиторами тирозинкиназ? / Л. С. Любимова, Л. А. Кузьмина, Е. С. Урнова, Е. И. Желнова, М. В. Анухина, Л. П. Менделеева, Т. В. Гапонова, И. В. Гальцева, О. С. Покровская, Р. М. Кутыгина, М. Н. Васильева, А. П. Шпакова, Е. Г. Хамаганова, Т. И. Булычева, Е. В. Домрачева, С. В. Варламова, Н. Н. Калинин, Е. Н. Гласко, И. Б. Капланская, Е. Н. Паровичникова, В. Г. Савченко // Гематология и трансфузиология. – 2012. – Т. 57, № 3. – С. 6–10.
16. Мисюрин, А. В. Молекулярная диагностика хронического миелолейкоза / А. В. Мисюрин, Е. В. Аксенова, А. А. Крутов, А. В. Лукьяненко, Ю. П. Финашутина, М. В. Сучкова, В. В. Тихонова, Е. Ю. Чельшева, И. Н. Солдатова, А. Г. Туркина, И. Д. Хорошко // Гематология и трансфузиология. – 2007. – Т. 52, № 2. – С. 35–40.
17. Овсянникова, Е. Г. Мутационный статус резистентных к иматинибу больных хроническим миелолейкозом / Е. Г. Овсянникова, К. Д. Капланов, Т. Ю. Клиторченко, А. В. Мисюрин, И. Л. Давыдкин, Л. В. Заклякова, Е. А. Попов, Б. Н. Левитан // Онкогематология. – 2012. – № 4 – С. 16–23.
18. Поспелова, Т. И. Анализ результатов таргетной терапии у больных хроническим миелолейкозом / Т. И. Поспелова, А. С. Лямкина, И. Н. Нечунаева, Л. М. Маслова, Е. В. Мельниченко // Гематология и трансфузиология. – 2012. – Т. 57, № S3 (Приложение). – С. 21.
19. Руководство по гематологии : в 3 т. / под ред. А. И. Воробьева. – М. : Ньюдимед, 2003. – Т. 2. – 280 с.

20. Туркина, А. Г. Российский регистр по лечению хронического миелоидного лейкоза в рутинной клинической практике : итоги многолетней работы / А. Г. Туркина, А. К. Голенков, Л. И. Напсо, И. В. Крылова, Т. Ю. Клиточенко, О. М. Сендерова, Н. П. Ким // Эффективная фармакотерапия. Онкология, гематология и радиология. – 2015. – № 10. – С. 8–13.
21. Хамаганова, Е. Г. Активная вакцинация при хроническом миелолейкозе / Е. Г. Хамаганова // Гематология и трансфузиология. – 2008. – Т. 53, № 2. – С. 42–49.
22. Чельшева, Е. Ю. Мониторинг минимальной остаточной болезни у больных хроническим миелолейкозом : клиническое значение полимеразной цепной реакции в режиме реального времени / Е. Ю. Чельшева, А. Г. Туркина, А. В. Мисюрин, Е. В. Аксенова, Е. В. Домрачева, А. В. Захарова, П. Д. Хорошко // Терапевтический архив. – 2007. – Т. 79, № 4. – С. 49–52.
23. Apperley, J. F. Part I : Mechanisms of resistance to imatinib in chronic myeloid leukaemia / J. F. Apperley // Lancet Oncol. – 2007. – Vol. 8, № 11. – P. 1018–1029.
24. Ayoubi, M. A phase 2 study of the combination of omacetaxine and imatinib in the treatment of patients with chronic myeloid leukemia (CML) in advanced stages or after failure to imatinib / M. Ayoubi, H. M. Kantarjian, W. Wierda, A. Ferrajoli, J. Hiteshew, Z. Estrov, J. Cortes-Franco // Blood (ASH Annual Meeting Abstracts). – 2009. – Vol. 114, abstr. 2193.
25. Baccarani, M. Chronic myeloid leukemia : an update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet / M. Baccarani, J. Cortes, F. Pane, D. Niederwieser, G. Saglio, J. Apperley, F. Cervantes, M. Deininger, A. Gratwohl, F. Guilhot, A. Hochhaus, M. Horowitz, T. Hughes, H. Kantarjian, R. Larson, J. Radich, B. Simonsson, R. T. Silver, J. Goldman, R. Hehlmann // J. Clin. Oncol. – 2009. – Vol. 27, № 35. – P. 6041–6051.
26. Baccarani, M. Comparison of imatinib 400 mg and 800 mg daily in the front-line treatment of high-risk, Philadelphia-positive chronic myeloid leukemia : a European LeukemiaNet Study / M. Baccarani, G. Rosti, F. Castagnetti, I. Haznedaroglu, K. Porkka, E. Abruzzese, G. Alimena, H. Ehrencrona, H. Hjorth-Hansen, V. Kairisto, L. Levato, G. Martinelli, A. Nagler, J. Lanng Nielsen, U. Ozbek, F. Palandri, F. Palmieri, F. Pane, G. Rege-Cambrin, D. Russo, G. Specchia, N. Testoni, O. Weiss-Bjerrum, G. Saglio, B. Simonsson // Blood. – 2009. – Vol. 113, № 19. – P. 4497–4504.
27. Cortes-Franco, J. Safety and efficacy of subcutaneous-administered omacetaxine mepesuccinate in imatinib-resistant chronic myeloid leukemia (CML) patients who harbor the Bcr- Abl T315I mutation-results of an ongoing multicenter phase 2/3 study / J. Cortes-Franco, H. J. Khoury, F. E. Nicolini, N.S.Corm, J. H. Lipton, D. Jones, A. Hochhaus, A. R. Craig, A. C. Benichou, E. Humphriss, H. Kantarjian // Blood (ASH Annual Meeting Abstracts). – 2009. – Vol. 114, abstr. 644.
28. Cortes, J. A phase III, randomized, open-label study of 400 mg versus 800 mg of imatinib mesylate (IM) in patients (pts) with newly diagnosed, previously untreated chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) using molecular endpoints : 1-year results of TOPS (Tyrosine Kinase Inhibitor Optimization and Selectivity) study / J. Cortes, M. Baccarani, F. Guilhot, B. J. Druker, S. Branford, D. W. Kim, F. Pane, M. Rudoltz, R. Yu, L. T. Collins, T. Krahnke, J. P. Radich, T. P. Hughes // Blood. – 2008. – Vol. 112. – P. 130–131.
29. Cortes, J. E. Bosutinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia : results from the BELA trial / J. E. Cortes, D. W. Kim, H. M. Kantarjian, T. H. Brümmendorf, I. Dyagil, L. Griskevicius, H. Malhotra, C. Powell, K. Gogat, A. M. Countouriotis, C. Gambacorti-Passerini // J. Clin Oncol. – 2012. – Vol. 30, № 28. – P. 3486–3492.
30. Cortes, J. E. Phase III, randomized, open-label study of daily imatinib mesylate 400 mg versus 800 mg in patients with newly diagnosed, previously untreated chronic myeloid leukemia in chronic phase using molecular endpoints : tyrosine kinase inhibitor optimization and selectivity study / J. E. Cortes, M. Baccarani, F. Guilhot, B. J. Druker, S. Branford, D. W. Kim, F. Pane, R. Pasquini, S. L. Goldberg, M. Kalaycio, B. Moiraghi, J. M. Rowe, E. Tothova, C. De Souza, M. Rudoltz, R. Yu, T. Krahnke, H. M. Kantarjian, J. P. Radich, T. P. Hughes // J. Clin. Oncol. – 2010. – Vol. 28, № 3 – P. 424–430.
31. Crossman, L. C. hOCT 1 and resistance to imatinib / L. C. Crossman., B. J. Druker, M. W. Deininger, M. Pirmohamed, L. Wang, R. E. Clark // Blood. – 2005. – Vol. 106, № 3. – P. 1133–1134.
32. Deininger M. W. International randomized study of interferon vs STI571 (IRIS) 8-year follow up : sustained survival and low risk for progression or events in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) treated with imatinib / M. W. Deininger, S. G. O'Brien, F. Guilhot, J. M. Goldman, A. Hochhaus, T. P. Hughes, J. P. Radich, A. K. Hatfield, M. Mone, J. Filian, J. Reynolds, I. Gathmann, R. A. Larson, B. J. Druker // Blood (ASH Annual Meeting Abstracts). – 2009. – Vol. 114, abstr. 1126.
33. Deininger, M. W. The molecular biology of chronic myeloid leukemia / M. W. Deininger, J. M. Goldman, J. Melo // Blood. – 2000. – Vol. 96, № 10. – P. 3343–3356.
34. Dewald, G. W. Highly sensitive fluorescence in situ hybridization method to detect double BCR/ABL fusion and monitor response to therapy in chronic myeloid leukemia / G. W. Dewald, W. A. Wyatt, A. L. Juneau, R. O. Carlson, A. R. Zinsmeister, S. M. Jalal, J. L. Spurbeck, R. T. Silver // Blood. – 1998. – Vol. 91, № 9. – P. 3357–3365.
35. Druker, B. J. Effects of a selective inhibitor of the ABL tyrosine kinase on the growth of BCR-ABL positive cells / B. J. Druker, S. Tamura, E. Buchdunger, S. Ohno, G. M. Segal, S. Fanning, J. Zimmermann, N. B. Lydon // Nat. Med. – 1996. – Vol. 2, № 5. – P. 561–566.

36. Druker, B. J. Imatinib as a paradigm of targeted therapies / B. J. Druker // *Adv. Cancer. Res.* – 2004. – Vol. 91. – P. 1–30.
37. Dulucq, S. Multidrug resistance gene (MDR1) polymorphisms are associated with major molecular responses to standard-dose imatinib in chronic myeloid leukemia / S. Dulucq, S. Bouchet, B. Turcq, E. Lippert, G. Etienne, J. Reiffers, M. Molimard, M. Krajcinovic, F. X. Mahon // *Blood.* – 2008. – Vol. 112, № 5. – P. 2024–2027.
38. Ferrandiz, N. p21(Cip1) confers resistance to imatinib in human chronic myeloid leukaemia cells / N. Ferrandiz, J. M. Caraballo, M. Albajar, M. T. Gomez-Casares, C. E. Lopez-Jorge, R. Blanco, M. D. Delgado, J. Leon // *Cancer Lett.* – 2010. – Vol. 292, № 1. – P. 133–139.
39. Fialkow, P. J. Chronic myelocytic leukemia : clonal origin in a stem cell common to the granulocyte, erythrocyte, platelet and monocyte/macrophage / P. J. Fialkow, R. J. Jacobson, T. Papayannopoulou // *Am. J. Med.* – 1977. – Vol. 63, № 1. – P. 125–130.
40. Forreest, D. L. Cytogenetic and molecular responses to standard-dose imatinib in chronic myeloid leukemia are correlated with Sokal risk scores and duration of therapy but not trough imatinib plasma levels / D. L. Forreest, S. Trainor, R. R. Brinkman, M. J. Barnett, D. E. Hogge, T. J. Nevill, J. D. Shepherd, S. H. Nantel, C. L. Toze, H. J. Sutherland, K. W. Song, J. C. Lavoie, M. M. Power, Y. Abou-Mourad, C. A. Smith // *Leuk. Res.* – 2008. – Vol. 33, № 2. – P. 271–275.
41. Foryciarz, K. Imatinib trough plasma concentration and its correlation with clinical response in chronic phase and accelerated phase of CML / K. Foryciarz, M. Molimard, F. X. Mahon, I. Florek, T. Sacha, M. Sobocinski, A. B. Skotnicki // *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts).* – 2008. – Vol. 112, abstr. 4269.
42. Guilhot, F. Imatinib pharmacokinetic (PK) exposure and its correlation with clinical outcome in patients with chronic-phase chronic myeloid leukemia for 400 mg and 800 mg daily doses (Tyrosine Kinase Inhibitor Optimization and Selectivity [TOPS]) / F. Guilhot, T. P. Hughes, J. Cortes, Y. Wang, M. Hayes, A. Gichangi, B. J. Druker, M. Baccarani // *Blood.* – 2008. – Vol. 112. – P. 170.
43. Goldman, J. M. Ponatinib for chronic myeloid leukemia / J. M. Goldman // *N. Engl. J. Med.* – 2012 – Vol. 367, № 22. – P. 2148–2149.
44. Gratwohl, A. Risk assessment for patients with chronic myeloid leukaemia before allogeneic blood or marrow transplantation. Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation / A. Gratwohl, J. Hermans, J. M. Goldman, W. Arcese, E. Carreras, A. Devergie, F. Frassoni, G. Gahrton, H. J. Kolb, D. Niederwieser, T. Ruutu, J. P. Vernant, T. de Witte, J. Apperley // *Lancet.* – 1998. – Vol. 352, № 9134. – P. 1087–1092.
45. Guilhot, F. Plasma exposure of imatinib and its correlation with clinical response in the Tyrosine Kinase Inhibitor Optimization and Selectivity Trial / F. Guilhot, T. P. Hughes, J. Cortes, B. J. Druker, M. Baccarani, I. Gathmann, M. Hayes, C. Granvil, Y. Wang // *Haematologica.* – 2012. – Vol. 97, № 5. – P. 731–738.
46. Guilhot, J. Analyzing molecular response in chronic myeloid leukemia clinical trials: Pitfalls and golden rules/ J. Guilhot, C. Preudhomme, F. X. Mahon, F. Guilhot // *Cancer.* – 2015. – Vol. 121. – № 4. – P. 490–497.
47. Guillem, V. Functional polymorphisms in SOCS1 and PTPN22 genes correlate with the response to imatinib treatment in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia / V. Guillem, P. Amat, F. Cervantes, A. Alvarez-Larrán, J. Cervera, M. Maffioli, B. Bellosillo, M. Collado, I. Marugán, F. Martínez-Ruiz, J. C. Hernández-Boluda // *Leuk. Res.* – 2012. – Vol. 36, № 2. – P. 174–181.
48. Hahn, E. A. Quality of life in patients with newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia on imatinib versus interferon alfa plus low-dose cytarabine : results from the IRIS Study / E. A. Hahn, G. A. Glendenning, M. V. Sorensen, S. A. Hudgens, B. J. Druker, F. Guilhot, R. A. Larson, S. G. O'Brien, D. G. Dobrez, M. L. Hensley, D. Cella // *J. Clin. Oncol.* – 2003. – Vol. 21, № 11. – P. 2138–2146.
49. Hasford, J. New prognostic score for survival of patients with chronic myeloid leukemia treated with interferon alfa. Writing Committee for the Collaborative CML Prognostic Factors Project Group / J. Hasford, M. Pfirmann, R. Hehlmann, N. C. Allan, M. Baccarani, J. C. Kluin-Nelemans, G. Alimena, J. L. Steegmann, H. Ansari // *J. Nat. Cancer Institut.* – 1998. – Vol. 90, № 11. – P. 850–858.
50. Hehlmann R. Treatment optimization by high-dose imatinib: randomized comparison of imatinib 800 mg versus imatinib 400 mg +/- IFN in newly diagnosed *BCR-ABL* positive chronic phase (CP) CML : the German CML-study IV / R. Hehlmann, M. Lauseker, S. Jung-Munkwitz, J. E. Schubert, C. Haferlach, S. W. Krause, A. Gratwohl, J. Hasford, A. Hochhaus, S. Saussele // *J. Clin Oncol.* – 2010. – Vol. 28, no. 15 (suppl), abstr. 6517.
51. Hehlmann, R. Randomized comparison of busulfan and hydroxyurea in chronic myelogenous leukemia : prolongation of survival by hydroxyurea / R. Hehlmann, H. Heimpel, J. Hasford, H. J. Kolb, H. Pralle, D. K. Hossfeld, W. Queisser, H. Löffler, B. Heinze, A. Georgii, P. V. Wussow, C. Bartram, M. Griebhammer, L. Bergmann, U. Essers, C. Falge, A. Hochhaus, U. QueiBer, C. Sick, P. Meyer, N. Schmitz, K. Verpoort, H. Eimermacher, F. Walther, M. Westerhausen, U. R. Kleberg, A. Heilein, A. Kabisch, C. Barz, R. Zimmermann, G. Meuret, A. Tichelli, W. E. Berdel, L. Kanz, B. Anger, F. J. Tigges, L. Schmid, W. Brockhaus, R. Zankovich, U. Schlafer, L. WeiBenfels, K. Mainzer, A. Tobler, M. Perker, J. Hohnloser, D. Messener, J. Thiele, T. Buhr, H. Ansari // *Blood.* – 1993. – Vol. 82, № 2. – P. 398–407.

52. Hehlmann, R. Randomized comparison of interferon alpha and hydroxyurea with hydroxyurea monotherapy in chronic myeloid leukemia (CML-study II) : prolongation of survival by the combination of interferon alpha and hydroxyurea / R. Hehlmann, U. Berger, M. Pfirrmann, A. Hochhaus, G. Metzgeroth, O. Maywald, J. Hasford, A. Reiter, D. K. Hossfeld, H. J. Kolb, H. Löffler, H. Pralle, W. Queisser, M. Griesshammer, C. Nerl, R. Kuse, A. Tobler, H. Eimermacher, A. Tichelli, C. Aul, M. Wilhelm, J. T. Fischer, M. Perker, C. Scheid, M. Schenk, J. Weiss, C. R. Meier, S. Kremers, L. Labedzki, T. Schmeiser, H. P. Lohrmann, H. Heimpel // *Leukemia*. – 2003. – Vol. 17, № 8. – P. 1529–1537.
53. Hughes, T. P. Impact of early dose intensity on cytogenetic and molecular responses in chronic-phase CML patients receiving 600 mg/day of imatinib as initial therapy / T. P. Hughes, S. Branford, D. L. White, J. Reynolds, R. Koelmeyer, J. F. Seymour, K. Taylor, C. Arthur, A. Schwarzer, J. Morton, J. Cooney, M. F. Leahy, P. Rowlings, J. Catalano, M. Hertzberg, R. Filshie, A. K. Mills, K. Fay, S. Durrant, H. Januszewicz, D. Joske, C. Underhill, S. Dunkley, K. Lynch, A. Grigg // *Blood*. – 2008. – Vol. 112, № 10. – P. 3965–3973.
54. Jabbour, E. Chronic myeloid leukemia : mechanisms of resistance and treatment / E. Jabbour, S. A. Parikh, H. Kantarjian, J. Cortes // *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* – 2011. – Vol. 25, № 5. – P. 981–995.
55. Kantarjian, H. Dasatinib or imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia : 2-year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION) / H. Kantarjian, N. P. Shah, J. E. Cortes, M. Baccarani, M. B. Agarwal, M. S. Undurraga, J. Wang, J. J. Ipiña, D. W. Kim, M. Ogura, C. Pavlovsky, C. Junghans, J. H. Milone, F. E. Nicolini, T. Robak, J. Van Droogenbroeck, E. Vellenga, M. B. Bradley-Garelik, C. Zhu, A. Hochhaus // *Blood*. – 2012. – Vol. 119, № 5. – P. 1123–1129.
56. Kantarjian, H. Highdose imatinib mesylate therapy in newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive chronic phase chronic myeloid leukemia / H. Kantarjian, M. Talpaz, S. O'Brien, G. Garcia-Manero, S. Verstovsek, F. Giles, M. B. Rios, J. Shan, L. Letvak, D. Thomas, S. Faderl, A. Ferrajoli, J. Cortes // *Blood*. – 2004. – Vol. 103, № 8. – P. 2873–2878.
57. Kantarjian, H. New insights into the pathophysiology of chronic myeloid leukemia and imatinib resistance / H. Kantarjian, M. Talpaz, F. Giles, S. O'Brien, J. Cortes // *Ann. Intern. Med.* – 2006. – Vol. 145, № 12. – P. 913–923.
58. Koren-Michowitz, M. Imatinib plasma trough levels in chronic myeloid leukaemia : results of a multicentre study CSTI571AIL11TGLIVEC / M. Koren-Michowitz, Y. Volchek, E. Naparstek, I. Gavish, I. Levi, J. M. Rowe, A. Shimoni, A. Nagler // *Hematol Oncol.* – 2012. – Vol. 30, № 4. – P. 200–205.
59. Larson, R. A. Imatinib pharmacokinetics and its correlation with response and safety in chronic-phase chronic myeloid leukemia : a subanalysis of the IRIS study / R. A. Larson, B. J. Druker, F. Guilhot, S. G. O'Brien, G. J. Riviere, T. Krahnke, I. Gathmann, Y. Wang // *Blood*. – 2008. – Vol. 111, № 8. – P. 4022–4028.
60. Larson, R. A. Nilotinib vs imatinib in patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia in chronic phase : ENESTnd 3-year follow-up / R. A. Larson, A. Hochhaus, T. P. Hughes, R. E. Clark, G. Etienne, D. W. Kim, I. W. Flinn, M. Kurokawa, B. Moiraghi, R. Yu, R. E. Blakesley, N. J. Gallagher, G. Saglio, H. M. Kantarjian // *Leukemia*. – 2012. – Vol. 26, № 10. – P. 2197–2203.
61. Larson, R. A. On behalf of IRIS / Imatinib (STI571 Glivec) as initial therapy for patients with newly Ph⁺ chronic myeloid leukemia (CML) : results of a randomized phase III study vs interferon+Ara-C in / R. A. Larson // *Blood*. – 2002. – Vol. 100, № 111. – P. 48.
62. Mayer, B. J. Mutagenic analysis of the role of SH2 and SH3 domains in regulation of the Abl tyrosine kinases / B. J. Mayer, D. Baltimore // *Mol. Cell. Biol.* – 1994. – Vol. 14, № 5. – P. 2883–2894.
63. Melo, J. V. BCR-ABL gene variants / J. V. Melo // *Baillieres Clin. Hematol.* – 1997. – Vol. 10, № 2. – P. 203–222.
64. O'Hare, T. AP24534, a pan-BCR-ABL inhibitor for chronic myeloid leukemia, potently inhibits the T315I mutant and overcomes mutation-based resistance / T. O'Hare, W. C. Shakespeare, X. Zhu, C. A. Eide, V. M. Rivera, F. Wang, L. T. Adrian, T. Zhou, W. S. Huang, Q. Xu, C. A. 3rd Metcalf, J. W. Tyner, M. M. Loriaux, A. S. Corbin, S. Wardwell, Y. Ning, J. A. Keats, Y. Wang, R. Sundaramoorthi, M. Thomas, D. Zhou, J. Snodgrass, L. Commodore, T. K. Sawyer, D. C. Dalgarno, M. W. Deininger, B. J. Druker, T. Clackson // *Cancer Cell*. – 2009. – Vol. 16, № 5. – P. 401–412.
65. Peng, B. Clinical pharmacokinetics of imatinib / B. Peng, P. Lloyd, H. Schran // *Clin. Pharmacokinet.* – 2005. – Vol. 44, № 9. – P. 879–894.
66. Quintas-Cardama, A. Homoharringtonine, omacetaxine mepesuccinate, and chronic myeloid leukemia circa 2009 / A. Quintas-Cardama, H. Kantarjian, J. Cortes // *Cancer*. – 2009. – Vol. 115, № 23. – P. 5382–5393.
67. Quintas-Cardama, A. Molecular biology of BCR-ABL1-positive chronic myeloid leukemia / A. Quintas-Cardama, J. Cortes // *Blood*. – 2009. – Vol. 113, № 8. – P. 1619–1630.
68. Ries, L. SEER cancer statistics review / L. Ries, D. Melbert, M. Krapcho. Available from : Bethesda : U.S. National Cancer Institute. Режим доступа: http://www.seer.cancer.gov/csr/1975_2005, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. англ. – Дата обращения: 01.08.2015.
69. Sokal, J. E. Prognostic discrimination in «good-risk» chronic granulocytic leukaemia / J. E. Sokal, E. B. Cox, M. Baccarani, S. Tura, G. A. Gomez, J. E. Robertson, C. Y. Tso, T. J. Braun, B. D. Clarkson, F. Cervantes, C. Rozman // *Blood*. – 1984. – Vol. 63, № 4. – P. 789–799.
70. Sokal, J. E. Staging and prognosis in chronic myelogenous leukemia / J. E. Sokal, M. Baccarani, D. Russo, S. Tura // *Semin. Hematol.* – 1988. – Vol. 25, № 1. – P. 49–61.

71. Soverini, S. BCR-ABL kinase domain mutation analysis in chronic myeloid leukemia patients treated with tyrosine kinase inhibitors : recommendations from an expert panel on behalf of European LeukemiaNet / S. Soverini, A. Hochhaus, F. E. Nicolini, F. Gruber, T. Lange, G. Saglio, F. Pane, M. C. Müller, T. Ernst, G. Rosti, K. Porkka, M. Baccarani, N. C. Cross, G. Martinelli // *Blood*. – 2011. – Vol. 18, № 5. – P. 1208–1215.
72. Steelman, L. S. JAK / STAT, Raf / MEK / ERK, PI3K / Akt and BCR – ABL in cell cycle progression and leukemogenesis / L. S. Steelman, S. C. Pohnert, J. G. Shelton, R. A. Franklin, F. E. Bertrand, J. A. McCubrey // *Leukemia*. – 2004. – Vol. 18, № 2. – P. 189–218.
73. Swedish Cancer Registry. Annual report publications of the centre of epidemiology at the National Board of Health and Welfare 1998–2006. Режим доступа : http://www.socialstyrelsen.se/Statistik/statistik_amne/Cancer, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. англ. – Дата обращения: 01.08.2015.
74. Swerdlov, S. H., WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th Edition International Agency for Research on Cancer. / S. H. Swerdlov, E. Campo, N. Lee Harris, E. S. Jaffe, S. A. Pileri, H. Stein, J. Thiele, J. W. Vardiman. – Lyon, 2008. – P. 113–118.
75. Talpaz, M. Dasatinib in imatinib-resistant Philadelphia chromosome-positive leukemias / M. Talpaz, N. P. Shah, H. Kantarjian, N. Donato, J. Nicoll, R. Paquette, J. Cortes, S. O'Brien, C. Nicaise, E. Bleickardt, M. A. Blackwood-Chirchir, V. Iyer, T. T. Chen, F. Huang, A. P. Decillis, C. L. Sawyers // *N. Engl. J. Med.* – 2006. – Vol. 354, № 24. – P. 2531–2541.
76. Yeung, D. T., Selective escalation of imatinib therapy and early switching to nilotinib in de novo chronic phase CML patients : Interim results from the TIDEL-II trial / D. T. Yeung, M. Osborn, D. White, S. Branford, L. Haswell, C. Slader, S. Issa, D. K. Hiwase, M. Hertzberg, A. P. Schwarzer, R. Filshie, C. K. Arthur, Y. Kwan, C. Y. Forsyth, D. M. Ross, A. K. Mills, A. Grigg, T. Hughes, B. Allg // *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*. – 2010. – Vol. 116, abstr. 209.
77. Wilkinson, G. R. Cytochrome P4503A (CYP3A) metabolism : prediction of in vivo activity in humans / G. R. Wilkinson // *J. Pharmacokinet. Biopharm.* – 1996. – Vol. 24, № 5. – P. 475–490.

References

1. Abdulkadyrov K. M., Bessmel'tsev S. S., Rukavitsyn O. A. Khronicheskiy mielolejkoz [Chronic myeloid leukemia]. Moscow, Spetsial'naya literatura, 2006, 464 p.
2. Antipova L. A., S. S., Semochkin S. V., Rumyantsev A. G. Dolgosrochnye rezul'taty primeneniya imatiniba (glevek) v lechenii bol'nykh khronicheskim mielolejkozom v faze akseleratsii [Long-term treatment outcome in chronic myeloid leukemia patients in accelerated phase treated with imatinib (glevec)]. *Onkogematologiya [Oncohematology]*, 2009, no. 1, pp. 14–20.
3. Badalova G. Ch., Rustamov R. Sh. Izuchenie effektivnosti imatiniba u bol'nykh khronicheskim mieloidnym lejkozom v khronicheskoy faze: rezul'taty 6-letnego issledovaniya [The study of the effectiveness of imatinib in patients with chronic myeloid leukemia in a chronic phase: results of a 6-year study]. *Gematologiya i transfuziologiya [Hematology and Transfusiology]*, 2012, vol. 57, no. S3 (appendix), p. 30.
4. Vinogradova O. Yu., Kulikov S. M., Kutsev S. I., Pospelova T. I., Zaklyakova L. V., Khoroshko N. D. Problemy organizatsii lecheniya khronicheskogo mielolejkoza v Rossii [Problems of the organization of chronic myeloid leukemia therapy in the Russian Federation]. *Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamental'nye issledovaniya i klinicheskaya praktika [Clinical Oncohematology. Basic Research and Clinical Practice]*, 2011, vol. 4, no. 4, pp. 292–297.
5. Volkova, M. A. Novye vozmozhnosti v terapii khronicheskogo mielolejkoza : dazatinib [New possibilities in the therapy of the chronic myelocytic leukemia: dasatinib]. *Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamental'nye issledovaniya i klinicheskaya praktika [Clinical Oncohematology. Basic Research and Clinical Practice]*, 2008, vol. 1, no. 3, pp. 218–225.
6. Volkova S. A., Kovalishena O. V., Gostyuzhova E. A., Shurygina O. V., Samarina I. N., Borovkov N. N. Efekt ot terapii imatinibom po dannym kliniko-epidemiologicheskogo monitoringa khronicheskogo mielolejkoza v Nizhegorodskoy oblasti za period 2000–2010 gg. [Efficiency of imatinib therapy: summing up the results of clinical epidemiological monitoring of chronic myeloid leukemia in the County to Nizhny Novgorod over the period of 2000–2010]. *Gematologiya i transfuziologiya [Hematology and Transfusiology]*, 2011, vol. 56, no. 4, pp. 17–22.
7. Zaritskiy A. Yu., Lomaya E. G., Vinogradova O. Yu., Druzhkova G. A., Kruglov S. S., Abakumov E. M., Sokolova M. A., Nemchenko I. S., Zakharova E. S., Kovaleva L. G., Kolosheynova T. I., Goryacheva S. R., Kolosova L. Yu., Vakhrusheva M. V., Loriya S. S., Chernova L. A., Zakharova A. V., Pospelova T. I., Krylova I. V., Lyamkina A. S., Machyulaytene E. R., Kuznetsov S. V., Chelysheva E. Yu., Ivanova V. L., Udal'eva V. Yu., Shneyder T. V., Ogorodnikova Yu. S., Zhuravlev V. S., Martynkevich I. S., Domracheva E. V., Afanas'ev B. V., Abdulkadyrov K. M., Khoroshko N. D., Turkina A. G. Rezul'taty mnogotsentrovogo issledovaniya terapii gleevom bol'nykh khronicheskim mielolejkozom v khronicheskoy faze [Results of multi-center study of gleevec therapy of patients with chronic myeloid leukemia in the chronic phase]. *Gematologiya i transfuziologiya [Hematology and Transfusiology]*, 2007, vol. 52, no. 2, pp. 13–17.

8. Krivova S. P., Fedorova E. Yu., Netrogolova L. A., Stepanova T. Yu., Rossiev V. A., Khomchuk N. K., Davydkin I. L. Rezul'taty lecheniya bol'nykh Ph-pozitivnym khronicheskim mieloleykozom ingibitorami tirozinkinazy v Samarskoy oblasti [Results of treatment with tyrosine kinase inhibitors of patients with Ph-positive chronic myeloid leukemia in Samara region]. *Gematologiya i transfuziologiya* [Hematology and Transfusiology], 2012, vol. 57, no. S3 (appendix), pp. 55–56.
9. *Klinicheskaya onkogematologiya: rukovodstvo dlya vrachey* [Clinical oncohematology: a guide for physicians]. Edited by M. A. Volkova, Moscow, Medicine, 2001, 576 p.
10. Kutsev, S. I. Geneticheskii monitoring targetnoy terapii khronicheskogo mieloidnogo leykoza. Avtoreferat dissertatsii doktora meditsinskikh nauk [Genetic monitoring of target therapy for chronic myeloid leukemia. Abstract of thesis of Doctor of Medical Sciences]. Moscow, 2009, 45 p.
11. Kutsev S. I., Oksenyuk O. S., Kravchenko E. G., Shatokhin Yu. V., Grankina E. A., Bogdanova Yu. S., Bur-nasheva E. V., Chagorova T. V., Klitochenko T. Yu., Kuchma G. B., Lyamkina A. S., Machyulaytene E. P., Napso L. I., Novospasskaya N. V., Pospelova T. I., Samarina I. N., Senderova O. M., Serdyuk O. D., Shamray V. S., Zaklyakova L. V., Zhiganova E. N., Khoroshko N. D., Turkina A. G. Lekarstvennyy monitoring terapii khronicheskogo mieloleykoza imatinibom [Drug concentration monitoring in imatinib chronic myeloid leukemia therapy]. *Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamental'nye issledovaniya i klinicheskaya praktika* [Clinical Oncohematology. Basic Research and Clinical Practice], 2010, vol. 3, no. 1, pp. 1–9.
12. Lomaia E. G., Motorin D. V., Romanova E. G., Zaritskiy A. Yu. Khronicheskii mieloleykoz – do i posle primeneniya imatiniba (chast' I) [Chronic myeloid leukemia - before and after imatinib (First part)]. *Onkogematologiya* [Oncohematology], 2009, no. 2, pp. 4–16.
13. Lomaia E. G., Lazorko N. S., Salamatova E., Romanova E. G., Zaritskiy A. Yu. Khronicheskii mieloleykoz – do i posle primeneniya imatiniba (chast' II) [Chronic myeloid leukemia – before and after imatinib (part II)]. *Onkogematologiya* [Oncohematology], 2009, no. 3, pp. 40–56.
14. Lyubimova L. S., Savchenko V. G., Demidova I. A., Zhelnova E. I., Domracheva E. V., Misyurin A. V., Parovichnikova E. N., Gal'tseva I. V., Klyasova G. A., Poreshina L. P., Kut'ina R. M., Shpakova A. P., Gyaasko E. N., Kuz'mina L. A., Kaplanskaya I. B., Gribanova E. O., Pokrovskaya O. S., Gaponova T. V. Transplantatsiya allogennogo kostnogo mozga u bol'nykh khronicheskim mieloleykozom [Transplantation of allogenic bone marrow in patients with chronic myeloid leukemia]. *Gematologiya i transfuziologiya* [Hematology and Transfusiology], 2007, vol. 52, no. 6, pp. 27–31.
15. Lyubimova L. S., Kuz'mina L. A., Urnova E. S., Zhelnova E. I., Anukhina M. V., Mendeleeva L. P., Gaponova T. V., Gal'tseva I. V., Pokrovskaya O. S., Kut'ina R. M., Vasil'eva M. N., Shpakova A. P., Khamaganova E. G., Bulycheva T. I., Domracheva E. V., Varlamova S. V., Kalinin N. N., Glasko E. N., Kaplanskaya I. B., Parovichnikova E. N., Savchenko V. G. HLA-identichnaya transplantatsiya kostnogo mozga v pervoy khronicheskoy faze khronicheskogo mieloleykoza v rannie sroki zabolevaniya ili dlitel'naya terapiya ingibitorami tirozinkinaz? [Early HLA-identical bone marrow transplantation during chronic myeloid leukemia chronic phase vs. long-term tyrosine kinase inhibitor therapy?] *Gematologiya i transfuziologiya* [Hematology and Transfusiology], 2012, vol. 57, no. 3, pp. 6–10.
16. Misyurin A. V., Aksenova E. V., Krutov A. A., Luk'yanenko A. V., Finashutina Yu. P., Suchkova M. V., Tikhonova V. V., Chelysheva E. Yu., Soldatova I. N., Turkina A. G., Khoroshko I. D. Molekulyarnaya diagnostika khronicheskogo mieloleykoza [Molecular diagnosis of chronic myeloid leukemia]. *Gematologiya i transfuziologiya* [Hematology and Transfusiology], 2007, vol. 52, no. 2, pp. 35–40.
17. Ovsyannikova E. G., Kaplanov K. D., Klitochenko T. Yu., Misyurin A. V., Davydkin I. L., Zaklyakova L. V., Popov E. A., Levitan B. N. Mutatsionnyy status rezistentnykh k imatinibu bol'nykh khronicheskim mieloleykozom [Mutation status of refractory to imatinib patients with chronic myeloid leukemia]. *Onkogematologiya* [Oncohematology], 2012, no. 4, pp. 16–23.
18. Pospelova T. I., Lyamkina A. S., Nechunaeva I. N., Maslova L. M., Mel'nichenko E. V. Analiz rezul'tatov targetnoy terapii u bol'nykh khronicheskim mieloleykozom [Analysis of the results of targeted therapy in patients with chronic myeloid leukemia]. *Gematologiya i transfuziologiya* [Hematology and Transfusiology], 2012, vol. 57, no. S3 (appendix), p. 21.
19. *Rukovodstvo po gematologii: v 3 t.* [Guide to Hematology: in 3 volumes] Edited by A. I. Vorob'ev, Moscow, N'yudimed, 2003, vol. 2, 280 p.
20. Turkina A. G., Golenkov A. K., Napso L. I., Krylova I. V., Klitochenko T. Yu., Senderova O. M., Kim N. P. Rossiyskiy registr po lecheniyu khronicheskogo mieloidnogo leykoza v rutinnoy klinicheskoy praktike: itogi mnogoletney raboty [Chronic Myeloid Leukemia Russian Register in Routine Clinical Practice: Results of the Multi-Year Work]. *Effektivnaya farmakoterapiya. Onkologiya, gematologiya i radiologiya* [Effective pharmacotherapy. Oncology, hematology and radiology], 2015, no. 10, pp. 8–13.
21. Khamaganova E. G. Aktivnaya vaksinatziya pri khronicheskom mieloleykoze [Active vaccination in chronic myeloid leukemia]. *Gematologiya i transfuziologiya* [Hematology and Transfusiology], 2008, vol. 53, no. 2, pp. 42–49.

22. Chelysheva E. Yu., Turkina A. G., Misyurin A. V., Aksenova E. V., Domracheva E. V., Zakharova A. V., Khoroshko P. D. Monitoring minimal'noy ostatochnoy bolezni u bol'nykh khronicheskim mieloleykozom: klinicheskoe znachenie polimeraznoy tsepnoy reaktsii v rezhime real'nogo vremeni [Monitoring of minimal residual disease in patients with chronic myeloleukemia: clinical value of real-time polymerase chain reaction]. *Terapevticheskiy arkhiv [Therapeutic Archive]*, 2007, vol. 79, no. 4, pp. 49–52.
23. Apperley J. F. Part I: Mechanisms of resistance to imatinib in chronic myeloid leukaemia. *Lancet Oncol.*, 2007, vol. 8, no. 11, pp. 1018–1029.
24. Ayoubi M., Kantarjian H. M., W. Wierda, Ferrajoli A., Hiteshe J., Estrov Z., Cortes-Franco J. A phase 2 study of the combination of omacetaxine and imatinib in the treatment of patients with chronic myeloid leukemia (CML) in advanced stages or after failure to imatinib. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*, 2009, vol. 114, abstr. 2193.
25. Baccarani M., Cortes J., Pane F., Niederwieser D., Saglio G., Apperley J., Cervantes F., Deininger M., Gratwohl A., Guilhot F., Hochhaus A., Horowitz M., Hughes T., Kantarjian H., Larson R., Radich J., Simonsson B., Silver R. T., Goldman J., Hehlmann R. Chronic myeloid leukemia : an update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet. *J. Clin. Oncol.*, 2009, vol. 27, no. 35, pp. 6041–6051.
26. Baccarani M., Rosti G., Castagnetti F., Haznedaroglu I., Porkka K., Abruzzese E., Alimena G., Ehrencrona H., Hjorth-Hansen H., Kairisto V., Levato L., Martinelli G., Nagler A., Lanng Nielsen J., Ozbek U., Palandri F., Palmieri F., Pane F., Rege-Cambrin G., Russo D., Specchia G., Testoni N., Weiss-Bjerrum O., Saglio G., Simonsson B. Comparison of imatinib 400 mg and 800 mg daily in the front-line treatment of high-risk, Philadelphia-positive chronic myeloid leukemia : a European LeukemiaNet Study. *Blood*, 2009, vol. 113, no. 19, pp. 4497–4504.
27. Cortes-Franco J., Khoury H. J., Nicolini F. E., Corm N. S., Lipton J. H., Jones D., Hochhaus A., Craig A. R., Benichou A. C., Humphriss E., Kantarjian H. Safety and efficacy of subcutaneous-administered omacetaxine mepesuccinate in imatinib-resistant chronic myeloid leukemia (CML) patients who harbor the Bcr- Abl T315I mutation-results of an ongoing multicenter phase 2/3 study. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*, 2009, vol. 114, abstr. 644.
28. Cortes J., Baccarani M., Guilhot F., Druker B. J., Branford S., Kim D. W., Pane F., Rudoltz M., Yu R., Collins L. T., Krahnke T., Radich J. P., Hughes T. P. A phase III, randomized, open-label study of 400 mg versus 800 mg of imatinib mesylate (IM) in patients (pts) with newly diagnosed, previously untreated chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) using molecular endpoints : 1-year results of TOPS (Tyrosine Kinase Inhibitor Optimization and Selectivity) study. *Blood*, 2008, vol. 112, pp. 130–131.
29. Cortes J. E., Kim D. W., Kantarjian H. M., Brümmendorf T. H., Dyagil I., Griskevicius L., Malhotra H., Powell C., Gogat K., Countouriotis A. M., Gambacorti-Passerini C. Bosutinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia : results from the BELA trial. *J. Clin Oncol.*, 2012, vol. 30, no. 28, pp. 3486–3492.
30. Cortes J. E., Baccarani M., Guilhot F., Druker B. J., Branford S., Kim D. W., Pane F., Pasquini R., Goldberg S. L., Kalaycio M., Moiraghi B., Rowe J. M., Tothova E., De Souza C., Rudoltz M., Yu. R., Krahnke T., Kantarjian H. M., Radich J. P., Hughes T. P. Phase III, randomized, open-label study of daily imatinib mesylate 400 mg versus 800 mg in patients with newly diagnosed, previously untreated chronic myeloid leukemia in chronic phase using molecular end points : tyrosine kinase inhibitor optimization and selectivity study. *J. Clin Oncol.*, 2010, vol. 28, no. 3, pp. 424–430.
31. Crossman L. C., Druker B. J., Deininger M. W., Pirmohamed M., Wang L., Clark R. E. hOCT 1 and resistance to imatinib. *Blood*, 2005, vol. 106, no. 3, pp. 1133–1134.
32. Deininger M. W., O'Brien S. G., Guilhot F., Goldman J. M., Hochhaus A., Hughes T. P., Radich J. P., Hatfield A. K., Mone M., Filian J., Reynolds J., Gathmann I., Larson R. A., Druker B. J. International randomized study of interferon vs STI571 (IRIS) 8-year follow up : sustained survival and low risk for progression or events in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) treated with imatinib. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*, 2009, vol. 114, abstr. 1126.
33. Deininger M. W., Goldman J. M., Melo J. The molecular biology of chronic myeloid leukemia. *Blood*, 2000, vol. 96, no. 10, pp. 3343–3356.
34. Dewald G. W., Wyatt W. A., Juneau A. L., R. O. Carlson, Zinsmeister A. R., Jalal S. M., Spurbeck J. L., Silver R. T. Highly sensitive fluorescence in situ hybridization method to detect double BCR/ABL fusion and monitor response to therapy in chronic myeloid leukemia. *Blood*, 1998, vol. 91, no. 9, pp. 3357–3365.
35. Druker B. J., Tamura S., Buchdunger E., Ohno S., Segal G. M., Fanning S., Zimmermann J., Lydon N. B. Effects of a selective inhibitor of the ABL tyrosine kinase on the growth of BCR-ABL positive cells. *Nat. Med.*, 1996, vol. 2, no. 5, pp. 561–566.
36. Druker B. J. Imatinib as a paradigm of targeted therapies. *Adv. Cancer. Res.*, 2004, vol. 91, pp. 1–30.
37. Dulucq S., Bouchet S., Turcq B., Lippert E., Etienne G., Reiffers J., Molimard M., Krajcinovic M., Mahon F. X. Multidrug resistance gene (MDR1) polymorphisms are associated with major molecular responses to standard-dose imatinib in chronic myeloid leukemia. *Blood*, 2008, vol. 112, no. 5, pp. 2024–2027.
38. Ferrandiz N., Caraballo J. M., Albajar M., Gomez-Casares M. T., Lopez-Jorge C. E., Blanco R., Delgado M. D., Leon J. p21(Cip1) confers resistance to imatinib in human chronic myeloid leukaemia cells. *Cancer Lett.*, 2010, vol. 292, no. 1, pp. 133–139.

39. Fialkow P. J., Jacobson R. J., Papayannopoulou T. Chronic myelocytic leukemia : clonal origin in a stem cell common to the granulocyte, erythrocyte, platelet and monocyte/macrophage. *Am. J. Med.*, 1977, vol. 63, no. 1, pp. 125–130.
40. Forrest D. L., Trainor S., Brinkman R. R., Barnett M. J., Hogge D. E., Nevill T. J., Shepherd J. D., Nantel S. H., Toze C. L., Sutherland H. J., Song K. W., Lavoie J. C., Power M. M., Abou-Mourad Y., Smith C. A. Cytogenetic and molecular responses to standard-dose imatinib in chronic myeloid leukemia are correlated with Sokal risk scores and duration of therapy but not trough imatinib plasma levels. *Leuk. Res.*, 2008, vol. 33, no. 2, pp. 271–275.
41. Foryciarz K., Molimard M., Mahon F. X., Florek I., Sacha T., Sobocinski M., Skotnicki A. B. Imatinib trough plasma concentration and its correlation with clinical response in chronic phase and accelerated phase of CML. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*, 2008, vol. 112, abstr. 4269.
42. Guilhot F., Hughes T. P., Cortes J., Wang Y., Hayes M., Gichangi A., Druker B. J., Baccarani M. Imatinib pharmacokinetic (PK) exposure and its correlation with clinical outcome in patients with chronic-phase chronic myeloid leukemia for 400 mg and 800 mg daily doses (Tyrosine Kinase Inhibitor Optimization and Selectivity [TOPS]). *Blood*, 2008, vol. 112, pp. 170.
43. Goldman J. M. Ponatinib for chronic myeloid leukemia. *N. Engl. J. Med.*, 2012, vol. 367, no. 22, pp. 2148–2149.
44. Gratwohl A., Hermans J., Goldman J. M., Arcese W., Carreras E., Devergie A., Frassoni F., Gahrton G., Kolb H. J., Niederwieser D., Ruutu T., Vernant J. P., de Witte T., Apperley J. Risk assessment for patients with chronic myeloid leukaemia before allogeneic blood or marrow transplantation. Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Lancet*, 1998, vol. 352, no. 9134, pp. 1087–1092.
45. Guilhot F., Hughes T. P., Cortes J., Druker B. J., Baccarani M., Gathmann I., Hayes M., Granvil C., Wang Y. Plasma exposure of imatinib and its correlation with clinical response in the Tyrosine Kinase Inhibitor Optimization and Selectivity Trial. *Haematologica*, 2012, vol. 97, no. 5, pp. 731–738.
46. Guilhot J., Preudhomme C., Mahon F. X., Guilhot F. Analyzing molecular response in chronic myeloid leukemia clinical trials: Pitfalls and golden rules. *Cancer*, 2015, vol. 121, no. 4, pp. 490–497.
47. Guillem V., Amat P., Cervantes F., Alvarez-Larrán A., Cervera J., Maffioli M., Bellosillo B., Collado M., Marugán I., Martínez-Ruiz F., Hernández-Boluda J. C. Functional polymorphisms in SOCS1 and PTPN22 genes correlate with the response to imatinib treatment in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *Leuk. Res.*, 2012, vol. 36, no. 2, pp. 174–181.
48. Hahn E. A., Glendenning G. A., Sorensen M. V., Hudgens S. A., Druker B. J., Guilhot F., Larson R. A., O'Brien S. G., Dobrez D. G., Hensley M. L., Cella D. Quality of life in patients with newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia on imatinib versus interferon alfa plus low-dose cytarabine : results from the IRIS Study. *J. Clin. Oncol.*, 2003, vol. 21, no. 11, pp. 2138–2146.
49. Hasford J., Pffirmann M., Hehlmann R., Allan N. C., Baccarani M., Kluin-Nelemans J. C., Alimena G., Steegmann J. L., Ansari H. New prognostic score for survival of patients with chronic myeloid leukemia treated with interferon alfa. Writing Committee for the Collaborative CML Prognostic Factors Project Group. *J. Nat. Cancer Institut.*, 1998, vol. 90, no. 11, pp. 850–858.
50. Hehlmann R., Lauseker M., Jung-Munkwitz S., Schubert J. E., Haferlach C., Krause S. W., Gratwohl A., Hasford J., Hochhaus A., Saussele S. Treatment optimization by high-dose imatinib: randomized comparison of imatinib 800 mg versus imatinib 400 mg {+/-} IFN in newly diagnosed *BCR-ABL* positive chronic phase (CP) CML: the German CML-study IV. *J. Clin. Oncol.*, 2010, vol. 28, no. 15 (suppl), abstr. 6517.
51. Hehlmann R., Heimpel H., Hasford J., Kolb H. J., Pralle H., Hossfeld D. K., Queisser W., Löffler H., Heinze B., Georgii A., Wussow P. V., Bartram C., Grießhammer M., Bergmann L., Essers U., Falge C., Hochhaus A., QueiBer U., Sick C., Meyer P., Schmitz N., Verpoort K., Eimermacher H., Walther F., Westerhausen M., Kleeberg U. R., Heilein A., Kabisch A., Barz C., Zimmermann R., Meuret G., Tichelli A., Berdel W. E., Kanz L., Anger B., Tigges F. J., Schmid L., Brockhaus W., Zankovich R., Schlafer U., WeiBenfels L., Mainzer K., Tobler A., Perker M., Hohnloser J., Messener D., Thiele J., Buhr T., Ansari H. Randomized comparison of busulfan and hydroxyurea in chronic myelogenous leukemia : prolongation of survival by hydroxyurea. *Blood*, 1993, vol. 82, no. 2, pp. 398–407.
52. Hehlmann R., Berger U., Pffirmann M., Hochhaus A., Metzgeroth G., Maywald O., Hasford J., Reiter A., Hossfeld D. K., Kolb H. J., Löffler H., Pralle H., Queisser W., Griesshammer M., Nerl C., Kuse R., Tobler A., Eimermacher H., Tichelli A., Aul C., Wilhelm M., Fischer J. T., Perker M., Scheid C., Schenk M., Weiss J., Meier C. R., Kremers S., Labedzki L., Schmeiser T., Lohrmann H. P., Heimpel H. Randomized comparison of interferon alpha and hydroxyurea with hydroxyurea monotherapy in chronic myeloid leukemia (CML-study II) : prolongation of survival by the combination of interferon alpha and hydroxyurea. *Leukemia*, 2003, vol. 17, no. 8, pp. 1529–1537.
53. Hughes T. P., Branford S., White D. L., Reynolds J., Koelmeyer R., Seymour J. F., Taylor K., Arthur C., Schwarzer A., Morton J., Cooney J., Leahy M. F., Rowlings P., Catalano J., Hertzberg M., Filshie R., Mills A. K., Fay K., Durrant S., Januszewicz H., Joske D., Underhill C., Dunkley S., Lynch K., Grigg A. Impact of early dose intensity on cytogenetic and molecular responses in chronic-phase CML patients receiving 600 mg/day of imatinib as initial therapy. *Blood*, 2008, vol. 112, no. 10, pp. 3965–3973.
54. Jabbour E., Parikh S. A., Kantarjian H., Cortes J. Chronic myeloid leukemia : mechanisms of resistance and treatment. *Hematol. Oncol. Clin. North Am.*, 2011, vol. 25, no. 5, pp. 981–995.

55. Kantarjian H., Shah N. P., Cortes J. E., Baccarani M., Agarwal M. B., Undurraga M. S., Wang J., Ipiña J. J., Kim D. W., Ogura M., Pavlovsky C., Junghanss C., Milone J. H., Nicolini F. E., Robak T., Van Droogenbroeck J., Vellenga E., Bradley-Garelik M. B., Zhu C., Hochhaus A. Dasatinib or imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia : 2-year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION). *Blood*, 2012, vol. 119, no. 5, pp. 1123–1129.
56. Kantarjian H., Talpaz M., O'Brien S., Garcia-Manero G., Verstovsek S., Giles F., Rios M. B., Shan J., Letvak L., Thomas D., Faderl S., Ferrajoli A., Cortes J. Highdose imatinib mesylate therapy in newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive chronic phase chronic myeloid leukemia. *Blood*, 2004, vol. 103, no. 8, pp. 2873–2878.
57. Kantarjian H., Talpaz M., Giles F., O'Brien S., Cortes J. New insights into the pathophysiology of chronic myeloid leukemia and imatinib resistance. *Ann. Intern. Med.*, 2006, vol. 145, no. 12, pp. 913–923.
58. Koren-Michowitz M., Volchek Y., Naparstek E., Gavish I., Levi I., Rowe J. M., Shimoni A., Nagler A. Imatinib plasma trough levels in chronic myeloid leukaemia : results of a multicentre study CSTI571AIL11TGLIVEC. *Hematol Oncol.*, 2012, vol. 30, no. 4, pp. 200–205.
59. Larson R. A., Druker B. J., Guilhot F., O'Brien S. G., Riviere G. J., Krahnke T., Gathmann I., Wang Y. Imatinib pharmacokinetics and its correlation with response and safety in chronic-phase chronic myeloid leukemia : a subanalysis of the IRIS study. *Blood*, 2008, vol. 111, no. 8, pp. 4022–4028.
60. Larson R. A., Hochhaus A., Hughes T. P., Clark R. E., Etienne G., Kim D. W., Flinn I. W., Kurokawa M., Moiraghi B., Yu R., Blakesley R. E., Gallagher N. J., Saglio G., Kantarjian H. M. Nilotinib vs imatinib in patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia in chronic phase : ENESTnd 3-year follow-up. *Leukemia*, 2012, vol. 26, no. 10, pp. 2197–2203.
61. Larson R. A. On behalf of IRIS / Imatinib (STI571 Glivec) as initial therapy for patients with newly Ph⁺ chronic myeloid leukemia (CML) : results of a randomized phase III study vs interferon+Ara-C in). *Blood*, 2002, vol. 100, no. 111, pp. 48.
62. Mayer B. J., Baltimore D. Mutagenic analysis of the role of SH2 and SH3 domains in regulation of the Abl tyrosinekinases. *Mol. Cell. Biol.*, 1994, vol. 14, no. 5, pp. 2883–2894.
63. Melo J. V. BCR-ABL gene variants. *Baillieres Clin. Hematol.*, 1997, vol. 10, no. 2, pp. 203–222.
64. O'Hare T., Shakespeare W. C., Zhu X., Eide C. A., Rivera V. M., Wang F., Adrian L. T., Zhou T., Huang W. S., Xu Q., 3rd Metcalf C. A., Tyner J. W., Loriaux M. M., Corbin A. S., Wardwell S., Ning Y., Keats J. A., Wang Y., Sundaramoorthi R., Thomas M., Zhou D., Snodgrass J., Commodore L., Sawyer T. K., Dalgarno D. C., Deininger M. W., Druker B. J., Clackson T. AP24534, a pan-BCR-ABL inhibitor for chronic myeloid leukemia, potently inhibits the T315I mutant and overcomes mutation-based resistance. *Cancer Cell*, 2009, vol. 16, no. 5, pp. 401–412.
65. Peng B., Lloyd P., Schran H. Clinical pharmacokinetics of imatinib. *Clin. Pharmacokinet.*, 2005, vol. 44, no. 9, pp. 879–894.
66. Quintas-Cardama A., Kantarjian H., Cortes J. Homoharringtonine, omacetaxine mepesuccinate, and chronic myeloid leukemia circa 2009. *Cancer*, 2009, vol. 115, no. 23, pp. 5382–5393.
67. Quintas-Cardama A., Cortes J. Molecular biology of BCR-ABL1-positive chronic myeloid leukemia. *Blood*, 2009, vol. 113, no. 8, pp. 1619–1630.
68. Ries L., Melbert D., Krapcho M. SEER cancer statistics review. Bethesda : U.S. National Cancer Institute. Available at : http://www.seer.cancer.gov/csr/1975_2005 (accessed 01 August 2015).
69. Sokal J. E., Cox E. B., Baccarani M., Tura S., Gomez G. A., Robertson J. E., Tso C. Y., Braun T. J., Clarkson B. D., Cervantes F., Rozman C. Prognostic discrimination in «good-risk» chronic granulocytic leukaemia. *Blood*, 1984, vol. 63, no. 4, pp. 789–799.
70. Sokal J. E., Baccarani M., Russo D., Tura S. Staging and prognosis in chronic myelogenous leukemia. *Semin. Hematol.*, 1988, vol. 25, no. 1, pp. 49–61.
71. Soverini S., Hochhaus A., Nicolini F. E., Gruber F., Lange T., Saglio G., Pane F., Müller M. C., Ernst T., Rosti G., Porkka K., Baccarani M., Cross N. C., Martinelli G. BCR-ABL kinase domain mutation analysis in chronic myeloid leukemia patients treated with tyrosine kinase inhibitors : recommendations from an expert panel on behalf of European LeukemiaNet. *Blood*, 2011, vol. 118, no. 5, pp. 1208–1215.
72. Steelman L. S., Pohnert S. C., Shelton J. G., Franklin R. A., Bertrand F. E., McCubrey J. A. JAK / STAT, Raf / MEK / ERK, PI3K / Akt and BCR – ABL in cell cycle progression and leukemogenesis. *Leukemia*, 2004, vol. 18, no. 2, pp. 189–218.
73. Swedish Cancer Registry. Annual report publications of the centre of epidemiology at the National Board of Health and Welfare 1998–2006. Available at : http://www.socialstyrelsen.se/Statistik/statistik_amne/Cancer (accessed 01 August 2015).
74. Swerdlov S. H., Campo E., Lee Harris N., Jaffe E. S., Pileri S. A., Stein H., Thiele J., Vardiman J. W. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th Edition International Agency for Research on Cancer. Lyon., 2008, pp. 113–118.

75. Talpaz M., Shah N. P., Kantarjian H., Donato N., Nicoll J., Paquette R., Cortes J., O'Brien S., Nicaise C., Bleickardt E., Blackwood-Chirchir M. A., Iyer V., Chen T. T., Huang F., Decillis A. P., Sawyers C. L. Dasatinib in imatinib-resistant Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N. Engl. J. Med.*, 2006, vol. 354, no. 24, pp. 2531–2541.
76. Yeung D. T., Osborn M., White D., Branford S., Haswell L., Slader C., Issa S., Hiwase D. K., Hertzberg M., Schwarzer A. P., Filshie R., Arthur C. K., Kwan Y., Forsyth C. Y., Ross D. M., Mills A. K., Grigg A., Hughes T. Selective escalation of imatinib therapy and early switching to nilotinib in de novo chronic phase CML patients: Interim results from the TIDEL-II trial. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*, 2010, vol. 116, abstr. 209.
77. Wilkinson G. R. Cytochrome P4503A (CYP3A) metabolism: prediction of in vivo activity in humans. *J. Pharmacokinet. Biopharm.*, 1996, vol. 24, no. 5, pp. 475–490.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ БИОХИМИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА АНТИОКСИДАНТНО-ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ПОТЕНЦИАЛА МОЛОКА И МОЛОЧНЫХ ПРОДУКТОВ*

Быков Илья Михайлович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фундаментальной и клинической биохимии, ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Седина, д. 4, тел.: 8-918-212-55-30, e-mail: ilya.bh@mail.ru.

Попов Константин Андреевич, аспирант кафедры фундаментальной и клинической биохимии, ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Седина, д. 4, тел.: 8-928-882-49-41, e-mail: Naftalin444@mail.ru.

Мелконян Карина Игоревна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры фундаментальной и клинической биохимии, ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Седина, д. 4, тел.: 8-918-342-23-23, e-mail: agaron@list.ru.

Сторожук Петр Григорьевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры фундаментальной и клинической биохимии, ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Седина, д. 4, тел.: (861) 268-16-24, e-mail: corpus@ksma.ru.

В молоке и молочных продуктах определяли параметры антиоксидантно-энергетического потенциала, включающие в себя общую антиоксидантную активность, интенсивность свободно-радикального окисления и калорийность продуктов. Высокие значения антиоксидантно-энергетического потенциала получены для молока козьего сырого, ряженки, йогурта и кефира. Низкие значения показателя зафиксированы для творожного сырка, плавленого сыра и сливок. Из продуктов традиционного питания взрослого населения для коррекции окислительно-энергетического гомеостаза можно рекомендовать (в порядке убывания) ряженку > йогурт > кефир > тан > биокефир > молоко пастеризованное. Полученные данные позволяют обосновано использовать антиоксидантные пищевые вещества для включения в диету пациентов с дисбалансом в антиоксидантно-прооксидантной системе, а также на доклиническом этапе исключить нецелесообразные комбинации нутриентов, способных вызывать метаболические нарушения в организме.

Ключевые слова: молочные продукты, антиоксидантная активность, свободнорадикальное окисление, энергетическая ценность, антиоксидантно-энергетический потенциал.

COMPARATIVE BIOCHEMICAL CHARACTERISTICS OF ANTIOXIDANT-ENERGY POTENTIAL OF MILK AND DAIRY PRODUCTS

Bykov Ilya Mikhailovich, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Kuban State Medical University, 4 Sedina St, Krasnodar, 350063, Russia, tel.: 8-918-212-55-30, e-mail: ilya.bh@mail.ru.

Popov Konstantin Andreevich, Post-graduate student, Kuban State Medical University, 4 Sedina St, Krasnodar, 350063, Russia, tel.: 8-928-882-49-41, e-mail: Naftalin444@mail.ru.

Melkonyan Karina Igorevna, Cand. Sci. (Med.), Assistant, Kuban State Medical University, 4 Sedina St, Krasnodar, 350063, Russia, tel.: 8-918-342-23-23, e-mail: agaron@list.ru.

Storozhuk Petr Grigor'evich, Dr. Sci. (Med.), Professor of Department, Kuban State Medical University, 4 Sedina St, Krasnodar, 350063, Russia, tel.: (861) 268-16-24, e-mail: corpus@ksma.ru.

In milk and dairy products we have determined the parameters of antioxidant-energy potential, including total antioxidant activity, the intensity of free radical oxidation and caloric value of foods. High values of antioxidant-energy potential have been obtained for raw goat's milk, ryazhenka (fermented baked milk), yogurt and kefir. Low values of the indicator are recorded for cakecheese, processed cheese and cream. For the adult population the following

* Работа выполнена при поддержке государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации (от 28.01.2015 г. ч. 1, раздел 1).

traditional food products can be recommended to correct oxidation and energy homeostasis (in descending order) ryazhenka > yogurt > kefir > tan (an ancient Armenian fermented milk drink) > biokefir > pasteurized milk. The data obtained allow a justified use of antioxidative food substances in the diet of patients with an imbalance in antioxidant prooxidant system and excluding at a preclinical stage inexpedient combinations of nutrients which can cause metabolic disorders in the organism.

Key words: *dairy products, antioxidant activity, free radical oxidation, energy value, antioxidant-energy potential.*

Введение. Актуальными проблемами современной пищевой промышленности и профилактической медицины является разработка новых эффективных средств, обладающих выраженной антиоксидантной активностью (АОА), а также изучение антиокислительных свойств уже известных продуктов с целью сравнительной оценки различных нутриентов и получения новых знаний об их свойствах [5]. Нередко выясняется, что тот или иной продукт может оказывать выраженный прооксидантный эффект, выявляемый даже на этапе исследований *in vitro*. При нарушении окислительного гомеостаза, сопровождающегося избытком свободных радикалов и недостатком антиоксидантов в организме, запускается свободнорадикальное повреждение нуклеиновых кислот, белков, липидов мембран и других биологических макромолекул. Для коррекции окислительного стресса в настоящее время разрабатываются различные технологии, в том числе применение лекарственных средств, биологически активных добавок, продуктов с изотопно-модифицированным составом и др. [12].

Важную роль играет нутриционная коррекция окислительных нарушений – поступление антиоксидантов в организм с пищей. К таким пищевым факторам относят разнообразные напитки, кондитерские изделия, чай, растительные экстракты, при этом современная пищевая промышленность пытается придать антиокислительные свойства практически любым компонентам питания, что также актуализирует исследования реальных свойств тех или иных продуктов [6, 13]. Не следует забывать и об энергетической ценности данных нутриентов, которая может перекрывать любые антиокислительные свойства.

В настоящее время в пищевой промышленности сформировано направление по созданию одновременно вкусных и полезных продуктов. Зачастую это происходит путем простого добавления нового компонента, обладающего антиоксидантным эффектом в уже известный нутриент, отличающийся превосходными вкусовыми качествами, при этом очень калорийный продукт теперь преподносится потребителю как однозначно полезный. Актуальным вопросом является и в свете традиций потребления молочных продуктов в нашей стране, когда более жирный продукт считается более качественным и вкусным. Молоко и другие молочные продукты проявляют свои антиокислительные свойства преимущественно благодаря содержанию в них неферментных антиоксидантов: витамина А, Е, SH-соединения и др. Ферментные антиоксиданты, такие, как каталаза и супероксиддисмутаза, как правило, разрушаются при обработке [7, 11].

Сегодня на рынке представлен огромный выбор молока и молочных продуктов, но в литературе имеются данные об антиокислительных свойствах лишь некоторых из них, в основном это молоко различной степени обработки, кефир, молочная сыворотка, ряженка и йогурт [9].

С учетом актуальности объективного изучения пищевой и профилактической ценности продуктов перспективными являются работы, посвященные одновременной оценке антиокислительных свойств веществ и их энергетического потенциала с целью более тонкой сравнительной характеристики нутриентов, а также коррекции антиоксидантного потенциала и калорийности пищевого рациона [1, 2].

Цель: представить сравнительную биохимическую характеристику антиоксидантной активности и интенсивности свободнорадикальных процессов в совокупности с энергетическим потенциалом разнообразных молочных продуктов.

Материалы и методы исследования. Объектом исследования послужило молоко и молочные продукты: молоко козье сырое, коровье сырое, биокефир 1 %, сливки 10 %, тан, молоко пастеризованное 2,7 % жирности, кефир 2,7 % жирности, ряженка, творожные сырки, йогурт, плавленый сыр, биолакт. Все представленные нутриенты были произведены в Краснодарском крае.

Изученные показатели определяли на начало срока хранения продуктов, указанных на упаковках (в первые два дня от даты производства). Определение АОА выполняли на анализаторе антиоксидантной активности «ЦветЯуза-ААА-01» (ОАО НПО Химавтоматика, Россия) амперометрическим методом [4]. Это прямой способ определения антиокислительной емкости изучаемого биоматериала, поскольку он позволяет оценить суммарное количество веществ,

способных относительно легко окисляться, а также дает хороший прогноз и о поведении исследуемых веществ в условиях *in vivo* [10]. Данный способ основан на измерении электрического тока, возникающего при окислении тестируемого вещества на поверхности рабочего электрода при определенном потенциале с последующим сравнением полученного сигнала с сигналом стандарта. Стандартизацию антиоксидантной активности исследуемых продуктов осуществляли с помощью раствора аскорбиновой кислоты, протестированного на том же анализаторе, в тех же условиях, в концентрациях от 1,0 до 8,0 мг/л, с построением калибровочного графика. Исследование проводили с разведением элюентом 1 : 100.

О способности нутриентов уменьшать интенсивность свободнорадикального окисления судили на основании оценки показателей максимальной вспышки хемилюминесценции (МВХЛ) и площади вспышки хемилюминесценции (ПХЛ), полученных с помощью люминотестера ЛТ-01 (НПО «Люмин», Россия) на основе методики люминол-зависимой H_2O_2 -индуцированной хемилюминесценции, разработанной НИИБИ г. Ростова-на-Дону в модификации А.А. Басова и соавторов [3]. Интенсивность свободнорадикальных процессов изучали по показателям амплитуды МВХЛ и ПХЛ за 25 с по сравнению с эталоном (рабочий раствор люминола без исследуемого субстрата) при частоте регистрации сигнала 50 Гц. Энергетическую ценность продуктов определяли в соответствии с методическими указаниями по гигиеническому контролю за питанием [8] путем суммирования энергетической ценности составных частей нутриента с последующим определением произведения количества белков, жиров, углеводов (в граммах) и соответствующих коэффициентов энергетической ценности, равных: для белков – 16,7 кДж/г, жиров – 37,6 кДж/г, углеводов – 16,7 кДж/г. Результат выражали в кДж на 100 г пищевого вещества.

Антиоксидантно-энергетический потенциал (AE_i) исследуемых нутриентов определяли по методу А.А. Басова и соавторов [2], включающему в расчет все изученные параметры. AE_i вычисляли по формуле и выражали в мг/(л·кДж):

$$AE_i = [K_i \times (AOA_i / AOA_{vit C}) / (ПХЛ_i / ПХЛ_L \times МВХЛ_i / МВХЛ_L)] / E_i,$$

где K_i – коэффициент разведения опытной пробы для электрохимического исследования, кратность разведения;

AOA_i – общая антиоксидантная активность, определенная с помощью амперометрического метода, $нА \cdot с$;

$AOA_{vit C}$ – показатель АОА стандарта (витамина С), $нА \cdot с$;

$МВХЛ_i$ – максимум вспышки хемилюминесценции исследуемого вещества, условные единицы (усл. ед.);

$МВХЛ_L$ – максимум вспышки хемилюминесценции контрольного раствора люминола, условные единицы (усл. ед.);

$ПХЛ_i$ – площадь хемилюминесценции исследуемого вещества, единицы площади (ед. пл.);

$ПХЛ_L$ – площадь хемилюминесценции контрольного раствора люминола, единицы площади (ед. пл.);

E_i – энергетическая ценность исследуемого вещества, кДж.

Следует отметить, что расчет показателей относительно коровьего сырого молока был основан на том, что молоко является базовым (исходным) продуктом при производстве остальных молочных продуктов. Кроме того, оно фигурирует в большинстве работ, посвященных изучению биохимических характеристик молочных продуктов, поэтому использование его в качестве основного сравниваемого продукта позволяет проводить межлабораторное сравнение полученных данных с подобными сведениями из литературных источников.

Статистическую обработку экспериментальных данных проводили в соответствии с методами, принятыми в вариационной статистике, с использованием свободного программного обеспечения – системы статистического анализа R (R Development Core Team, 2008, Austria) при помощи непараметрического U-критерия Манна-Уитни. Значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. Установлено, что различные молочные продукты в одних и тех же экспериментальных условиях проявляют разный по выраженности антиоксидантный эффект (табл.). Наибольшую АОА проявлял кефир (3,1503 мг/л вит С), несколько меньшей антиоксидантной активностью обладал биокефир (2,3544 мг/л вит С). Наименьшей АОА обладали сливки, тан, а самые низкие показатели были определены у творожного сырка (0,2173 мг/л вит С) и плавленого сыра (0,1871 мг/л вит С).

Ряд молочных продуктов проявил антирадикальный эффект в разной степени выраженности. Наибольшая способность подавлять интенсивность свободнорадикального окисления по показателям

МВХЛ установлена у сырого козьего молока, сырого коровьего молока и биолакта, несколько более высокие значения амплитуды вспышки хемиллюминесценции были получены для кефира и ряженки. Наиболее высокие показатели определены для плавленого сыра, творожного сырка и сливок. Низкие значения показателя ПХЛ, объективнее отражающего длительную избыточную генерацию в модельной системе первичных и вторичных радикалов, а также реактивных молекул, вызывающих повреждение биомолекул, были определены для ряженки, йогурта и биолакта. Высокие значения ПХЛ установлены для биокефира, пастеризованного коровьего молока и сливок, что говорит о содержании в них наибольшего количества прооксидантных факторов короткого и пролонгированного действия, способных и инициировать и поддерживать радикальные окислительные процессы.

Таблица

Общая антиоксидантная активность, интенсивность свободнорадикальных процессов, энергетическая ценность и антиоксидантно-энергетический потенциал молочных продуктов ($M \pm m$)

Наименование продукта	АОА, мг/л вит С	МВХЛ, усл. ед.	ПХЛ, усл. ед. площади	E_i , кДж	AE_i , мг/(л·кДж)
Молоко коровье сырое	1,0560 ± 0,0203	0,0964 ± 0,0048	0,1407 ± 0,0060	292,9	26,58 ± 1,23
Молоко козье сырое	1,5671 ± 0,0157*	0,0682 ± 0,0038*	0,1403 ± 0,065	279,1	62,57 ± 2,44*
Молоко коровье пастеризованное	1,0111 ± 0,0205	0,3444 ± 0,0159*	0,7331 ± 0,0327*	226,0	1,77 ± 0,07*
Кефир	3,1507 ± 0,0567*	0,1623 ± 0,0079*	0,2970 ± 0,0138*	214,0	30,54 ± 1,34
Биокефир	2,3544 ± 0,0976*	0,6245 ± 0,0203*	0,6211 ± 0,0305*	156,0	3,89 ± 0,12*
Ряженка	1,2697 ± 0,0155*	0,1530 ± 0,0069*	0,0614 ± 0,0028*	355,6	38,01 ± 1,27*
Йогурт	2,0852 ± 0,0289*	0,1501 ± 0,0061*	0,1043 ± 0,0053*	393,3	33,86 ± 1,10*
Тан	0,6366 ± 0,0090*	0,1937 ± 0,0090*	0,3200 ± 0,0128*	59,5	17,26 ± 0,82*
Сливки	0,7534 ± 0,0109*	0,9997 ± 0,0560*	1,7484 ± 0,0655*	502,1	0,08 ± 0,01*
Сыр плавленый	0,1871 ± 0,00184*	0,4413 ± 0,0216*	0,2418 ± 0,0111*	912,8	0,19 ± 0,01*
Сырок творожный	0,2173 ± 0,00215*	0,4238 ± 0,0172*	0,3584 ± 0,0098*	791,3	0,18 ± 0,01*
Биолакт	1,3266 ± 0,0328*	0,0801 ± 0,0027*	0,1362 ± 0,0037	307,0	39,61 ± 1,07*

Примечание: * – $p < 0,05$ в сравнении с сырым коровьим молоком, АОА – антиоксидантная активность, МВХЛ – максимум вспышки хемиллюминесценции, $MVXL_L = 2,490$ усл. ед., ПХЛ – площадь вспышки хемиллюминесценции, $PXL_L = 223,548$ ед. пл., E_i – энергетическая ценность, AE_i – антиоксидантно-энергетический потенциал

Наиболее перспективными оказались результаты расчета антиоксидантно-энергетического потенциала продуктов. Было установлено, что среди различных молочных продуктов отмечается широкая вариабельность AE_i . Высокие значения антиоксидантно-энергетического потенциала были получены для молока козьего сырого, биолакта, ряженки и кефира. Наиболее низкие показатели определены у сливок, сыра плавленого, сырка творожного. Из продуктов традиционного питания взрослого населения для метаболической коррекции нарушений окислительно-энергетического гомеостаза наиболее перспективными представляются: ряженка (38,01 мг/(л·кДж)) > йогурт (33,86 мг/(л·кДж)) > кефир (30,54 мг/(л·кДж)) > тан (17,26 мг/(л·кДж)) > биокефир (3,89 мг/(л·кДж)) > молоко пастеризованное (1,77 мг/(л·кДж)).

Заключение. Полученные данные наглядно демонстрируют перспективность внедрения сравнительного антиоксидантного и энергетического тестирования различных пищевых продуктов *in vitro*. Это позволяет обосновано рекомендовать применение тех или иных антиоксидантных пищевых веществ в соответствии с показателями дисбаланса антиоксидантно-прооксидантной системы и интенсивностью окислительного стресса у того или иного пациента, а также на доклиническом этапе исключать нецелесообразные комбинации нутриентов, способных усугубить метаболические нарушения, происходящие в организме. Представленные результаты могут адекватно усилить эффективность проводимой антиоксидантной терапии у различных категорий больных с острой и хронической патологией, имеют большое значение в профилактике развития свободнорадикальных патологий, могут значительно повысить качество жизни таких пациентов.

Список литературы

1. Басов, А. А. Сравнительная характеристика антиоксидантного потенциала и энергетической ценности некоторых пищевых продуктов / А. А. Басов, И. М. Быков // Вопросы питания. – 2013. – Т. 82, № 3. – С. 77–80.

2. Басов, А. А. Пат. 2452947 Рос. Федерация, МПК G01N33/02. Способ оценки антиоксидантно-энергетического потенциала пищевых веществ. / А. А. Басов, И. И. Павлюченко, И. М. Быков, Е. А. Губарева, С. Р. Федосов; заявитель и патентообладатель ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет», А. А. Басов, И. И. Павлюченко, И. М. Быков, Е. А. Губарева, С. Р. Федосов. – № 2011100354/15; – заявл. 11.01.2011; опубл. 10.06.2012. – Бюл. № 16.
3. Басов, А. А. Использование аналогово-цифрового преобразователя в составе системы сбора и обработки информации с хемилуминитестером LT-01 / А. А. Басов, И. И. Павлюченко, А. М. Плаксин, С. Р. Федосов // Вестник новых медицинских технологий. – 2003. – Т. 10, № 4. – С. 67–68.
4. Басов, А. А. Современные способы стандартизации антиоксидантных лекарственных средств и биологически активных добавок / А. А. Басов, С. Р. Федосов, И. С. Канус, Т. В. Еремина, Д. В. Пшидаток, В. В. Малышко // Современные проблемы науки и образования. – 2006. – № 4. – С. 149.
5. Быков, И. М. Сравнительная оценка антиокислительной активности и содержания прооксидантных факторов у различных групп пищевых продуктов / И. М. Быков, А. А. Басов, М. И. Быков, Р. А. Ханферьян // Вопросы питания. – 2014. – Т. 83, № 4. – С. 75–81.
6. Быков, И. М. Сравнительная антиоксидантная емкость некоторых отечественных и импортных чайных напитков / И. М. Быков, И. И. Павлюченко, И. А. Луговая, А. А. Басов, С. Р. Федосов // Успехи современного естествознания. – 2005. – № 10. – С. 40.
7. Горбатова, К. К. Химия и физика молока и молочных продуктов / К. К. Горбатова, П. И. Гунькова. – СПб : ГИОРД, 2012. – 336 с.
8. Методические указания по гигиеническому контролю за питанием в организованных коллективах: утверждено Минздравом СССР от 29.12.1986 № 4237-86 // Методические указания Минздрава СССР. – 1986. – Режим доступа: <http://lawgu.info/dok/1986/12/29/n1181338.htm>, свободный – Заглавие с экрана. – Яз. рус. – Дата обращения : 10.09.2015.
9. Лазарева, О. Н. Свободнорадикальные процессы и антиокислительные свойства молока и кисломолочных продуктов : автореф. дис. ... канд. биол. наук / О. Н. Лазарева. – Уфа, 2008. – 22 с.
10. Ременякина, Е. И. Способы тестирования антиоксидантных и антирадикальных свойств фармпрепаратов и биодобавок in vitro / Е. И. Ременякина, Ю. С. Панасенкова, И. И. Павлюченко, А. А. Басов // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 6. – С. 749.
11. Шидловская, В. П. Антиоксиданты молока и их роль в оценке качества / В. П. Шидловская, Е. А. Юрова // Молочная промышленность. – 2010. – № 2. – С. 24–27.
12. Basov, A. A. The effect of consumption of water with modified isotope content on the parameters of free radical oxidation in vivo / A. A. Basov, M. G. Baryshev, S. S. Dzhimak, I. M. Bykov, R. I. Sepiashvili, I. I. Pavlyuchenko // Fiziologichnyi zhurnal. – 2013. – Т. 59, № 6. – С. 50–57.
13. Wu, X. Lipophilic and hydrophilic antioxidant capacities of common foods in the United States / X. Wu, G. R. Beecher, J. M. Holden, D. B. Haytowitz, S. E. Gebhardt, R. L. Prior // Journal of Agricultural and Food Chemistry. – 2004. – Vol. 52, №. 12. – P. 4026–4037.

References

1. Basov A. A., Bykov I. M. Sravnitel'naya kharakteristika antioksidantnogo potentsiala i energeticheskoy tsennosti nekotorykh pishchevykh produktov [Comparative characteristics of antioxidant capacity and energy content of some foods]. Voprosy pitaniya [Problems of Nutrition], 2013, vol. 82, no. 3, pp. 77–80.
2. Basov A. A., Pavlyuchenko I. I., Bykov I. M., Gubareva E. A., Fedosov S. R. Sposob otsenki antioksidantno-energeticheskogo potentsiala pishchevykh veshchestv [Method for evaluation of antioxidant-and-energy potential of food substances]. Patent RF, no. 2452947, 2012.
3. Basov A. A., Pavlyuchenko I. I., Plaksin A. M., Fedosov S. R. Ispol'zovanie analogovo-tsifrovogo preobrazovatelya v sostave sistemy sbora i obrabotki informatsii s khemilyuminitesterom LT-01 [Using the analog-to-digital converter in the system for collecting and processing information with hemiluminimeter LT-01]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy [Journal of New Medical Technologies], 2003, vol. 10, no. 4, pp. 67–68.
4. Basov A. A., Fedosov S. R., Kanus I. S., Eremina T. V., Pshidatok D. V., Malysheko V. V. Sovremennye sposoby standartizatsii antioksidantnykh lekarstvennykh sredstv i biologicheskii aktivnykh dobavok [Modern methods of standardization antioxidant drugs and dietary supplements]. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya [Modern problems of science and education], 2006, no. 4, p. 149.
5. Bykov I. M., Basov A. A., Bykov M. I., Khanfer'yan R. A. Sravnitel'naya otsenka antiokislitel'noy aktivnosti i sodержaniya prooksidantnykh faktorov u razlichnykh grupp pishchevykh produktov [Comparative evaluation of antioxidant activity and content of prooxidant factors in different classes of foods]. Voprosy pitaniya [Problems of Nutrition], 2014, vol. 83, no. 4, pp. 75–81.
6. Bykov I. M., Pavlyuchenko I. I., Lugovaya I. A., Basov A. A., Fedosov S. R. Sravnitel'naya antioksidantnaya emkost' nekotorykh otechestvennykh i importnykh chaynykh napitkov [The comparative antioxidant capacity of some domestic and imported tea drinks]. Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya [Advances in current natural sciences], 2005, no. 10, p. 40.

7. Gorbatova K. K., Gun'kova P. I. Khimiya i fizika moloka i molochnykh produktov [Chemistry and physics of milk and milk products]. Saint Petersburg, GIORD, 2012, 336 p.
8. Metodicheskie ukazaniya po gigenicheskomu kontrolyu za pitaniem v organizovannykh kolektivakh: utverzhdeno Minzdravom SSSR ot 29.12.1986 № 4237-86 [Methodical guide on the hygienic control of nutrition in organized groups: approved by the Ministry of Health of the USSR from 29.12.1986 № 4237-86]. Metodicheskie ukazaniya Minzdrava SSSR [Methodical guide of the Ministry of Health of the USSR], 1986. Available at: <http://lawru.info/dok/1986/12/29/n1181338.htm> (accessed 10 September 2015).
9. Lazareva O. N. Svobodnoradikal'nye protsessy i antiokislitel'nye svoystva moloka i kislomolochnykh produktov. Avtoreferat dissertatsii kandidata biologicheskikh nauk [Free-radical processes and antioxidant properties of milk and fermented milk products. Abstract of thesis of Candidate of Biological Sciences]. Ufa, 2008, 22 p.
10. Remenyakina E. I., Panasenkov Yu. S., Pavlyuchenko I. I., Basov A. A. Sposoby testirovaniya antioksidantnykh i antiradikal'nykh svoystv farmpreparatov i biodobavok in vitro [Ways to test the antioxidant and antiradical properties of pharmaceuticals and dietary supplements in vitro]. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya [Modern problems of science and education], 2012, no. 6, p. 749.
11. Shidlovskaya V. P., Yurova E. A. Antioksidanty moloka i ikh rol' v otsenke kachestva [Antioxidants in milk and their role in assessing milk quality]. Molochnaya promyshlennost' [Dairy industry], 2010, no 2. pp. 24–27.
12. Basov A. A., Baryshev M. G., Dzhimak S. S., Bykov I. M., Sepiashvili R. I., Pavlyuchenko I. I. The effect of consumption of water with modified isotope content on the parameters of free radical oxidation in vivo. Fiziologicheskii zhurnal, 2013, vol. 59, no. 6, pp. 50–57.
13. Wu X., Beecher G. R., Holden J. M., Haytowitz D. B., Gebhardt S. E., Prior R. L. Lipophilic and hydrophilic antioxidant capacities of common foods in the United States. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2004, vol. 52, no. 12, pp. 4026–4037.

УДК 616-053.32-056.5-06

14.01.00 – Клиническая медицина

© О.В. Давыдова, Н.С. Черкасов, Л.П. Макухина, Е.А. Сироткин, К.Ж. Енгибарян, 2015

КОМОРБИДНАЯ ПАТОЛОГИЯ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА, РОЖДЕННЫХ С НИЗКОЙ И ОЧЕНЬ НИЗКОЙ МАССОЙ ТЕЛА

Давыдова Оксана Владимировна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры госпитальной педиатрии с курсом последипломного образования, ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-917-089-34-32, e-mail: oksada2009@yandex.ru.

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.

Макухина Лия Петровна, врач-педиатр, заведующая отделением педиатрии, ГБУЗ АО «Областная детская клиническая больница им. Н.Н. Силищевой», Россия, 414011, г. Астрахань, ул. Медиков, д. 6, тел.: 8-902-954-31-61, e-mail: makuhina.liya@mail.ru.

Сироткин Евгений Александрович, доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной педиатрии педиатрического факультета, ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Россия, 410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112, тел.: 8-927-118-21-82, e-mail: meduniv@sgmu.ru.

Енгибарян Каринэ Жоржиковна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской педиатрии ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-927-552-74-90, e-mail: mo2309@yandex.ru.

Изучена структура коморбидности у 70 детей в возрасте от 1 месяца до 3 лет, родившихся с массой тела менее 2500 г. Выделено две группы детей по степени дефицита массы тела при рождении: 53 ребенка с низкой и 17 детей с очень низкой массой тела. При сравнении обозначенных групп по данным акушерского анамнеза выяснено, что степень дефицита массы тела при рождении не зависит от наличия каких-либо конкретных факторов, действовавших во время беременности. Отставание в физическом и психомоторном развитии наблюдалось у детей из обеих групп, причем было доказано, что частота встречаемости этих нарушений у детей в изучаемых группах статистически не отличалась. В результате сравнения групп по структуре коморбидной патологии выявлено, что масса тела при рождении не оказывает влияния на появление у детей определенного сочетания

ния патологии. Высказано предположение о том, что для установления факторов, от которых могла бы зависеть структура коморбидной патологии и которые можно было бы применять для ее прогнозирования, необходимо более углубленное изучение анамнеза, соматического статуса и параклинических данных.

Ключевые слова: дети раннего возраста, коморбидность, заболевание, низкая масса тела, очень низкая масса тела.

COMORBID PATHOLOGY IN INFANTS BORN WITH LOW AND VERY LOW BIRTH WEIGHT

Davydova Oksana V., Cand. Sci. (Med.), Assistant, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-917-089-34-32, e-mail: oksada2009@yandex.ru.

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: kafedra1@mail.ru.

Makukhina Liya P., pediatrician, Head of Department, Regional Children's Clinical Hospital named after N.N. Silishcheva, 6 Medikov St., Astrakhan, 414011, Russia, tel.: 8-902-954-31-61, e-mail: makuhina.liya@mail.ru.

Sirotkin Evgeniy A., Dr. Sci. (Med.), Professor of Department, Saratov State Medical University n. a. V.I. Razumovskiy, 112 Bol'shaya Kazach'ya St., Saratov, 410012, Russia, tel.: 8-927-118-21-82, e-mail: meduniv@sgmu.ru.

Engibaryan Karine Zh., Associate Professor, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel: 8-927-552-74-90, e-mail: mo2309@yandex.ru.

We have studied the structure of comorbidity in 70 children aged from 1 month to 3 years, born weighing less than 2500 g. According to the degree of underweight at birth the children were divided into two groups: 53 children with low and 17 children with very low birth weight. When comparing the identified groups according to the data of obstetric history we have found that the degree of underweight at birth does not depend on any specific factor during pregnancy. Physical and psychomotor development delay was observed in children from both groups, and it was proved that the frequency of occurrence of these disorders in children in the studied groups was not statistically different. As a result of comparing the groups according to the structure of comorbid pathology it has been found that birth weight has no impact on occurrence in children of a certain combination of pathologies. A deeper study of the anamnesis, somatic status and paraclinical data is suggested to identify the factors that might influence the structure of comorbid pathology and that could be used to predict it.

Key words: children of early age, comorbidity, disease, underweight, very low birth weight.

Введение. Нередко в своей практике врач сталкивается с наличием в диагнозе пациента нескольких нозологических форм. Сочетание патологий разных органов и систем в одном диагнозе вполне объяснимо, поскольку многие заболевания имеют общую этиопатогенетическую основу. Ведение таких пациентов наиболее затруднительно и в диагностическом, и в лечебном планах. Именно для облегчения всесторонней оценки больного, страдающего несколькими заболеваниями, в 1970 г. американский врач А. Финштейн впервые предложил понятие «коморбидность». Зачастую используется определение коморбидности как сочетания двух или нескольких самостоятельных заболеваний или синдромов, ни один из которых не является осложнением другого, если частота этого сочетания превышает вероятность случайного совпадения. С момента появления этого понятия в терапии коморбидность была изучена при многих заболеваниях [6, 7, 9, 14, 17, 21], предложено 12 способов ее оценки с помощью разнообразных шкал и индексов [20, 23, 26], доказано, что коморбидность необходимо учитывать в работе с пациентами любой патологии.

В последние годы активно проводятся исследования, посвященные изучению коморбидности в педиатрической практике. В настоящее время описана коморбидная патология в детской психиатрии [2, 11, 16], гастроэнтерологии [5], кардиологии [24]. Отмечено преобладание у детей таких форм коморбидности, как синтропия и интерференция [3, 4]. Данная проблема обратила на себя внимание и специалистов, работающих с детьми первых лет жизни. В частности, в научной литературе представлены работы, посвященные коморбидной патологии у детей раннего возраста с септальными врожденными пороками сердца [15], бронхолегочной дисплазией [13], врожденной патологией опорно-двигательного аппарата [18, 19].

Цель: выявить коморбидность и проанализировать ее структуру у детей в возрасте от 1 месяца до 3 лет, родившихся с массой тела менее 2500 г.

Материалы и методы исследования. Для обследования было отобрано 70 архивных карт стационарного больного тех детей, которые в течение 2014 г. находились на лечении в отделении педиатрии № 1 ГБУЗ АО «Областная детская клиническая больница им. Н.Н. Силищевой» (г. Астрахань). Основным критерием отбора стала низкая масса тела при рождении (менее 2 500 г). 70 детей составили 6,4 % от общего количества больных (1 100 человек), госпитализированных в указанное отделение в 2014 г. В зависимости от степени дефицита массы тела при рождении было сформировано две группы детей: 1) 53 (75,7 %) ребенка, рожденных с массой тела 2 500–1 501 г (низкая масса тела – НМТ); 2) 17 (24,3 %) детей, рожденных с массой тела 1 500–1 001 г (очень низкая масса тела – ОНМТ). Для оценки данных применяли анамнестический метод. Кроме того, проводили статистическую обработку данных с помощью программы Statistica 5.0 (StatSoft, Inc., USA), для количественных показателей рассчитывали значения $M \pm s$, для оценки статистической значимости различий количественных признаков использовали критерий Стьюдента (t), наличие связи между качественными признаками оценивали с помощью расчета коэффициента взаимной сопряженности Пирсона. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. В группе детей с низкой массой тела при рождении средний возраст составлял $14,23 \pm 9,95$ месяцев, среди них было 27 (50,9 %) мальчиков и 26 (49,06 %) девочек. При оценке антропометрических данных при рождении средняя длина тела обследуемых составила $46,50 \pm 1,95$ см (норма 46–56 см), а средняя масса тела – $2 162,00 \pm 208,04$ г (норма 2 700–4 000 г). Таким образом, только длина тела детей при рождении была близка к нормальной.

Анализ анамнестических данных показал, что дети с НМТ в 41,5 % случаев были рождены в срок и имели диагноз «задержка внутриутробного развития по гипотрофическому типу», а 58,5 % детей рождены недоношенными, при этом средний срок гестации к моменту родов составлял $34,2 \pm 1,32$ недели. Для женщин данная беременность в среднем по счету была $2,94 \pm 1,81$, а роды – в среднем $2,17 \pm 1,15$. Отягощенный акушерский анамнез наблюдался у 42 (80 %) матерей. Структура неблагоприятных факторов была разнообразной. Так, отмечено следующее: анемия во время беременности у 16 (38 %) пациенток; угроза прерывания беременности у 11 (26,2 %) матерей; беременность, протекавшая с преэклампсией, у 9 (21,4 %) обследованных; обострение хронического пиелонефрита у 5 (12 %) пациенток; многоплодная беременность, мало- и многоводие, тазовое предлежание у 10 (23,8 %) матерей; риск реализации внутриутробной инфекции (ВУИ) у 14 (33,3 %) обследованных; хроническая внутриутробная гипоксия плода у 20 (47,6 %) пациенток; злоупотребление алкоголем и табакокурением у 3 (7,14 %) матерей. Соответственно, ведущими факторами акушерского анамнеза в этой группе стали хроническая внутриутробная гипоксия плода, риск реализации ВУИ и анемия.

Для оценки коморбидности подсчитывали количество нозологических форм в клиническом диагнозе ребенка на момент стационарного обследования и без учета осложнений [3]. В данной группе детей среднее количество диагнозов составило $3,58 \pm 1,24$, что соответствует общепринятому определению понятия коморбидности и позволяет говорить о ее наличии в данной группе.

Что касается структуры заболеваний, то она выглядит следующим образом. Первое по частоте встречаемости место разделили между собой патологии сердечно-сосудистой (малые аномалии развития сердца (МАРС) и врожденные пороки сердца (ВПС)) и нервной (последствия перинатальной энцефалопатии) систем – по 33 (62,26 %) случая. Задержку психомоторного развития зафиксировали у 28 (52,83 %) детей. Второе место по частоте встречаемости занимает патология мочевыделительной системы (аномалии развития, дисметаболическая нефропатия, пиелонефрит, пузырно-мочеточниковый рефлюкс) – 27 (50,94 %) случаев. У 24 (45,28 %) детей в диагнозе была анемия, причем ровно у половины из них она имела железодефицитный характер. Затем следовала патология бронхолегочной системы (бронхолегочная дисплазия, бронхит, пневмония), отмечавшаяся у 13 (24,53 %) детей. 8 (15,9 %) малышей были инфицированы герпес-вирусом определенного типа (цитомегаловирусом (ЦМВ), вирусом простого герпеса 1 или 2 типа), либо выявлялось их сочетание. Диагноз «вторичный иммунодефицит» выставлен 5 (9,43 %) пациентам. Различные проявления аллергии были зафиксированы у 7 (13,2 %) детей.

Отставание в физическом развитии имели 38 (71,7 %) детей. Причем преобладал равномерный дефицит массы тела и роста, такие данные были получены при оценке показателей у 20 (37,7 %) детей.

Средний возраст в группе рожденных с очень низкой массой тела составил $16,53 \pm 8,67$ месяцев. По полу преобладали мальчики, из 17 детей их было 12 (70,6 %). При рождении они имели среднюю длину тела $40,23 \pm 2,9$ см, а массу – $1 268,76 \pm 152,95$ г. Вполне ожидаемо, что в данной группе детей при рождении отмечался равномерный дефицит массы тела и длины.

Установлено, что 15 (88,2 %) детей были рождены раньше срока, в среднем на $31,0 \pm 1,9$ неделе. Для матерей беременность была в среднем $3,47 \pm 2,1$, а роды – $2,8 \pm 1,7$. Среди факторов, отягощающих течение беременности и родов, преобладала хроническая внутриутробная гипоксия плода – 9 (60 %) матерей, реже встречались анемия – 7 (46,7 %) обследованных, преэклампсия – 5 (33,33 %) женщин, угроза прерывания беременности – 5 (33,33 %) пациенток, риск реализации ВУИ – 4 (26,7 %) матери, мало/многоводие, многоплодная беременность – 3 (20 %) женщины, обострение хронического пиелонефрита – 3 (20 %) пациентки, злоупотребление алкоголем и табакокурение – 2 (13,33 %) обследованные. В совокупности описанную картину наблюдали у 15 (92 %) матерей. В этой группе среди факторов акушерского анамнеза ведущее место занимали хроническая внутриутробная гипоксия плода, анемия, преэклампсия и угроза прерывания беременности.

При оценке физического развития малышей выяснилось, что большая часть детей развивалась с отклонением от нормы, причем равномерный дефицит массы тела и роста был характерен для 12 (70,6 %) пациентов.

Среднее количество диагнозов на 1 пациента в этой группе составило $4,23 \pm 1,33$, в данной группе также можно говорить о наличии коморбидности патологий. Структура коморбидной патологии у детей с ОНМТ при рождении оказалась следующей. Лидирующую позицию здесь занимает патология нервной системы (последствия перинатальной энцефалопатии), ее выставляли в диагнозах у 13 (76,5 %) детей. В психомоторном развитии отставали также 13 (76,5 %) детей. На втором месте зафиксирована патология мочевыделительной системы (аномалии развития, пиелонефрит, нефротический синдром) – в 10 (58,8 %) эпизодах, на третьем месте – заболевания сердечно-сосудистой системы (ВПС и МАРС) – в 9 (52,9 %) случаях. У 7 (41,17 %) детей была диагностирована патология бронхолегочной системы (бронхолегочная дисплазия, бронхит, пневмония). 4 (23,5 %) ребенка имели диагноз «персистирующая/острая герпес-вирусная инфекция» (ЦМВ или герпес 1 и 2 типа), у 2 (11,8 %) детей был поставлен диагноз «вторичный иммунодефицит». Проявления анемии и аллергии встречались у 5 (29,4 %) детей на каждую патологию.

В группе детей с НМТ и ОНМТ при рождении проблема отставания физического развития сопровождается еще и общей морфофункциональной незрелостью. В группе детей, родившихся с ОНМТ, количество здоровых не превышает 10–25 %. При изучении их анамнеза выявляется высокий уровень инвалидизации, прежде всего, связанный с патологией нервной системы, причем частота тяжелой неврологической патологии выше на 8–13 %, чем в общей популяции [8, 10, 12, 22, 25]. В работе, посвященной изучению состояния здоровья детей первого года жизни, родившихся с ОНМТ, показано, что среднее число заболеваний, приходящихся на одного такого ребенка, составило $4,85 \pm 0,08$, а отставание в физическом развитии сохраняется у 76,2 % детей и по достижении 1 года [1]. Таким образом, данная группа детей характеризуется высокой частотой соматической патологии по основным классам болезней уже на первом году жизни, что создает предпосылки для формирования новых нозологических форм, повышает риск инвалидизации как по уже имеющимся, так и по вновь возникающим заболеваниям.

Сведения, полученные в данном исследовании, позволили провести сравнение между группами детей с НМТ и ОНМТ при рождении. Например, при сравнении с помощью t-критерия Стьюдента средних сроков родов и среднего количества беременностей и родов статистически достоверных отличий между этими группами ($p > 0,05$) не было обнаружено, значит, рождение детей с низкой и очень низкой массой тела не обусловлено действием какого-то из вышеперечисленных факторов. Поэтому срок родов, число беременностей и родов существенно не влияют на степень дефицита массы тела при рождении.

При сравнении указанных групп по факторам акушерского анамнеза был использован другой статистический метод – расчет коэффициента взаимной сопряженности Пирсона (K_{π}) (табл. 1). В группе детей с НМТ наличие отягощенного акушерского анамнеза выявлено у 42 матерей, в группе, где дети при рождении имели ОНМТ – у 15 пациенток, их данные и были взяты для сравнения.

Таблица 1

Распределение факторов акушерского анамнеза в группах детей с НМТ и ОНМТ

Факторы акушерского анамнеза	Группа 1 НМТ (n = 42)	Группа 2 ОНМТ (n = 15)	Σ
1	2	3	4
Анемия	16	7	23
Преэклампсия	9	5	14
Хроническая внутриутробная гипоксия плода	20	9	29
Угроза прерывания	11	5	16

1	2	3	4
Риск реализации ВУИ	14	4	18
Мало/многоводие, многоплодная беременность, тазовое предлежание	10	3	13
Обострение хронического пиелонефрита	5	3	8
Злоупотребление алкоголем, табакокурение	3	2	5
Σ	88	38	126

Используя формулу:

$$K_n = \sqrt{\frac{\varphi^2}{1 + \varphi^2}},$$

где φ^2 – показатель взаимной сопряженности, получили коэффициент Пирсона равный 0,1087. Это значение меньше 0,25, что демонстрирует слабую связь между массой тела при рождении и анамнестическими данными. Иными словами, выявленные акушерские факторы не оказывают влияния на массу тела детей при рождении.

При оценке данных физического развития определили, что в обеих группах малыши имели отставание: в группе с НМТ – 38 (71,7 %) детей, в группе с ОНМТ – 12 (70,6 %) детей. Различия в отношении частоты встречаемости задержки физического развития статистически не значимы ($p > 0,05$). Отставание в психомоторном развитии отмечалось у 28 (52,83 %) детей из группы НМТ и 13 (76,5 %) малышей из группы ОНМТ, по частоте выявления задержки в психомоторном развитии статистически значимых различий между группами также не обнаружено ($p > 0,05$).

При изучении заболеваемости в данных группах было выяснено, что среднее количество диагнозов, выставленных одному ребенку в каждой группе, не имеет достоверных различий ($p > 0,05$), в связи с чем нельзя заключить, что в какой-то из групп было выставлено большее или меньшее количество диагнозов одному пациенту.

Наконец, структуру коморбидности или сочетание заболеваний в группах оценили, также используя коэффициент сопряженности Пирсона (табл. 2).

Таблица 2

Структура коморбидности в группах детей с НМТ и ОНМТ

Заболевания	Группа 1 НМТ (n = 53)	Группа 2 ОНМТ (n = 17)	Σ
Сердечно-сосудистая патология	33	9	42
Патология нервной системы	33	13	46
Патология мочевыделительной системы	27	10	37
Анемия	24	5	29
Бронхо-легочная патология	13	7	20
Персистирующая герпес-вирусная инфекция и вторичный иммунодефицит	13	6	19
Аллергия	7	5	12
Σ	150	55	205

При расчете коэффициент сопряженности Пирсона оказался равен 0,1843, что показывает наличие слабой связи между массой тела при рождении и характером коморбидной патологии. Иначе говоря, масса тела при рождении не оказывает существенного влияния на реализацию конкретной коморбидной патологии у детей раннего возраста.

Суммируя данные сравнения групп, можно заключить, что для установления факторов, от которых могла бы зависеть структура коморбидной патологии и которые можно было бы применять для ее прогнозирования, необходимо более углубленное изучение генетических факторов, анамнеза, соматического статуса и параклинических данных.

Выводы:

1. При проведении выборки из архивных историй болезни за 2014 г. установлено, что массу тела при рождении менее 2 500 г имели 6,4 % детей от всех госпитализированных за данный период. Среднее число диагнозов, выставленных одному пациенту в каждой из изученных групп (у детей с НМТ при рождении это число составило $3,58 \pm 1,24$, у детей с ОНМТ при рождении – $4,23 \pm 1,33$), соответствует общепринятому определению понятия коморбидности [3, 4] и говорит о ее наличии у детей раннего возраста с дефицитом массы тела при рождении.

2. Взаимосвязи между массой тела при рождении и факторами акушерского анамнеза сравнительный анализ групп не показал. Отставание в физическом и психомоторном развитии наблюдалось у детей из обеих групп (в первой группе – 71,7 и 52,83 % пациентов, во второй – 70,6 и 76,5 %, соответственно), причем было доказано, что частота встречаемости этих нарушений у детей в изучаемых группах статистически не отличалась.

3. Масса тела при рождении не оказывает существенного влияния на реализацию конкретной коморбидной патологии. В структуре коморбидной патологии в обеих группах преобладало сочетание патологии нервной системы, сердечно-сосудистой патологии и заболеваний мочевыделительной системы.

Список литературы

1. Андреюк, О. Г. Особенности состояния здоровья, прогнозирование его нарушений у детей, рожденных с массой тела менее 1 500 граммов, на первом году жизни : автореф. дис. ... канд. мед. наук / О. Г. Андреюк. – Иваново, 2011. – 23 с.
2. Антропов, Ю. Ф. Патогенетически обусловленное сочетание психических и соматических расстройств у детей и подростков / Ю. Ф. Антропов // Вопросы детской диетологии. – 2012. – № 4. – С. 72–77.
3. Артамонов, Р. Г. К вопросу о коморбидности в педиатрической практике / Р. Г. Артамонов // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2012. – Т. 91, № 4. – С. 146–149.
4. Белоусов, Ю. В. Коморбидность в детской гастроэнтерологии / Ю. В. Белоусов // Здоровье Украины. Детская гастроэнтерология. – 2012. – № 3. – С. 40–42.
5. Белоусова, О. Ю. Коморбидность при заболеваниях органов гастродуоденальной зоны у детей / О. Ю. Белоусова, Т. А. Денисюк // Материалы XVIII конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ (г. Москва, 22–24 марта 2011 г.) / под ред. С. В. Бельмера, А. И. Хавкина. – М. : Медпрактика-М, 2011. – С. 88–90.
6. Белялов, Ф. И. Лечение внутренних болезней в условиях коморбидности / Ф. И. Белялов – Иркутск : Иркутский государственный институт усовершенствования врачей, 2011. – 305 с.
7. Будылев, С. А. Особенности коморбидного статуса у пациентов с хронической почечной недостаточностью : автореф. дис. ... канд. мед. наук / С. А. Будылев. – М., 2012. – 25 с.
8. 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. Кривкина // Вестник современной клинической медицины. – 2013. – Т. 6, № 1. – С. 34–41.
9. Верткин, А. Л. Коморбидность – новая патология. Технология ее профилактики и лечения / А. Л. Верткин, Н. О. Ховасова // Архив внутренней медицины. – 2013. – № 4. – С. 68–72.
10. Виноградова, И. В. Состояние здоровья детей с экстремально низкой массой тела при рождении в отдаленные периоды жизни / И. В. Виноградова, М. В. Краснов // Вестник современной клинической медицины. – 2013. – Т. 6, № 1. – С. 20–25.
11. Корень, Е. В. Перспективы классификации в детской психиатрии / Е. В. Корень, А. И. Ковалев // Социальная и клиническая психиатрия. – 2011. – Т. 21, № 1. – С. 37–42.
12. Мерзлова, Н. Б. Катамнез детей, рожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела / Н. Б. Мерзлова, Ю. В. Курносов, Л. Н. Винокурова, В. И. Батурин // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 3. – С. 121–125.
13. Овсянников, Д. Ю. Бронхолегочная дисплазия у детей первых трех лет жизни : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Д. Ю. Овсянников. – М., 2010. – 54 с.
14. Победенная, Г. П. К вопросу о коморбидной патологии : бронхиальная астма и ожирение / Г. П. Победенная, С. В. Ярцева // Астма и аллергия. – 2014. – № 2. – С. 54–61.
15. Сафиуллина, А. Р. Факторы риска и коморбидные состояния у детей раннего возраста с врожденными септальными пороками сердца : автореф. дис. ... канд. мед. наук / А. Р. Сафиуллина. – Ижевск, 2013. – 25 с.
16. Слободская, Е. Р. Психическое здоровье детей и подростков : распространенность отклонений и факторы риска и защиты / Е. Р. Слободская // Вопросы психического здоровья детей и подростков. – 2008. – Т. 8, № 2. – С. 8–21.
17. Стяжкина, С. Н. Роль коморбидной патологии в хирургии / С. Н. Стяжкина, К. В. Журавлев, А. В. Леднева, В. В. Ларин, М. Н. Климентов, Т. Е. Чернышева // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 7. – С. 138–140.
18. Сырчин, Э. Ф. Разработка шкалы оценки качества жизни у детей, оперированных по поводу спинномозговой грыжи / Э. Ф. Сырчин, Б. Н. Бейн, В. Г. Воронов // Медицинский альманах. – 2012. – Т. 24, № 5. – С. 112–116.
19. Шлякова, Е. Ю. Коморбидная патология у детей с врожденными заболеваниями опорно-двигательного аппарата и ее коррекция на этапе ортопедо-хирургической реабилитации : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е. Ю. Шлякова. – Нижний Новгород, 2014. – 25 с.

20. Charlson, M. E. A new method of classifying prognostic Comorbidity in longitudinal studies : development and validation / M. E. Charlson, P. Pompei, K. L. Ales, C. R. MacKenzie // *Chronic Dis.* – 1987. – Vol. 40, № 5. – P. 373–383.
21. Gorman, D. Psychosocial outcome and psychiatric Comorbidity in older adolescents with Tourette syndrome: control study / D. Gorman, N. Thompson, K. Plessen, M. M. Robertson, J. F. Leckman, B. S. Peterson // *British Journal of Psychiatry.* – 2010. – Vol. 197, № 1. – P. 36–44.
22. Mikkola, K. Neurodevelopmental outcome at 5 years of age of a national cohort of extremely low birth weight infants who were born in 1996–1997 / K. Mikkola, N. Ritari, V. Tommiska, T. Salokorpi, L. Lehtonen, O. Tammela, L. Pääkkönen, P. Olsen, M. Korkman, V. Fellman // *Pediatrics.* – 2005. – Vol. 116, № 6. – P. 1391–4000.
23. Piccirillo, J. Prognostic Importance of Comorbidity in Hospital-Based Cancer Registry / J. Piccirillo, R. Tierney, I. Costas, L. Grove, E. L. Jr. Spitznagel // *JAMA.* – 2004. – Vol. 291, № 20. – P. 2441–2447.
24. Pinto, N. M. Obesity is a Common Comorbidity With Congenital and Acquired Heart Disease / N. M. Pinto, B. S. Marino, G. Wernovsky, S. D. de Ferranti, A. Z. Walsh, M. Laronde, K. Hyland, S. O. Jr. Dunn, M. S. Cohen // *Pediatrics.* – 2007. – Vol. 120, № 5. – P. 1157–1164.
25. Spittle, A. G. Improving the outcome of infants born at <30 weeks' gestation – a randomized controlled trial of preventative care at home / A. G. Spittle, C. Ferretti, P. J. Anderson, J. Orton, A. Eeles, L. Bates, R. N. Boyd, T. E. Inder, L. W. Doyle // *BMC pediatr.* – 2009. – Vol. 9. – P. 73.
26. Tai, D. Development of Pediatric Comorbidity Prediction Model / D. Tai, P. Dick, T. To, J. G. Wright // *Arch. Pediatr. Adolesc.* – 2006. – Vol. 160, № 3. – P. 293–299.

References

1. Andreyuk O. G. Osobennosti sostoyaniya zdorov'ya, prognozirovaniye ego narusheniy u detey, rozhdennykh s massoy tela menee 1500 grammov, na pervom godu zhizni. Avtoreferat dissertatsii kandidata meditsinskikh nauk [Features of health status, forecasting its disorders in children born weighing less than 1500 grams, in the first year of life. Abstract of thesis of Candidate of Medical Sciences]. Ivanovo, 2011, 23 p.
2. Antropov Yu. F. Patogeneticheskiy obuslovlennyy sochetaniye psikhicheskikh i somaticheskikh rasstroystv u detey i podrostkov [A pathogenetically conditioned combination of mental and somatic disorders in children and adolescents] *Voprosy detskoj dietologii* [Issues in pediatric nutrition], 2012, no. 4, pp. 72–77.
3. Artamonov R. G. K voprosu o komorbidnosti v pediatricheskoj praktike [About the problem of comorbidity in pediatric practice]. *Pediatrica. Zhurnal im. G.N. Speranskogo* [Pediatrics. Journal named after G.N. Speranskiy], 2012, vol. 91, no. 4, pp. 146–149.
4. Belousov Yu. V. Komorbidnost' v detskoj gastroenterologii [Comorbidity in pediatric gastroenterology]. *Zdorov'e Ukrainy, Detskaya gastroenterologiya* [Health of Ukraine, Pediatric gastroenterology], 2012, no. 3, pp. 40–42.
5. Belousova O. Yu., Denisjuk T. A. Komorbidnost' pri zabolevaniyakh organov gastroduodenal'noy zony u detey [Comorbidity at the diseases of the gastroduodenal zone in children]. *Materialy XVIII kongressa detskikh gastroenterologov Rossii i stran SNG* [The materials of the XVIII Congress of pediatric gastroenterologists of Russia and the CIS countries]. Moscow, 2011, pp. 88–90.
6. Belyalov F. I. Lecheniye vnutrennikh bolezney v usloviyakh komorbidnosti [Treatment of internal diseases in conditions of comorbidity]. *Irkutsk, Irkutskiy gosudarstvennyy institut usovershenstvovaniya vrachey* [Irkutsk State Institute of Advanced Medical Training], 2011, 305 p.
7. Budylev S. A. Osobennosti komorbidnogo statusa u patsientov s khronicheskoy pochechnoy nedostatochnost'yu. Avtoreferat dissertatsii kandidata meditsinskikh nauk [Features of comorbid status in patients with chronic renal failure. Abstract of thesis of Candidate of Medical Sciences]. Moscow, 2012, 25 p.
8. 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 [The problems and perspectives of successful resuscitation and rehabilitation children born with low and extremely low birth weight]. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny* [The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine], 2013, vol. 6, no. 1, pp. 34–41.
9. Vertkin A. L., Khovasova N. O. Komorbidnost' – novaya patologiya. Tekhnologiya ee profilaktiki i lecheniya [Comorbidity is a new pathology. Technology for its prevention and treatment]. *Arkhiv vnutrenney meditsiny* [Archive of internal medicine], 2013, no. 4, pp. 68–72.
10. Vinogradova I. V., Krasnov M. V. Sostoyaniye zdorov'ya detey s ekstremal'no nizkoy massoy tela pri rozhdenii v otdalennyye periody zhizni [The state of health of children with extremely low weight at birth in remote periods of life]. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny* [The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine], 2013, vol. 6, no. 1, pp. 20–25.
11. Koren' E. V., Kovalev A. I. Perspektivy klassifikatsii v detskoj psikiatrii [Classification perspectives in child psychiatry]. *Sotsial'naya i klinicheskaya psikiatriya* [Social and clinical psychiatry], 2011, vol. 21, no. 1, pp. 37–42.
12. Merzlova N. B., Kurnosov Yu. V., Vinokurova L. N., Baturin V. I. Katamnez detey, rozhdennykh s ochen' nizkoy i ekstremal'no nizkoy massoy tela [Catamnesis of children which were born with very low baby weight and extremely low baby weight]. *Fundamental'nye issledovaniya* [Fundamental research], 2013, no. 3, pp. 121–125.

13. Ovsyannikov D. Yu. Bronkholegochnaya displaziya u detey pervykh trekh let zhizni. Avtoreferat dissertatsii doktora meditsinskikh nauk [Bronchopulmonary dysplasia in children during the first three years of life. Abstract of thesis of Doctor of Medical Sciences]. Moscow, 2010, 54 p.
14. Pobedennaya G. P., Yartseva S. V. K voprosu o komorbidnoy patologii: bronkhial'naya astma i ozhirenie [To the question of comorbid pathology: asthma and obesity]. Astma i allergiya [Asthma and allergies], 2014, no. 2, pp. 54–61.
15. Safiullina A. R. Faktory riska i komorbidnye sostoyaniya u detey rannego vozrasta s vrozhdannymi septal'nymi porokami serdtsa. Avtoreferat dissertatsii kandidata meditsinskikh nauk [Risk factors and comorbidities in young children with congenital septal heart defects. Abstract of thesis of Candidate of Medical Sciences]. Izhevsk, 2013, 25 p.
16. Slobodskaya E. R. Psikhicheskoe zdorov'e detey i podrostkov: rasprostranennost' otkloneniy i faktory riska i zashchity [Mental health of children and adolescents: prevalence of deviations and factors of risk and protection]. Voprosy psikhicheskogo zdorov'ya detey i podrostkov [Problems of mental health of children and adolescents], 2008, vol. 8, no. 2, pp. 8–21.
17. Styazhkina S. N., Zhuravlev K. V., Ledneva A. V., Larin V. V., Klimentov M. N., Chernysheva T. E. Rol' komorbidnoy patologii v khirurgii [The role of comorbid pathology in surgery]. Fundamental'nye issledovaniya [Fundamental research], 2011, no. 7, pp. 138–140.
18. Syrchin E. F., Beyn B. N., Voronov V. G. Razrabotka shkaly otsenki kachestva zhizni u detey, operirovannykh po povodu spinno-mozgovoy gryzhi [The development of rating scale of life quality of children, operated because of cerebrospinal hernia]. Meditsinskiy al'manakh [Medical almanac], 2012, vol. 24, no. 5, pp. 112–116.
19. Shlyakova E. Yu. Komorbidnaya patologiya u detey s vrozhdannymi zabolevaniyami oporno-dvigatel'nogo apparata i ee korrektsiya na etape ortopedo-khirurgicheskoy reabilitatsii. Avtoreferat dissertatsii kandidata meditsinskikh nauk [Comorbidity in children with congenital diseases of the musculoskeletal system and its correction on the phase of orthopedic-surgical rehabilitation. Abstract of thesis of Candidate of Medical Sciences]. Nizhniy Novgorod, 2014, 25 p.
20. Charlson M. E., Pompei P., Ales K. L., MacKenzie C. R. A new method of classifying prognostic Comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J. Chronic Dis., 1987, vol. 40, no. 5, pp. 373–383.
21. Gorman D., Thompson N., Plessen K., Robertson M. M., Leckman J. F., Peterson B. S. Psychosocial outcome and psychiatric Comorbidity in older adolescents with Tourette syndrome: control study. British Journal of Psychiatry, 2010, vol. 197, no. 1, pp. 36–44.
22. Mikkola K., Ritari N., Tommiska V., Salokorpi T., Lehtonen L., Tammela O., Pääkkönen L., Olsen P., Korkman M., Fellman V. Neurodevelopmental Outcome at 5 Years of Age of a National Cohort of Extremely Low Birth Weight Infants Who Were Born in 1996–1997. Pediatrics, 2005, vol. 116, no. 6, pp. 1391–4000.
23. Piccirillo J., Tierney R., Costas I., Grove L., Spitznagel E. L. Jr. Prognostic Importance of Comorbidity in Hospital-Based Cancer Registry. JAMA, 2004, vol. 291, no. 20, pp. 2441–2447.
24. Pinto N. M., Marino B. S., Wernovsky G., de Ferranti S. D., Walsh A. Z., Laronde M., Hyland K., Dunn S. O. Jr., Cohen M. S. Obesity is a Common Comorbidity With Congenital and Acquired Heart Disease. Pediatrics, 2007, vol. 120, no. 5, pp. 1157–1164.
25. Spittle A. G., Ferretti C., Anderson P. J., Orton J., Eeles A., Bates L., Boyd R. N., Inder T. E., Doyle L. W. Improving the outcome of infants born at <30 weeks' gestation – a randomized controlled trial of preventative care at home. BMC pediatr, 2009, vol. 9, p. 73.
26. Tai D., Dick P., To T., Wright J. G. Development of Pediatric Comorbidity Prediction Model. Arch. Pediatr. Adolesc., 2006, vol. 160, no. 3, pp. 293–299.

УДК 616.6-006:577.17.049

14.01.00 – Клиническая медицина

© И.В. Зайцев, В.А. Зурнаджянц, В.В. Кутуков, 2015

ОПРЕДЕЛЕНИЕ УРОВНЯ МИКРОЭЛЕМЕНТОВ ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ И МОНИТОРИНГА РАКА ПОЧЕК И МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

Зайцев Игорь Вячеславович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры онкологии с курсом лучевой диагностики и лучевой терапии, ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-908-614-59-87, e-mail: iga.zaitsev@list.ru.

Зурнаджянц Виктор Ардоваздович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургических болезней педиатрического факультета, ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-903-378-36-06, e-mail: agma@astranet.ru.

Кутуков Владимир Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии с курсом лучевой диагностики и лучевой терапии, ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-908-613-52-40, e-mail: kutukov2006@mail.ru.

Экспериментальная медицина и клиническая онкология располагает данными об участии некоторых микроэлементов в процессах малигнизации тканей. Органы мочевыделительной системы относятся к наиболее уязвимым по отношению как к эндогенным, так и к экзогенным токсинам, так как они выводятся через почки с мочой. Наличие в окружающей среде повышенного содержания некоторых микроэлементов, токсичных для организма человека, по мнению многих авторов, способствует возникновению фона, на котором могут развиваться различные заболевания, в том числе почек и мочевого пузыря. Целью исследования явилось изучение и сравнение уровней содержания некоторых микроэлементов в ткани почки и мочевого пузыря в норме и при различной патологии. Выявлен ряд абсолютных величин элементов по мере их убывания: $Zn > Ca > Mn > Cr > Hg$. Такие элементы, как Zn, Ca, Cr имеют тенденцию к повышению концентрации в опухолевой ткани и снижению при воспалительной патологии. Mn, Hg в опухолевой ткани содержатся в меньшей концентрации, а уровень Hg при воспалении увеличивается.

Ключевые слова: микроэлементы, клиническая онкология, почка, мочевого пузырь, злокачественная опухоль, доброкачественная опухоль, воспалительные заболевания, атомно-абсорбционная спектрография.

DETERMINING THE LEVEL OF MICROELEMENTS FOR MONITORING KIDNEY AND BLADDER CANCER

Zaitsev Igor V., Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-908-614-59-87, e-mail: iga.zaitsev@list.ru.

Zurnadzhants Victor A., Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-903-378-36-06, e-mail: aigma@astranet.ru.

Kutukov Vladimir V., Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-908-613-52-40, e-mail: kutukov2006@mail.ru.

Experimental medicine and clinical oncology has information on the participation of some trace elements in the processes of tissue malignization. Organs of the urinary system are the most vulnerable towards both endogenous and exogenous toxins, as they are excreted through the kidneys with urine. The presence in the environment of high content of some trace elements, toxic to the human body, according to many authors, contributes to the background, which can develop a variety of diseases, including the diseases of kidneys and bladder. Given the above-stated, the aim of this study was to determine and compare the levels of certain trace elements in the tissues of the kidney and bladder in normal state and in various pathologies. We have identified a number of absolute values of elements in descending order: $Zn > Ca > Mn > Cr > Hg$. Such elements as Zn, Ca, Cr tend to increase the concentration in a tumor tissue and decrease in inflammatory diseases. Mn, Hg is contained in a tumor tissue in a lower concentration, and the level of Hg increases during inflammation.

Key words: trace elements, clinical oncology, kidney, bladder, malignant tumor, benign tumor, inflammatory diseases, atomic absorption spectrography.

Введение. Современные научные данные свидетельствуют о влиянии неблагоприятных условий внешней среды на ухудшение здоровье населения [2, 4, 15, 16]. Органы мочевыделительной системы относятся к наиболее уязвимым по отношению как эндогенным, так и к экзогенным токсинам, так как они выводятся через почки с мочой [13, 17, 19]. Например, установлено, что такой металл, как свинец выявляется в моче практически у всех людей, не имевших с ним контакта по роду своей практической деятельности [1, 3, 9, 12]. Тяжелые металлы (ТМ) являются одной из распространенных групп токсических агентов. Наличие в окружающей среде повышенного содержания некоторых микроэлементов (МЭ), токсичных для организма человека, по мнению многих авторов, способствует возникновению фона, на котором могут развиваться различные заболевания, в том числе заболевания почек и мочевого пузыря [1, 3, 7, 20].

В настоящее время в литературе накоплены сведения о влиянии содержания МЭ на развитие хронической воспалительной патологии мочевыделительной системы. Получены данные зависимости между содержанием Mn, Cd, Al, Cr, Fe и распространенностью хронического пиелонефрита. Ря-

дом исследований установлено, что развитие нефросклероза и почечной недостаточности у больных хроническим пиелонефритом сопровождается нарушениями обмена Cu и Zn [6, 10, 11, 21].

В литературе имеются сведения, указывающие на влияние микроэлементного состава на этиопатогенез опухолевой патологии, в частности, рака почки (РП) и рака мочевого пузыря (РМП) [5, 8, 12, 18]. Экспериментальная медицина и клиническая онкология располагает данными об участии Cr, Pb, Zn и некоторых других элементов в процессах малигнизации тканей. Между тем появившиеся в последнее время публикации о динамике распространения некоторых МЭ в тканях организма, пораженного злокачественным новообразованием, свидетельствуют о том, что в процессе канцерогенеза обмен МЭ претерпевает существенные изменения. Ряд исследований подтвердил накопление в злокачественной опухоли Al, Cu, Fe, Cr. А концентрации таких МЭ, как Mn, Ti, напротив, имеют тенденцию к снижению [2, 10, 11, 14].

Цель: изучить и сравнить уровни содержания некоторых микроэлементов в тканях почки и мочевого пузыря в норме и при различной патологии.

Для реализации этой цели были поставлены следующая **задача:** определить количественное содержание эссенциальных (Fe, Zn, Cu, Mn, Cr, Co), условно-эссенциальных (Ni) и токсичных микроэлементов (Cd, Pb, Hg, Sr) в ткани почек и мочевого пузыря:

- а) при неизменной патологии ткани почек и мочевого пузыря;
- б) при воспалительном процессе;
- в) при доброкачественных опухолях (ДО);
- г) при злокачественных опухолях (ЗО).

Материалы и методы исследования. Материалом для исследования послужили фрагменты ткани изучаемых субстратов при ДО (n = 11) и ЗО (n = 22). Данный материал получен после оперативного лечения от пациентов в возрасте от 40 до 68 лет (средний возраст – $54 \pm 0,63$ года). Группой сравнения стала ткань указанных органов, полученная при секционном исследовании у больных с хронической воспалительной патологией (хронический пиелонефрит (n = 18) и хронический цистит (n = 17)). Для контроля изучали неизменную ткань почки (n = 22) и мочевого пузыря (n = 20), взятую у погибших от несчастных случаев здоровых лиц.

Изучение особенностей кумулятивного распределения МЭ проводили методом атомно-абсорбционной спектрографии на атомно-абсорбционном спектрометре «Hitachi» модели МГА-915 АН-S и спектрофотометре «Shimadzu» модели АА-680 (Япония). Для определения концентрации Hg использовали ртутный атомизатор РА-915. Результаты анализа выражались в мг/кг сухого вещества и были подвергнуты статистической обработке (критерий Стьюдента (t)) с помощью программного обеспечения Statistica (StatSoft, Inc., USA). Выявленные различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. Выявлено, что уровень содержания МЭ в ткани почек при изучаемых состояниях был в $1,4 \pm 0,4$ раза больше, чем в ткани мочевого пузыря. При этом в ткани почек и мочевого пузыря при различной их патологии отмечается одинаковая тенденция к кумуляции вышеназванных элементов.

Кроме того, установлено, что ряд средних величин концентраций изучаемых МЭ по мере их убывания в ткани почки выглядел следующим образом: Fe > Zn > Cu > Cd > Sr > Pb > Mn > Co > Ni > Cr > Hg. В ткани мочевого пузыря ряд по убыванию величин концентраций элементов выглядел несколько иначе: Fe > Zn > Sr > Cu > Pb > Cd > Mn > Co > Ni > Cr > Hg.

На основании полученных данных выявлено, что средние концентрации данных МЭ в изучаемых тканях при различной патологии мочевыделительной системы распределились следующим образом (табл. 1).

Таблица 1

Уровень содержания микроэлементов в ткани почек и мочевого пузыря при различной патологии, мг/кг сухого вещества (M ± σ)

МЭ	Норма	Воспаление	ДО	ЗО
1	2	3	4	5
Почка Fe	129,81 ± 25,10	110,92 ± 14,64*	258,36 ± 39,72**	280,68 ± 30,87***
Мочевой пузырь	81,17 ± 20,30	52,58 ± 20,73*	120,3 ± 22,16**	126,9 ± 20,26***
Почка Zn	79,09 ± 11,31	67,20 ± 11,82*	86,17 ± 19,51**	99,42 ± 19,62***
Мочевой пузырь	44,50 ± 14,92	43,25 ± 12,25	50,0 ± 11,62**	55,2 ± 12,74***

1	2	3	4	5
Почка Cu	3,95 ± 0,71	2,47 ± 0,68*	2,86 ± 0,19**	4,26 ± 0,67
Мочевой пузырь	1,65 ± 0,89	1,37 ± 0,92*	1,55 ± 0,86**	1,83 ± 0,68
Почка Co	0,12 ± 0,025	0,09 ± 0,14	0,14 ± 0,02	0,17 ± 0,09
Мочевой пузырь	0,07 ± 0,01	0,067 ± 0,01	0,092 ± 0,01	0,11 ± 0,05
Почка Mn	0,65 ± 0,08	0,21 ± 0,06	0,15 ± 0,01	0,074 ± 0,005
Мочевой пузырь	0,41 ± 0,03	0,18 ± 0,02	0,11 ± 0,01	0,065 ± 0,004
Почка Ni	0,17 ± 0,011	0,11 ± 0,007	0,05 ± 0,003	0,071 ± 0,004
Мочевой пузырь	0,11 ± 0,007	0,10 ± 0,007	0,03 ± 0,002	0,062 ± 0,004
Почка Cr	0,1 ± 0,07	0,07 ± 0,005	0,11 ± 0,008	0,15 ± 0,007
Мочевой пузырь	0,08 ± 0,005	0,06 ± 0,005	0,07 ± 0,005	0,07 ± 0,005
Почка Sr	2,03 ± 0,14	1,73 ± 0,12	2,83 ± 0,47	3,61 ± 0,25***
Мочевой пузырь	1,65 ± 0,11	1,58 ± 0,11	2,76 ± 0,43**	3,53 ± 0,23***
Почка Pb	2,15 ± 0,68	1,33 ± 0,01*	0,82 ± 0,05**	0,95 ± 0,03***
Мочевой пузырь	1,54 ± 0,02	1,06 ± 0,04*	0,55 ± 0,02**	0,83 ± 0,05***
Почка Hg	0,022 ± 0,001	0,041 ± 0,001	0,096 ± 0,006	0,005 ± 0,0003
Мочевой пузырь	0,011 ± 0,001	0,034 ± 0,009	0,026 ± 0,002	0,003 ± 0,0002
Почка Cd	5,17 ± 0,36	5,40 ± 0,21	0,97 ± 0,06**	0,13 ± 0,009***
Мочевой пузырь	2,32 ± 0,16	0,38 ± 0,02*	0,76 ± 0,05**	0,01 ± 0,007***

Примечание: * – $p < 0,05$ при сравнении нормы и воспаления, ** – $p < 0,05$ при сравнении нормы и ДО, *** – $p < 0,05$ при сравнении нормы и ЗО

Как видно из таблицы 2, ряд средних величин концентраций данных МЭ по мере их убывания в изучаемых тканях при различной патологии мочевыделительной системы имеет различную направленность.

Таблица 2

Ряд микроэлементов по убыванию при различной патологии мочевыделительной системы

Состояние	Почка	Мочевой пузырь
Норма	Fe > Zn > Cd > Cu > Pb > Sr > Mn > Ni > Co > Cr > Hg	Fe > Zn > Cd > Cu > Sr > Pb > Mn > Ni > Cr > Co > Hg
Воспаление	Fe > Zn > Cd > Cu > Sr > Pb > Mn > Ni > Co > Cr > Hg	Fe > Zn > Sr > Cu > Pb > Cd > Mn > Ni > Co > Cr > Hg
ДО	Fe > Zn > Cu > Sr > Cd > Pb > Mn > Co > Cr > Ni > Hg	Fe > Zn > Sr > Cu > Pb > Cd > Mn > Ni > Co > Cr > Hg
ЗО	Fe > Zn > Cu > Sr > Pb > Co > Cr > Cd > Mn > Ni > Hg	Fe > Zn > Sr > Cu > Pb > Cd > Co > Cr > Mn > Ni > Hg

Среди всех исследованных элементов в наиболее высокой концентрации в ткани почек и мочевого пузыря присутствовал Fe. Средняя его концентрация в почке составила 194,4 мг/кг, в мочевом пузыре – 49,23 мг/кг сухого вещества. При этом в ЗО уровень содержания этого МЭ резко возрастает. Известно, что ионы Fe принимают участие в образовании связей между отдельными цепями ДНК, а аскорбиновая кислота, связывая Fe, входящий в состав ДНК, способствует делению молекулы нуклеиновой кислоты, что приводит к усиленному митозу клеток органов и тканей [20]. Возможно, именно с этим связано повышение концентрации данного МЭ в злокачественных опухолях.

Незаменимым и полифункциональным МЭ для организма является Zn. Данные количественного содержания Zn в тканях при злокачественных и доброкачественных новообразованиях противоречивы. Так, С.Х. Аль-Шукри и соавторы (2000), а также А.В. Кудрин и соавторы (2007) установили, что содержание последнего в опухолевой ткани повышено по сравнению с исходной тканью здорового организма [2, 7]. Вместе с тем, имеются данные [21], согласно которым содержание этого элемента в опухолевой ткани понижено. А.В. Скальный (2004) не выявил значительной разницы содержания Zn при ДО по сравнению с нормальной тканью [15]. В данном исследовании концентрация этого элемента в ДО и ЗО превышала таковую в нормальных тканях на 10 и 12 %, соответственно. В то же время уровень его содержания при воспалительных заболеваниях был меньше, чем в нормальных тканях.

Биологическая роль Cu в органах и тканях человека определяется тем, что этот элемент влияет на процессы кроветворения, синтез гемоглобина, входит в состав ферментов. По литературным данным известно [14], что содержание Cu в тканях доброкачественных и особенно злокачественных опухолей показало некоторое повышение его концентрации по сравнению с содержанием этого элемента в соответствующих здоровых тканях. Весьма заметное [11] увеличение содержания Cu установлено в тканях злокачественных опухолей печени и почек. В меньшем количестве, чем Fe и Zn, Cu обнаруживался в ткани почек и мочевого пузыря (в почке – 3,38 мг/кг, в мочевом пузыре – 1,60 мг/кг сухого вещества).

Концентрация Mn в изучаемых субстратах снижается в сторону опухолевой патологии почек и мочевого пузыря. При этом максимальная концентрация данного МЭ отмечается в нормальной ткани (в почке – 0,65 мг/кг сухого вещества, в мочевом пузыре – 0,41 мг/кг сухого вещества), минимальная в ЗО ткани (в почке – 0,071 мг/кг сухого вещества, в мочевом пузыре – 0,062 мг/кг сухого вещества). В то же время уровень содержания Mn в нормальных тканях был выше, чем при хроническом пиелонефрите в 3,09 раз, а при хроническом цистите – в 2,27 раз. Кроме того, кумуляция этого элемента в ткани почки и мочевого пузыря при ДО была выше, чем при ЗО в 2 раза.

Обратная динамика колебаний концентрации отмечена для Sr. Максимальное содержание этого МЭ выявлено при ЗО (в почке – 0,85 мг/кг сухого вещества, в мочевом пузыре – 0,64 мг/кг сухого вещества). В то же время при воспалительных процессах уровень содержания Sr был ниже по сравнению с нормальной тканью (в почке – в 1,4 раза, в мочевом пузыре – 1,3 раза).

При изучении кумуляции Co в ткани почки и мочевого пузыря установлено, что в тканях ЗО концентрация данного элемента была выше, чем в тканях контрольной группы. В ЗО этот МЭ содержится в 1,2 раза больше, чем в ДО, а также в 1,8 раза, чем в тканях с воспалительным процессом.

Ni в ткани почек и мочевого пузыря аккумулировался в концентрациях равных 0,1 и 0,07 мг/кг сухого вещества, соответственно. При этом максимальная его концентрация выявлена в нормальной ткани: в почке – 0,17 мг/кг, в мочевом пузыре – 0,11 мг/кг сухого вещества. Интересным является и тот факт, что минимальный уровень кумуляции Ni выявлен в ДО: в почке – 0,05 мг/кг, в мочевом пузыре – 0,03 мг/кг сухого вещества.

В достаточно высоких концентрациях в ткани почек (2,03 мг/кг сухого вещества) и мочевого пузыря (1,65 мг/кг сухого вещества) накапливался Sr. Минимальная концентрация данного элемента зафиксирована при хроническом воспалительном процессе, протекающем в почке (1,73 мг/кг) и мочевом пузыре (1,58 мг/кг сухого вещества), а максимальная – в ЗО (в почке – 3,61 мг/кг, в мочевом пузыре – 3,53 мг/кг сухого вещества).

Обмен Pb при различных патологических состояниях, в том числе и при опухолевой патологии, изучен мало. Известно только [6], что в легких, пораженных первичным раком, содержание этого элемента повышается. Учитывая, что Pb и Cu являются физиологическими антагонистами, интересным представляется то обстоятельство, что в процессе роста опухоли повышается содержание Cu, а концентрация Pb, наоборот, уменьшается. Подтверждением тому, возможно, являются и результаты данного исследования, так как при ЗО почки и мочевого пузыря уровень содержания Pb уменьшается, что, в свою очередь, сопровождается повышением концентрации Cu в изучаемых субстратах. Максимальный же уровень содержания этого МЭ в данном исследовании выявлен в нормальной ткани и составил: в почке – 2,15 мг/кг, в мочевом пузыре – 1,54 мг/кг сухого вещества.

Элемент Hg накапливался в максимальном количестве при хроническом процессе (пиелонефрит – $0,234 \pm 0,01$ мг/кг сухого вещества, цистит – $0,34 \pm 0,01$ мг/кг сухого вещества), а в минимальном – в ЗО (в почке – $0,03 \pm 0,01$ мг/кг сухого вещества, в мочевом пузыре – $0,005 \pm 0,01$ мг/кг сухого вещества). При этом концентрация этого МЭ в ткани почек при ЗО была в 4,4 раза меньше, чем в нормальных тканях почек, в 8,2 раза меньше по сравнению с воспалительным процессом и в 19,2 раза меньше по отношению к ДО. С другой стороны, уровень содержания Hg при ДО почки занимает промежуточное положение между воспалительным процессом и нормальной тканью почки. При этом концентрация изучаемого элемента при доброкачественном процессе была в 8,7 раз больше по сравнению с нормальной тканью почки и в 2,4 раза меньше, чем при хроническом пиелонефрите. В литературе отсутствуют сведения о специфической физиологической активности Hg. Несмотря на это, известно [9], что в малых концентрациях Hg оказывает положительное влияние на фагоцитарную активность лейкоцитов и повышает иммунобиологическую реактивность организма.

В больших количествах накапливался в ткани почек и мочевого пузыря и Cd. Максимальный уровень его содержания выявлен в неизменной ткани (в почке – 5,17 мг/кг, в мочевом пузыре – 2,32 мг/кг сухого вещества). В процессе трансформации нормальной клетки в опухолевую уровень

содержания данного элемента уменьшался, достигая минимальной концентрации в ЗО (в почке – 0,13 мг/кг, в мочевом пузыре – 0,01 мг/кг сухого вещества). В литературе имеются немногочисленные сведения о динамике содержания в тканях опухолей и некоторых других МЭ, в частности, это касается и Cd. Однако все эти наблюдения носят характер единичных исследований, поэтому трудно высказать предположение о значении наблюдаемых сдвигов в содержании указанного элемента в тканях опухоли.

Заключение. Выявлен ряд абсолютных величин элементов по мере их убывания: в ткани почки: Fe > Zn > Cu > Cd > Sr > Pb > Mn > Co > Ni > Cr > Hg; в ткани мочевого пузыря: Fe > Zn > Sr > Cu > Pb > Cd > Mn > Co > Ni > Cr > Hg.

В разных по морфологическому строению тканях почки и мочевого пузыря получены схожие колебания накопления указанных МЭ. При этом ткань почки кумулирует МЭ больше, чем ткань мочевого пузыря.

Повышенное содержание в опухолевой ткани Fe, Cu, Co, Cr и Zn говорит о необходимости этих элементов для опухолевого роста. Повышение концентрации данных элементов в опухолевой ткани может быть связано с нарушением активности окислительных ферментов, содержащих в своей структуре данные элементы. Кроме того, они участвуют в регуляции внутриклеточных процессов, о чем свидетельствует и повышение их концентрации в активно делящихся опухолевых клетках. При этом уровень содержания данных элементов в доброкачественных опухолях занимает промежуточное положение между злокачественными опухолями и нормальными тканями, что свидетельствует об общности биохимических патологических процессов, происходящих в опухолевой ткани и о возможности будущей малигнизации доброкачественных новообразований.

Литературные данные об участии Mn, Sr, Cd в биохимических процессах в новообразованиях противоречивы. Поэтому выявленная тенденция к уменьшению концентрации этих микроэлементов в злокачественных опухолях по сравнению с доброкачественными рассматривается в данном исследовании как реакция, сопровождающая опухолевый рост.

Выявленное повышение концентрации Hg при воспалительных заболеваниях, возможно, связано с угнетением фагоцитарной активности лейкоцитов и снижением местного иммунитета.

Таким образом, полученные данные подтверждают, что определение концентрации микроэлементов может быть использовано как дополнительный метод при оценке злокачественности некоторых опухолей, в частности, опухолей мочевыделительной системы.

Список литературы

1. Аничков, Н. М. Биология опухолевого роста / Н. М. Аничков, И. М. Кветной, С. С. Коновалов. – СПб. : Прайм-Еврознак, 2004. – 224 с.
2. Аль-Шукри, С. Х. Опухоли мочеполовых органов / С. Х. Аль-Шукри, В. Н. Ткачук. – СПб. : Питер, 2000. – 308 с.
3. Вишневская, Е. Е. Особенности организма и опухоли у больных молодого возраста при раке эндометрия / Е. Е. Вишневская // Вопросы онкологии. – 2004. – № 4. – С. 440–443.
4. Калашникова, С. А. Особенности морфологических изменений в почках при хроническом эндотоксикозе на фоне тиреоидного дисбаланса / С. А. Калашникова, Г. А. Ковнацкая // Астраханский медицинский журнал. – 2013. – Т. 8, № 1. – С. 117–120.
5. Матвеев, Б. П. Клиническая урология / Б. П. Матвеев. – М. : АБВ-пресс, 2003. – 717 с.
6. Кошкина, В. С. Мониторинг распространения химических канцерогенов в объектах окружающей среды и биосредах у жителей города с развитой отраслью черной металлургии / В. С. Кошкина, Н. А. Антипова, Н. Н. Котляр // Гигиена и санитария. – 2006. – № 1. – С. 12–14.
7. Кудрин, А. В. Микроэлементы в иммунологии и онкологии / А. В. Кудрин, О. А. Громова. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 544 с.
8. Мирошников, В. М. Заболевания органов мочеполовой системы в условиях современной цивилизации / В. М. Мирошников, А. А. Проскурин. – Астрахань : Изд-во АГМА, 2002. – 186 с.
9. Молчанов, О. Е. Правильное питание при онкологических заболеваниях / О. Е. Молчанов. – СПб. : Наука, 2004. – 78 с.
10. Онищенко, Г. Г. Городская среда и здоровье человека / Г. Г. Онищенко // Гигиена и санитария. – 2007. – № 5. – С. 3–4.
11. Онкология / под ред. В.И. Чисова, С.Л. Дарьяловой. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 560 с.
12. Пылев, Л. Н. Онкологическая опасность при производстве и использовании асбестоцементных изделий / Л. Н. Пылев, О. В. Смирнова // Гигиена и санитария. – 2006. – № 2. – С. 32–36.
13. Русаков, Н. В. Геохимические провинции страны и здоровье населения / Н. В. Русаков, Т. Ю. Завистяева // Гигиена и санитария. – 2006. – № 5. – С. 100–102.

14. Рыбкин, В. С. Микроэлементозы как возможные и реальные экологически обусловленные заболевания в Астраханском регионе / В. С. Рыбкин, Ю. С. Чуйков // Астраханский медицинский журнал. – 2012. – Т. 7, № 1. – С. 8–15.
15. Скальный, А. В. Химические элементы в физиологии и экологии человека / А. В. Скальный. – М. : Издательский дом «Оникс 21 век», 2004. – 216 с.
16. Сусликов, В. П. Геохимическая экология болезней / В. П. Сусликов. – М. : Гелиос-АРВ, 2000. – 672 с.
17. Тризно, Н. Н. Современная модель иммунопатогенеза хронически-рецидивирующего инфекционного заболевания : хронический пиелонефрит и интракраниальные инфекционно-воспалительные процессы / Н. Н. Тризно, Х. М. Галимзянов, В. М. Мирошников, Е. Н. Сучкова, Н. Е. Черепихина, З. С. Шогенов, Ж. К. Табакоева, М. М. Агиров, С. В. Сучков // Астраханский медицинский журнал. – 2011. – Т. 6, № 1. – С. 12–18.
18. Aggett, P. J. Trace elements in human health / P. J. Aggett // Practitioner. – 1984. – Vol. 228, № 1396. – P. 935–938.
19. Batzevich, V. A. Hair trace element analysis in human ecology studies / V. A. Batzevich // Sci. Total. Environ. – 1995. – Vol. 164, № 2. – P. 89–98.
20. Chen, J. Selenium and selenoproteins in the brain and brain diseases / J. Chen, M. J. Berry // J. Neurochem. – 2003. – Vol. 86, № 1. – P. 1–12.
21. Ding, E. L. Optimal dietary habits for the prevention of stroke / E. L. Ding, D. Mozaffarian // Semin. Neurol. – 2006. – Vol. 26, № 1. – P. 11–23.

References

1. Anichkov N. M., Kvetnoy I. M., Konovalov S. S. *Biologiya opukholevogo rosta* [Biology of tumor growth]. Petersburg, Prime-Evroznak, 2004, 224 p.
2. Al-Shukri S. H., Tkachuk V. *Opukholi mochepolovoykh organov* [Tumors of the urinary organs]. Saint Petersburg, Piter Publishing House, 2000, 308p.
3. Vishnevskaya E. E. *Osobnosti organizma i opukholi u bol'nykh mladogo vozrasta pri rake endometriya* [Features of the body and tumors in young patients with cancer of endometrium]. *Voprosy onkologii* [Problems in Oncology], 2004, no. 4, pp. 440–443.
4. Kalashnikova S. A., Kovnatskaya G. A. *Osobnosti morfologicheskikh izmeneniy v pochkakh pri khronicheskom endotoksikoze na fone tireoidnogo disbalansa* [The morphological features of changes in kidneys in chronic endotoxemia during thyroid dysregulation]. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal* [Astrakhan Medical Journal], 2013, vol. 8, no. 1, pp. 117–120.
5. Matveev B. P. *Klinicheskaya urologiya* [Clinical Urology]. Moscow, ABV Press, 2003, 717 p.
6. Koshkina V. S. *Monitoring rasprostraneniya khimicheskikh kantserogenov v ob'ektakh okruzhayushchey sredy i biosredakh u zhitel'ev goroda s razvitoj otrasl'yu chernoy metallurgii* [Monitoring of the spread of chemical carcinogens in the environmental objects and biospheres in dwellers of a town with a developed sector of ferrous metallurgy]. *Gigiena i sanitariya* [Hygiene and sanitation], 2006, no. 1, pp. 12–14.
7. Kudrin A. V., Gromova O. A. *Mikroelementy v immunologii i onkologii* [Trace elements in immunology and oncology]. Moscow, GEOTAR-Media, 2007, 544 p.
8. Miroshnikov V. M., Proskurin A. A. *Zabolevaniya organov mochepolovoy sistemy v usloviyakh sovremennoy tsivilizatsii* [Diseases of the genitourinary system in a modern civilization]. Astrakhan, AGMA, 2002, 186 p.
9. Molchanov O. E. *Pravil'noe pitanie pri onkologicheskikh zabolevaniyakh* [Proper nutrition at oncologic diseases]. Saint Petersburg, Znanie, 2004, 78 p.
10. Onishchenko G. G. *Gorodskaya sreda i zdorov'e cheloveka* [The urban environment and human health]. *Gigiena i sanitariya* [Hygiene and sanitation], 2007, no. 5, pp. 3–4.
11. *Onkologiya* [Oncology] edited by Chissov V. I., Dar'yalova S. L. Moscow, GEOTAR-Media, 2007, 560 p.
12. Pylev L. N., Smirnova O. V. *Onkologicheskaya opasnost' pri proizvodstve i ispol'zovanii asbestotsementnykh izdeliy* [Cancer risk in the production and residential use of asbestos-cement products]. *Gigiena i sanitariya* [Hygiene and sanitation], 2006, vol. 2, pp. 32–36.
13. Rusakov N. V., Zavistyaeva T. Yu. *Geokhimicheskie provintsii strany i zdorov'e naseleniya* [The country's geochemical provinces and the population's health]. *Gigiena i sanitariya* [Hygiene and sanitation], 2006, no. 5, pp. 100–102.
14. Rybkin V. S., Chuykov Yu. S. *Mikroelementozy kak vozmozhnye i real'nye ekologicheski obuslovlennyye zabolevaniya v Astrakhanskom regione* [Microelementoses deficiency as the possible and real ecologically caused diseases in the Astrakhanian region]. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal* [Astrakhan Medical Journal], 2012, vol. 7, no. 1, pp. 8–15.
15. Skal'nyy A. V. *Khimicheskie elementy v fiziologii i ekologii cheloveka* [Chemical elements in physiology and ecology of a human]. Moscow, publishing house "Onyx 21st Century", 2004, 216 p.
16. Suslikov V. P. *Geokhimicheskaya ekologiya bolezney* [Geochemical ecology of disease]. Moscow, Helios, 2000, 672 p.

17. Trizno N. N., Galimzyanov Kh. M., Miroshnikov V. M., Suchkova E. N., Cherepakhina N. E., Shogenov Z. S., Tabaksoeva Zh. K., Agirov M. M., Suchkov S. V. *Sovremennaya model' immunopatogeneza khronicheskoi-retsidiviruyushchego infektsionnogo zabolevaniya: khronicheskiy pielonefrit i intrakranial'nye infektsionno-vospalitel'nye protsessy* [The modern model of immunopathogenesis of chronically-recidive infectious disease: chronic pyelonephritis and intracranial infectious-inflammatory processes]. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal* [Astrakhan Medical Journal], 2011, vol. 6, no. 1, pp. 12–18.
18. Aggett P. J. Trace elements in human health. *Practitioner*, 1984, vol. 228, no. 1396, pp. 935–938.
19. Batzevich V. A. Hair trace element analysis in human ecology studies. 1995, vol. 164, no. 2, pp. 89–98.
20. Chen J., Berry M. J. Selenium and selenoproteins in the brain and brain diseases. *J. Neurochem*, 2003, vol. 86, no. 1, pp. 1–12.
21. Ding E. L., Mozaffarian D. Optimal dietary habits for the prevention of stroke. *Semin Neurol*, 2006, vol. 26, no. 1, pp. 11–23.

УДК 616.248:616.131-037

14.01.00 – Клиническая медицина

© О.С. Полунина, И.В. Севостьянова, Л.П. Воронина, В.А. Полунина, Н.Ю. Перова, 2015

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ УРОВНЯ ДАВЛЕНИЯ В ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

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: voroninaluda74@mail.ru.

Полунина Валентина Александровна, аспирант 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.

Перова Надежда Юрьевна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры внутренних болезней педиатрического факультета, ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет», Минздрава России, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: admed@yandex.ru.

С помощью множественного регрессионного анализа создана модель прогнозирования уровня давления в легочной артерии у больных бронхиальной астмой. Проведена оценка прогностической значимости ряда клинических факторов (возраст, пол, курение, степень тяжести и длительность заболевания) и лабораторных показателей (уровень ТБК-активных продуктов, карбонильных производных, мочевой кислоты, плазменного гомоцистеина, активность супероксиддисмутазы) у 276 больных бронхиальной астмой. Установлено, что наибольшую ценность для прогнозирования легочной гипертензии имеют возраст пациента, уровень карбонильных производных и активность супероксиддисмутазы в сыворотке крови. Используя уравнение регрессии, можно с точностью до 1–5 мм рт. ст. прогнозировать уровень давления в легочной артерии.

Ключевые слова: бронхиальная астма, легочная гипертензия, прогнозирование, регрессионный анализ, карбонильные производные, супероксиддисмутаза.

PROGNOSTICATION OF THE LEVEL OF PRESSURE IN THE PULMONARY ARTERY AT PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA

Polunina Olga S., Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel: (8512) 52-41-43, e-mail: admed@yandex.ru.

Sevost'yanova Irina V., Cand. Sci. (Med.), Assistant, Astrakhan State Medical University, 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 University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-41-43, e-mail: voroninaluda74@mail.ru.

Polunina Valentina A., Post-graduate student, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.

Perova Nadezhda Yu., Cand. Sci. (Med.), Assistant, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-41-43, e-mail: admed@yandex.ru.

By means of the multiple regression analysis we have created a model of prognostication of the level of pressure in the pulmonary artery at patients with bronchial asthma. We have estimated the prognostic importance of a number of clinical factors (age, sex, smoking, severity and duration of the disease) and laboratory indicators (ТБК-active products level, carbonyl derivatives, uric acid, plasma homocysteine, superoxide dismutase activity) in 276 patients with bronchial asthma. It was found that the age of a patient, the level of carbonyl derivatives and activity of superoxide dismutase in blood serum are of greatest value for the prognostication of pulmonary hypertension. Using the regression equation, it is possible to predict pressure level in the pulmonary artery with an accuracy of 1–5 mm of mercury.

Key words: *bronchial asthma, pulmonary hypertension, prognostication, regression analysis, carbonyl derivatives, superoxide dismutase.*

Введение. Бронхиальная астма (БА) является распространенным во всем мире хроническим заболеванием, представляющим собой значительную социальную проблему как для детей, так и для взрослых. Заболеваемость БА в разных странах мира независимо от уровня их развития охватывает от 4 до 12 % населения. Распространенность БА среди взрослого населения Российской Федерации, как и в большинстве европейских стран, составляет 5 %, а среди детей – 7 % [3, 14]. С 2002 г. отмечается стабильный рост уровня распространенности и заболеваемости БА у населения Астраханской области [15].

Известно, что присоединение легочной гипертензии приводит к изменению клинического течения и тяжести БА, увеличению количества обострений, ухудшению ее прогноза. Легочная гипертензия и факторы, способствующие ее формированию, лежат в основе раннего возникновения у пациентов с БА сердечно-сосудистых осложнений, в том числе и фатальных [1, 4, 5, 6, 11]. Среди факторов, способствующих развитию легочной гипертензии, в том числе и у больных БА, велика роль оксидативного стресса [2, 10]. Свободные радикалы оказывают прямое и опосредованное повреждающее действие на эндотелиальные и гладкомышечные клетки легочных сосудов, легочный интерстиций, запуская механизм развития легочной гипертензии [17, 18].

В связи с вышесказанным представляет интерес разработка методов прогнозирования развития легочной гипертензии у больных БА.

Цель: с помощью множественного регрессионного анализа создать модель прогнозирования уровня давления в легочной артерии у больных бронхиальной астмой с построением уравнения регрессии.

Материалы и методы исследования. Обследовано 276 больных бронхиальной астмой и 27 соматически здоровых лиц Астраханского региона в качестве контрольной группы. Исследование одобрено Региональным независимым этическим комитетом (заседание комитета от 17.09.2012, протокол № 2). Все пациенты дали письменное информированное согласие на добровольное участие в исследовании и всестороннее обследование по специальной научной программе.

Динамическое наблюдение за больными БА и их комплексное лабораторное и инструментально-функциональное обследование осуществляли в условиях терапевтического отделения ГБУЗ АО «Городская клиническая больница № 4 им. В.И. Ленина». Пациенты, выбранные для исследования, состояли на диспансерном учете у пульмонолога по поводу БА. Медиана длительности заболевания составила 12 [2; 34] лет. Диагноз пациентам выставляли на основании критериев GINA, с использованием материалов «Глобальной стратегии лечения и профилактики бронхиальной астмы» под редакцией А.С. Белевского [3]. В группу наблюдения не включали лиц с впервые выявленной БА. Возраст обследованных пациентов с БА – 47 [24; 59] лет. Средний индекс курения в группе мужчин составил 6 [3; 9] пачка/лет, в группе женщин 2 [3; 7] пачка/лет.

Интенсивность перекисного окисления липидов сыворотки крови определяли по содержанию малонового диальдегида в составе продуктов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой (ТБК). ТБК-активные продукты плазмы крови определяли на основе метода, предложенного К. Jagi в модификации М. Uchiyama и М. Mihara [21]. Для количественного определения содержания ТБК-активных

продуктов в сыворотке крови использовали диагностические наборы «ТБК-АГАТ» («Биоконт», Россия).

Определение активности супероксиддисмутазы (СОД) в сыворотке крови производилось с использованием коммерческих диагностических наборов «SOD kit» («Randox Laboratories LTD», Великобритания). В работе использован косвенный метод определения активности СОД, позволяющий учитывать концентрацию веществ индикаторов (в данном случае I.N.T. – 2-(4-iodophenyl)-3-(4-nitro phenyl)-5-phenyl tetrazolium chloride), преобразуемых супероксидом [7].

Исследование уровня мочевой кислоты проводили энзиматическим колориметрическим методом без депротеинизации [9]. Для определения концентрации мочевой кислоты в биологических жидкостях применяли наборы реагентов «Мочевая кислота-02-Витал» (ЗАО «Витал Диагностика СПб», Россия).

Исследование металл-катализируемой окислительной модификации белков в сыворотке крови проводили по методу R.L. Levine [19] в модификации Е.Е. Дубининой [8] посредством определения уровня карбонильных производных в сыворотке крови спектрофотометрическим методом с использованием 2,4-динитрофенилгидразина.

Определение уровней гомоцистеина в образцах плазмы осуществляли методом иммуноферментного анализа с помощью двух коммерческих тест-систем «Axis Homocysteine» (каталожный номер UKFHU100, фирма «Axis-shield Diagnostigs Ltd», Великобритания) [20].

Ультразвуковое исследование сердца осуществляли на сканерах «АЛОКА-5500 Prosaund» (Япония) и «G-60» фирмы «Siemens» (Германия) электронным секторальным датчиком с частотой 3,0 МГц в одномерном (М), двухмерном (В) режимах и в режиме доплер-эхокардиографии (с использованием импульсного и постоянно волнового спектрального доплера, а также цветного доплеровского картирования кровотока). Обследование больных проводили по стандартной методике из парастернального (по длинной и короткой осям) и апикального доступов [13, 16].

Статистическую обработку данных проводили при помощи программы Statistica 12.0 (StatSoft, Inc., USA) [12]. Для каждого показателя и групп наблюдений вычисляли медиану, 5 и 95 процентиля. Поскольку в большинстве групп признаки имели отличное от нормального распределение, то для проверки статистических гипотез при сравнении числовых данных двух несвязанных групп использовали U-критерий Манна-Уитни. За критический уровень статистической значимости принимали 5 % ($p = 0,05$).

Результаты исследования и их обсуждение. С целью оценки зависимости среднего давления в легочной артерии от ряда клинико-лабораторных показателей (пола, возраста, курения, степени тяжести и длительности заболевания, уровня плазменного гомоцистеина, уровня мочевой кислоты, ТБК-активных продуктов, карбонильных производных, активности СОД в сыворотке крови) был применен метод множественного регрессионного анализа, позволяющий рассмотреть одностороннюю зависимость случайной зависимой переменной от нескольких независимых переменных. Независимые переменные называются факторами или предикторами, а зависимая переменная – результативным признаком или откликом.

Таблица 1 содержит стандартизированные (бета) и нестандартизированные (В) регрессионные коэффициенты (веса), их стандартные ошибки, значения t-критерия Стьюдента и уровни значимости (р). Величина бета-коэффициентов позволяет сравнить вклады каждого предиктора в предсказание отклика.

Таблица 1

Стандартизированные и нестандартизированные регрессионные коэффициенты

Показатель	Бета-коэффициент	Стандартная ошибка бета-коэффициента	Коэффициент В	Стандартная ошибка коэффициента В	t-критерий Стьюдента	Уровень значимости (р)
1	2	3	4	5	6	7
Свободный член			15,67055	0,448984	-3,72074	0,000321
Возраст	0,337049	0,095366	0,00475	0,001345	3,53426	0,000610
Пол	0,279909	0,151052	0,10788	0,058215	1,85306	0,066681
Курение	0,261076	0,144932	0,10062	0,055856	1,80138	0,074514
Степень тяжести	0,224852	0,137944	0,08262	0,050689	1,63002	0,106093
Длительность заболевания	0,251226	0,151192	-0,00360	0,002164	-1,66163	0,099569

1	2	3	4	5	6	7
Гомоцистеин	0,270597	0,221502	0,00815	0,006673	1,22164	0,224578
Мочевая кислота	0,547102	0,297334	0,00105	0,000573	1,84002	0,068590
Супероксиддисмутаза	-2,127903	0,387267	0,07782	0,014163	5,49466	0
ТБК-активные продукты	0,136739	0,269993	-0,00671	0,013248	-0,50646	0,613598
Карбонильные производные	1,285277	0,326063	0,03215	0,008157	3,94181	0,000146

Как видно из таблицы 1, наибольший вклад в прогнозирование среднего давления в легочной артерии вносит показатель активности СОД. Значение бета-коэффициента для СОД составляет -2,127903, уровень его значимости $p = 0$. Отрицательный знак коэффициента означает, что со снижением активности СОД увеличивается давление в легочной артерии. Меньший, но значимый вклад в прогнозирование легочной гипертензии вносят показатели «Карбонильные производные» (бета-коэффициент 1,285277, $p = 0,000146$) и «Возраст» (бета-коэффициент 0,337049, $p = 0,000610$). Остальные представленные в таблице бета-коэффициенты статистически незначимы, поэтому их включение в модель прогнозирования легочной гипертензии обострения нецелесообразно.

На основании полученных результатов нами было построено уравнение регрессии:

$$P_{\text{CP}} \text{ в ЛА} = 15,67055 + 0,337 \times \text{В} - 2,128 \times \text{СОД} + 1,285 \times \text{КП},$$

где P_{CP} в ЛА – среднее давление в легочной артерии,

В – возраст,

СОД – супероксиддисмутаза,

КП – карбонильные производные.

В таблице 2 приведены итоговые статистические показатели, позволяющие оценить адекватность предложенной нами модели для прогнозирования легочной гипертензии.

Таблица 2

Показатели адекватности построенной линейной модели

Итоговые статистические показатели	Значение
Коэффициент множественной корреляции (R)	0,940
Коэффициент детерминации (R^2)	0,809
Критерий Фишера (F)	7,287751
p	0
Стандартная ошибка оценки	-3,721

Анализируя представленные в таблице 2 итоговые статистические показатели, выявили, что значение R^2 , являясь коэффициентом детерминации и индикатором степени подгонки модели к данным, приближаясь к 1 (0,809), показывает, что модель адекватно описывает влияние предикторов на отклик.

Коэффициент множественной корреляции (R) характеризует тесноту связи между предикторами и откликом, а также является оценкой качества предсказания. Значение R, близкое к 1 (0,940), свидетельствует о высокой степени адекватности регрессионной модели.

Так как уровень значимости критерия Фишера (F) меньше 0,05 ($p = 0$), то значение R^2 значимо отличается от 0. Приведенные в таблице 2 статистические показатели свидетельствуют об удовлетворительной адекватности модели.

Как видно из представленных в таблице 3 результатов, у предиктора «Супероксиддисмутаза» отмечается наибольший частный коэффициент корреляции, что делает данный предиктор наиболее желательным для включения в модель. Также достаточно велики и статистически значимы коэффициенты частной корреляции у предикторов «Карбонильные производные» и «Возраст», что позволяет включить данные коэффициенты в прогностическую модель. Кроме того, о возможности использования указанных коэффициентов в прогностической модели говорят относительно малые значения полустандартной корреляции.

Таблица 3

Частные, получастные и множественные коэффициенты корреляции

Показатель	Бета-коэффициент	Частный коэффициент корреляции	Получастный коэффициент корреляции	Коэффициент детерминации (R^2)	t-критерий Стьюдента	Уровень значимости (p)
Возраст	0,43705	0,32606	0,26499	0,381856	3,53426	0,000610
Пол	0,27991	0,177956	0,13894	0,243609	1,85306	0,066681
Курение	0,26108	0,173146	0,13507	0,732359	1,80138	0,074514
Степень тяжести	0,22485	0,157096	0,12222	0,704558	1,63002	0,106093
Длительность заболевания	0,25123	0,16007	0,12459	0,154065	1,66163	0,099569
Гомоцистеин	0,27059	0,11838	0,09159	0,185417	0,52164	0,224578
Мочевая кислота	0,54710	0,17674	0,13796	0,636410	0,84002	0,068590
Супероксиддисмутаза	-2,12790	-0,87257	-0,11198	0,962515	-5,4947	0
ТБК-активные продукты	0,13674	0,04937	0,03797	0,922879	0,50646	0,613598
Карбонильные производные	1,28528	0,75903	0,29555	0,947122	3,94181	0,000146

Коэффициент детерминации (R^2) – это квадрат коэффициента множественной корреляции между данной переменной и всеми остальными переменными, входящими в уравнение регрессии. Из таблицы 3 следует, что умеренную взаимосвязь с остальными показателями (R^2 в диапазоне 0,25–0,75) имеют показатели «СОД» – $R^2 = 0,962515$, «КП» – $R^2 = 0,947122$, «Возраст» – $R^2 = 0,381856$, «Курение» – $R^2 = 0,732359$, «Степень тяжести» – $R^2 = 0,704558$, «Мочевая кислота» – $R^2 = 0,636410$, «ТБК-активные продукты» – $R^2 = 0,922879$. Однако лишь предикторы «СОД», «КП» и «Возраст» имеют вероятность ошибки (p) меньше 0,05 (p = 0). Коэффициенты детерминации других предикторов статистически незначимы (p > 0,05).

Статистика Дарбина-Уотсона характеризует наличие или отсутствие сериальной корреляции между остатками исходных и прогнозируемых значений отклика (длительности обострения) для соседних наблюдений. Существование сериальной корреляции может служить доказательством зависимости наблюдений в файле данных. Дело в том, что критерии значимости в множественной регрессии предполагают, что данные являются случайной выборкой из независимых наблюдений. В противном случае оценки коэффициентов уравнения регрессии могут быть менее устойчивыми, чем это гарантируют их уровни значимости. Статистика Дарбина-Уотсона для данной модели имеет небольшое значение ($\approx 1,334437$) при слабой сериальной корреляции ($\approx 0,084036$). Это свидетельствует о независимости наблюдений, поэтому можно говорить об устойчивости значений коэффициентов регрессии, а значит, об адекватности модели изучаемому процессу.

К показателям адекватности модели относится также распределение остатков, которое для адекватной модели близко к нормальному закону. Как видно из рисунка 1, распределение остатков имеет небольшую асимметрию и напоминает нормальное распределение.

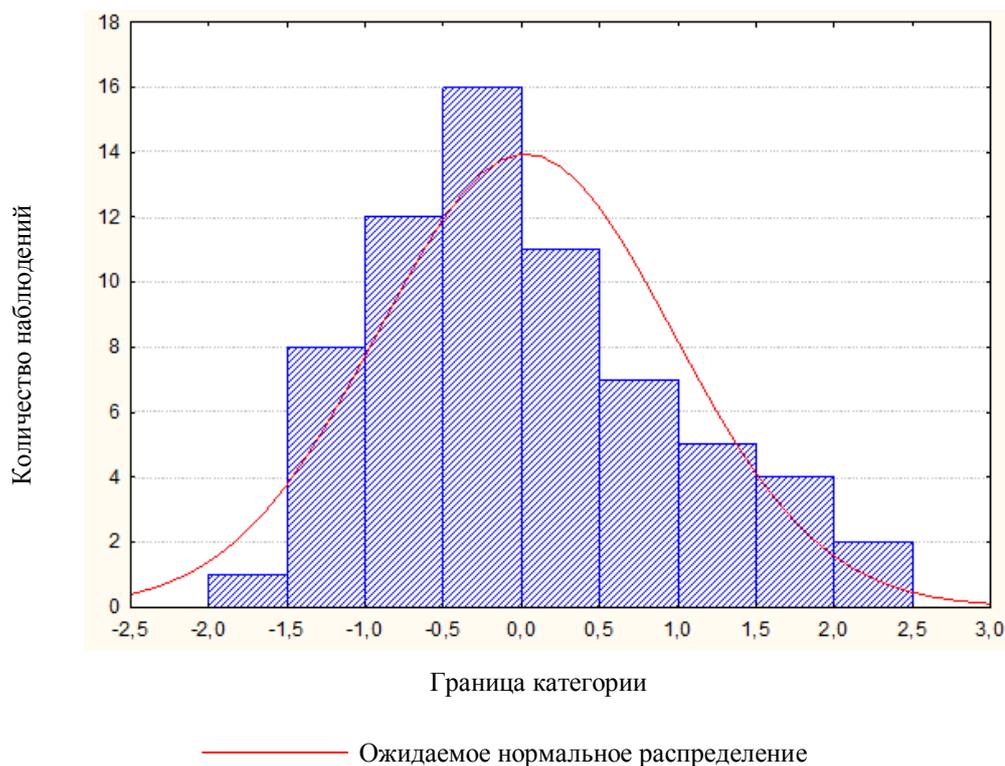


Рис. 1. Гистограмма распределения остатков

По количеству несовпадений можно судить об адекватности модели для прогнозирования легочной гипертензии. Из 102 наблюдений имелось 12 несовпадений исходного и прогнозируемого давления в ЛА, то есть 11,8 %. Причем во всех 12 случаях имело место увеличение уровня среднего давления в легочной артерии на 1–5 мм рт. ст. относительно исходного. Небольшой процент ошибочных классификаций еще раз подчеркивает адекватность модели и указывает на целесообразность использования ее для прогнозирования легочной гипертензии при БА.

Заключение. При проведении регрессионного анализа было определено важное клинико-диагностическое значение исследования активности супероксиддисмутазы и уровня карбонильных производных у больных бронхиальной астмой для прогнозирования легочной гипертензии. Используя уравнение регрессии, можно с точностью до 1–5 мм рт. ст. прогнозировать уровень давления в легочной артерии и адекватно подбирать объем терапии у пациентов с риском развития легочной гипертензии.

Список литературы

1. Ахминеева, А. Х. Факторы риска развития ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии у больных бронхиальной астмой / А. Х. Ахминеева, О. С. Полунина, И. В. Севостьянова // *Естественные науки*. – 2014. – Т. 49, № 4. – С. 28–34.
2. Беднякова, А. В. Клинико-диагностическое значение исследования оксидативного стресса, урикемии и цитокинового статуса при бронхиальной астме : автореф. дис. ... канд. мед. наук / А. В. Беднякова. – Астрахань, 2011. – 23 с.
3. Белевский, А. С. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (пересмотр 2011 г.) / А. С. Белевский. – М. : Российское респираторное общество, 2012. – 108 с.
4. 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.
5. Вахидова, Д. М. Изменения центральной гемодинамики и сократительной функции сердца при тяжелом течении бронхиальной астмы / Д. М. Вахидова, А. М. Мурадов, А. В. Вахидов // *Военно-медицинский журнал*. – 2008. – № 9. – С. 71–72.
6. 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.
7. Гуревич, В. С. Сравнительный анализ двух методов определения активности супероксиддисмутазы / В. С. Гуревич, К. Н. Конторидинона, С. В. Шапилина // *Лабораторное дело*. – 1990. – № 4. – С. 44–47.

8. Дубинина, Е. Е. Окислительная модификация белков сыворотки крови человека, метод ее определения / Е. Е. Дубинина, С. О. Бурмистров, Д. А. Ходов, И. Г. Поротов // Вопросы медицинской химии. – 1995. – Т. 41, № 1. – С. 24–26.
9. Николаев, А. Я. Биологическая химия / А. Я. Николаев. – М. : Медицинское информационное агентство, 2004. – 566 с.
10. 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.
11. Полунина, О. С. Частота встречаемости дисфункции миокарда правого и левого желудочков, легочной гипертензии и хронического легочного сердца у больных бронхиальной астмой / О. С. Полунина, Л. П. Воронина, Н. Б. Гринберг, И. В. Севостьянова, Б. А. Гринберг // Астраханский медицинский журнал. – 2011. – Т. 6, № 3. – С. 122–124.
12. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. – М. : Медиа Сфера, 2002. – 312 с.
13. Рыбакова, М. К. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. Эхокардиография / М. К. Рыбакова, М. Н. Алехин, В. В. Митьков. – М. : ИД «Видар-М», 2008. – 512 с.
14. Федосеев, Г. Б. Бронхиальная астма / Г. Б. Федосеев, В. И. Трофимов. – СПб. : Нордмедиздат, 2006. – 308 с.
15. Шамгунова, Б. А. Анализ заболеваемости и распространенности аллергического ринита (поллиноза) и бронхиальной астмы у взрослого населения Астраханской области / Б. А. Шамгунова, Д. А. Чуйков, Л. В. Заклякова, Н. Н. Мочалова // Астраханский медицинский журнал. – 2011. – Т. 6, № 1. – С. 124–129.
16. Шиллер, Н. Клиническая эхокардиография / Н. Шиллер, М. А. Осипов. – М. : Практика, 2005. – 344 с.
17. Bowler, R. P. Oxidative stress in the pathogenesis of asthma / R. P. Bowler // Curr. Allergy Asthma Rep. – 2004. – Vol. 4, № 2. – P. 116–122.
18. Furnkranz, A. Oxidized phospholipids trigger atherogenic inflammation in murine arteries / A. Furnkranz, A. Schober, V. N. Bochkov, P. Bashtrykov, G. Kronke, A. Kadl, B.R. Binder, C. Weber, N. Leitinger // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2005. – Vol. 25. – P. 633–641.
19. Levine, R. L. Carbonyl assays for determination of oxidatively modified proteins / R. L. Levine, J. A. Williams, E. R. Stadtman, E. Shacter // Methods Enzymol. – 1994. – Vol. 233. – P. 346–357.
20. Schreiner, H. Homocysteine : reference values / H. Schreiner, B. Göbel-Schreiner, C. Durst, R. Casper, S. Walch // Clin. Lab. – 1997. – Vol. 43. – P. 1121–1124.
21. Uchiyama, M. Determination of malonaldehyde precursor in tissues by thiobarbituric acid test / M. Uchiyama, M. Mihara / Analyt. Biochem. – 1978. – Vol. 86. – P. 271–272.

References

1. Akhmineeva A. Kh., Polunina O. S., Sevost'yanova I. V. Faktory riska razvitiya ishemicheskoy bolezni serdtsa i arterial'noy gipertenzii u bol'nykh bronkhial'noy astmoy [The risk factors of ischemic heart disease and arterial hypertension in patients with bronchial asthma]. Estestvennyye nauki [Natural Sciences], 2014, vol. 49, no. 4, pp. 28–34.
2. Bednyakova A. V. Kliniko-diagnosticheskoe znachenie issledovaniya oksidativnogo stressa, urikemii i tsitokinovogo statusa pri bronkhial'noy astme. Avtoreferat dissertatsii kandidata meditsinskikh nauk [Clinical and diagnostic value of the study of oxidative stress, uricemia and cytokine status in bronchial asthma. Abstract of thesis of Candidate of Medical Sciences]. Astrakhan, 2011, 23 p.
3. Belevskiy A. S. Global'naya strategiya lecheniya i profilaktiki bronkhial'noy astmy (peresmotr 2011 g.) [Global strategy for asthma management and prevention (updated 2011)]. Moscow, Russian respiratory society, 2012, 108 p.
4. 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.
5. Vakhidova D. M., Muradov A. M., Vakhidov A. V. Izmeneniya tsentral'noy gemodinamiki i sokratitel'noy funktsii serdtsa pri tyazhelom techenii bronkhial'noy astmy [Changes of central hemodynamics and myocardial contractility in severe bronchial asthma]. Voenno-meditsinskiy zhurnal [Military-medical journal], 2008, no. 9, pp. 71–72.
6. 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 value of the study of endothelial dysfunction and myocardial remodeling in bronchial asthma. Abstract of thesis of Doctor of Medical Sciences]. Astrakhan, 2012, 47 p.
7. Gurevich V. S., Kontoridinova K. N., Shapilina S. V. Sravnitel'nyy analiz dvukh metodov opredeleniya aktivnosti superoksidmutazy [Comparative analysis of two methods of determining the activity of superoxide dismutase]. Laboratornoe delo [Laboratory work], 1990, no. 4, pp. 44–47.
8. Dubinina E. E., Burmistrov S. O., Khodov D. A., Porotov I. G. Okislitel'naya modifikatsiya belkov syvorotki krovi cheloveka, metod ee opredeleniya [Oxidative modification of human serum proteins. A method of determining it]. Voprosy meditsinskoy khimii [Problems of medical chemistry], 1995, vol. 41, no. 1, pp. 24–26.

9. Nikolaev A. Ya. Biologicheskaya khimiya [Biological Chemistry]. Moscow, Medical news agency, 2004, 566 p.
10. Polunina O. S., Voronina L. P., Sevost'yanova 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]. Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal [Astrakhan medical journal], 2014, vol. 9, no. 1, pp. 72–78.
11. Polunina O. S., Voronina L. P., Grinberg N. B., Sevost'yanova I. V., Grinberg B. A. Chastota vstrechaemosti disfunktsii miokarda pravogo i levogo zheludochkov, legochnoy gipertenzii i khronicheskogo legochnogo serdtsa u bol'nykh bronkhial'noy astmoy [The frequency of dysfunction of myocardium of right (pulmonic) and left (aortic) ventricles of heart, pulmonary hypertension and chronic pulmonary heart of patients with bronchial asthma]. Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal [Astrakhan medical journal], 2011, vol. 6, no. 3, pp. 122–124.
12. Rebrova O. Yu. Statisticheskiy 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.
13. Rybakova M. K., Alekhin M. N., Mit'kov V. V. Prakticheskoe rukovodstvo po ul'trazvukovoy diagnostike. Ekhokardiografiya [Practical guide to ultrasound diagnostics. Echocardiography]. Moscow, publishing house "Vidar-M", 2008, 512 p.
14. Fedoseev G. B., Trofimov V. I. Bronkhial'naya astma [Bronchial asthma]. Saint Petersburg, Nordmedizdat, 2006, 308 p.
15. Shamgunova B. A., Chuykov D. A., Zaklyakova L. V., Mochalova N. N. Analiz zabolevaemosti i rasprostrannosti allergicheskogo rinita (pollinoza) i bronkhial'noy astmy u vzroslogo naseleniya Astrakhanskoy oblasti [The analysis of morbidity and distribution of allergic rhinitis (pollinosis) and bronchial asthma in adult population of the Astrakhanian region]. Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal [Astrakhan medical journal], 2011, vol. 6, no. 1, pp. 124–129.
16. Shiller N., Osipov M. A. Klinicheskaya ekhokardiografiya [Clinical echocardiography]. Moscow, Practice, 2005, 344 p.
17. Bowler R. P. Oxidative stress in the pathogenesis of asthma. Curr. Allergy Asthma Rep., 2004, vol. 4, no. 2, pp. 116–122.
18. Furnkranz A., Schober A., Bochkov V. N., Bashtrykov P., Kronke G., Kadl A., Binder B.R., Weber C., Leitinger N. Oxidized phospholipids trigger atherogenic inflammation in murine arteries. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 2005, vol. 25, pp. 633–641.
19. Levine R. L., Williams J. A., Stadtman E. R., Shacter E. Carbonyl assays for determination of oxidatively modified proteins. Methods Enzymol., 1994, vol. 233, pp. 346–357.
20. Schreiner H., Göbel-Schreiner B., Durst C., Casper R., Walch S. Homocysteine: reference values. Clin. Lab., 1997, vol. 43, pp. 1121–1124.
21. Uchiyama M., Mihara M. Determination of malonaldehyde precursor in tissues by thiobarbituric acid test. Analyt. Biochem, 1978, vol. 86, pp. 271–272.

УДК 616.12-005.4-008.93+616.132.2-008.6-008.93
© Д.М. Себов, Е.В. Маркина, 2015

14.01.00 – Клиническая медицина

ОСОБЕННОСТИ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ X

Себов Денис Михайлович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и терапии, Одесский Национальный медицинский университет, Украина, 65082, г. Одесса, Валиховский переулок, д. 3, тел.: 38 (048) 728-15-45, e-mail: seboff@mail.ru.

Маркина Екатерина Владимировна, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней и терапии, Одесский Национальный медицинский университет, Украина, 65082, г. Одесса, Валиховский переулок, д. 3, тел.: 38 (048) 728-15-45, e-mail: seboff@ukr.net.

Изучены особенности липидного обмена и уровня лептина в группах пациентов с ишемической болезнью сердца на фоне начального атеросклероза и интактных коронарных артерий (коронарный синдром X). Проанализированы лабораторные данные 365 пациентов, в том числе 148 больных с ишемической болезнью сердца и начальным атеросклерозом коронарных артерий, подтвержденным данными коронарной ангиографии, и 217 пациентов с ишемической болезнью сердца и интактными коронарными артериями (коронарный синдром X). Уровень лептина был значимо ниже в группе коронарного синдрома X, а уровень липопротеинов низкой плотности в исследуемых группах не отличался. Количество пациентов с рекомендованной терапией статинами было выше в группе пациентов с атеросклеротическими изменениями коронарных сосудов. Определена гетерогенность группы коронарного синдрома X по признаку выраженной извитости

коронарных артерий: дислипидемия значительно чаще встречалась в группе без извитости коронарных артерий.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, липидный обмен, коронарный синдром X.

FEATURES OF LIPID METABOLISM IN PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE AND CORONARY SYNDROME X

Sebov Denis M., Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Odessa National Medical University, 3 Valikhovskiy lane, Odessa, 65082, Ukraine, tel.: (048) 728-15-45, e-mail: seboff@mail.ru.

Markina Ekaterina V., Assistant, Odessa National Medical University, 3 Valikhovskiy lane, Odessa, 65082, Ukraine, tel.: (048) 728-15-45, e-mail: seboff@ukr.net.

We have studied the features of lipid metabolism and leptin level in groups of patients with coronary artery disease on the background of primary atherosclerosis and intact coronary arteries (coronary syndrome X). Laboratory data of 365 patients with coronary artery disease, including 148 patients with initial coronary atherosclerosis, confirmed by angiographic data, and 217 patients with intact coronary arteries (coronary syndrome X) have been analyzed. Leptin level was significantly lower in the group with coronary syndrome X and low density lipoproteins level in the studied groups did not differ. The number of patients with the recommended statin therapy was higher in the group of patients with atherosclerotic changes of coronary vessels. Heterogeneity of coronary syndrome X group has been defined on the basis of the severe coronary artery tortuosity: dyslipidemia was significantly more frequent in the group without coronary artery tortuosity.

Key words: coronary artery disease, lipid metabolism, coronary syndrome X.

Введение. В зависимости от особенностей анатомии коронарных сосудов, определяемых посредством коронарной ангиографии, различают две группы пациентов с клиническими проявлениями стенокардии. У большей части больных определяются атеросклеротические изменения коронарных артерий, которые обуславливают гемодинамический дефицит [1]. Реже выявляется группа пациентов с интактными коронарными артериями при наличии доказанных объективных признаков ишемии миокарда (по данным стресс-тест велоэргометрии) – так называемый коронарный синдром X (КСХ) [3, 5, 9, 13, 17]. Патогенетические механизмы ангинозных приступов при КСХ не изучены в полной мере, однако, по данным авторов, они обусловлены дисфункцией эндотелия, микроциркуляторными нарушениями и выраженной извитостью коронарных артерий (ВИКА) [2, 4, 6, 8, 13, 18, 19, 20]. Под ВИКА подразумевают наличие двух или более 180-градусных последовательных поворота в крупной эпикардиальной артерии, которая является дополнительным фактором риска развития коронарного атеросклероза [10, 11, 12, 21].

В последнее время в литературных источниках упоминается о наличии выраженной связи между уровнем лептина и заболеваниями сердечно-сосудистой системы, которая существует вне зависимости от других факторов риска, таких, как курение, ожирение, наличие высокого уровня холестерина и артериальной гипертензии [7]. В исследовании «WOSCOPS» (West of Scotland Coronary Prevention Study), проведенном при участии 377 лиц, у которых на протяжении 5-летнего периода возникали коронарные события, и 783 человек – группы контроля, продемонстрировано, что лептин значительно выше у лиц с коронарными событиями ($5,87 \pm 2,04$ нг/мл против $5,04 \pm 2,09$ нг/мл, $p < 0,001$) [14]. Очевидное действие лептина осуществляется через систему аденилатциклазы, которая является основной действующей составной бета-адренергических рецепторов сердечных клеток. Лептин способствует агрегации и адгезии тромбоцитов, а также оксидативному стрессу в эндотелиальных клетках, что провоцирует гемокоагуляцию и эндотелиальную дисфункцию [15, 16].

Однако до сих пор остается неизученной взаимосвязь уровня лептина с типом коронарной анатомии при различных формах ишемической болезни сердца (ИБС), что стало предметом данного исследования.

Цель: определить взаимосвязь уровня лептина крови и холестеринových фракций в зависимости от типа коронарной анатомии в популяции пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца.

Материалы и методы исследования. В ходе исследования были проанализированы лабораторные данные 365 пациентов. Контрольную группу составили 148 больных ИБС со стабильной стенокардией I–III функционального класса (ФК) с ангиографическими проявлениями начального атеросклероза коронарных артерий. В основную группу вошли 217 больных ИБС с объективными признаками ишемии миокарда по данным стресс-теста и интактными коронарными артериями – коронарным синдромом X. Обе группы были сопоставимы по возрасту, полу и сопутствующей патологии.

Впоследствии основную группу разделили на подгруппы: «а» (148 пациентов с признаками ВИКА) и «б» (69 пациентов без ВИКА). У всех больных определяли уровень лептина, липопротеидов высокой (ЛПВП), низкой (ЛПНП) плотности и триглицеридов (ТГ).

Уровень лептина устанавливали с помощью методики количественного определения лептина в плазме крови с применением диагностических наборов «REF JP27775» (IBL International GmbH, Germany).

Статистическую обработку данных выполняли с использованием пакета прикладных программ «Microsoft Excel». Для количественного сравнения признаков использовали параметрический t-критерий Стьюдента и критерий Пирсона (χ^2). Различия считали статистически значимыми при достигнутом уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. Несмотря на выраженную вариабельность показателей, отражающих уровень лептина среди исследуемых пациентов (табл. 1), анализ статистических данных позволил выявить значимость различий между таковыми в контрольной и основной группах ($p = 0,008$). При разделении пациентов основной группы в зависимости от особенностей коронарной анатомии (наличие ВИКА) значимое различие показателя осталось только в подгруппе «а» (табл. 2) – у пациентов с ВИКА ($p = 0,0004$), а в основной подгруппе «б» (без извитости) существенно не отличался от контрольного ($p = 0,6$), при этом выявлено также значимое различие по уровню лептина между подгруппами ($p = 0,04$).

Таблица 1

Показатели липидного обмена у больных ишемической болезнью сердца с начальным атеросклерозом и интактными коронарными артериями

Показатель	Контрольная группа (n = 148)	Основная группа (n = 217)	Достоверность различия, p
Лептин, нг/мл	29,04 ± 2,18	21,84 ± 1,61	0,008
Количество пациентов на статинотерапии, % (n)	94,60 (140)	58,99 (128)	0,00002
ЛПВП, ммоль/л	1,06 ± 0,04	1,15 ± 0,02	0,04
ТГ, ммоль/л	1,98 ± 0,04	1,88 ± 0,04	0,1

В исследовании был принят во внимание тот факт, что согласно последним рекомендациям лечения ИБС всем пациентам назначалось лечение для достижения целевого уровня ЛПНП. Таким образом, сравнительный анализ уровней общего холестерина и ЛПНП является нецелесообразным, так как они терапевтически поддерживались на целевом уровне. Тем не менее, предпринята попытка анализа количества пациентов, которые принимали статинотерапию. Так, в основной группе количество пациентов, находящихся на статинотерапии было значимо ниже ($p = 0,00002$). Уровень ЛПВП был также выше в основной группе ($p = 0,04$), что убедительно доказывает гетерогенность групп по встречаемости дислипидемии.

При внутригрупповом анализе (табл. 2) уровень ЛПНП в подгруппах пациентов «а», «б» и контрольной группы не сравнивали, так как стратегия лечения состояла в достижении целевого уровня ЛПНП, при этом не обнаружено значимого различия и между подгруппами ($p = 0,9$). Однако при анализе количества пациентов на статинотерапии обнаружено статистически значимое их снижение в обеих подгруппах «а» и «б» основной группы ($p = 0,00001$ и $p = 0,0001$, соответственно).

Также выявлено статистически значимое различие уровня ЛПВП в контрольной и основной группах ($p = 0,04$). При детальном анализе выявлен значимо более низкий уровень ЛПВП только в подгруппе «а» (пациенты с ВИКА, $p = 0,0007$), а результат между подгруппами отличался статистически значимо ($p = 0,00001$). Это свидетельствует о значительной гетерогенности подгрупп коронарного синдрома X, несмотря на то, что единственным отличительным признаком у них является присутствие феномена ВИКА.

Уровень ТГ в исследуемых группах пациентов также значимо не отличался: не было отмечено ни межгруппового различия ($p = 0,1$) между основной и контрольной группами, ни внутригруппового – среди пациентов с КСХ ($p = 0,4$) в подгруппах с/без ВИКА.

Показатели липидного обмена у больных ишемической болезнью сердца с начальным атеросклерозом и интактными коронарными артериями с наличием/отсутствием ВИКА

Показатель	Контроль-ная группа (n = 148)	Основная группа «а» (n = 148)	Достовер-ность раз-личия, p ₁	Основная группа «б» (n = 69)	Достовер-ность раз-личия, p ₂	Достовер-ность раз-личия, p ₃
Лептин, нг/мл	29,04 ± 2,18	19,30 ± 1,65	0,0004	27,29 ± 3,53	0,6	0,04
Количество пациентов на статинотерапии, % (n)	94,60 (140)	54,05 (80)	0,00001	69,57 (48)	0,0001	0,04
ЛПНП, ммоль/л	2,20 ± 0,02	2,45 ± 0,03	–	2,46 ± 0,05	–	0,9
ЛПВП, ммоль/л	1,06 ± 0,04	1,21 ± 0,03	0,0007	1,01 ± 0,03	0,3	0,00001
ТГ, ммоль/л	1,98 ± 0,04	1,91 ± 0,05	0,3	1,84 ± 0,07	0,1	0,4

Примечание: p₁ – уровень статистической значимости различий основной группы «а» и контрольной группы; p₂ – уровень статистической значимости различий основной группы «б» и контрольной группы; p₃ – уровень статистической значимости различий внутри основной группы (между подгруппами «а» и «б»)

При анализе уровня лептина в контрольной и основной группах «б» (без ВИКА) достоверных различий обнаружено не было. Видимо, это связано с тем, что лептин является интегративным кардиометаболическим маркером, выявившим исходно идентичные патогенетические механизмы ИБС как в группе начального атеросклероза, так и в группе без атеросклеротического поражения, при исключении пациентов с выраженной извитостью коронарных артерий.

Выводы.

1. Уровень лептина является чувствительным маркером дисметаболических изменений при ишемической болезни сердца. Однако его уровень был достоверно ниже в подгруппе пациентов с ишемической болезнью сердца без атеросклеротических изменений по данным коронарной ангиографии (коронарный синдром Х). Полученные результаты созвучны со статистически значимым межгрупповым различием по количеству пациентов, принимающих статинотерапию (p = 0,00002) и по среднему уровню ЛПВП (p = 0,04).

2. Группа пациентов с ИБС (с выявленными объективными признаками ишемии миокарда) и КСХ (интактные коронарные артерии по данным коронарной ангиографии) является гетерогенной по особенностям коронарной анатомии: в зависимости от наличия или отсутствия ВИКА имеется межгрупповое различие по уровню лептина (p = 0,04) и уровню ЛПВП (p = 0,00001), что доказывает возможное самостоятельное гемодинамическое значение ВИКА в развитии ишемии миокарда.

Список литературы

1. Лупанов, В. П. Алгоритм диагностики и лечения больных с болью в грудной клетке и нормальной коронарной ангиограммой / В. П. Лупанов // Русский медицинский журнал. – 2005. – № 14. – С. 939–943.
2. Сергиенко, В. Б. Роль дисфункции эндотелия в развитии ишемии миокарда у больных ИБС с неизменными и малоизменными коронарными артериями / В. Б. Сергиенко, Е. В. Саютина, Л. Е. Самойленко, А. Н. Самко, И. В. Першуков, И. В. Левицкий, Г. Н. Соболева, Ю. А. Карпов // Кардиология. – 1999. – № 1. – С. 25–30.
3. Соболева, Г. Н. Влияние симвастатина (Симвастола) на показатели липидного обмена и толерантность к физической нагрузке у больных коронарным синдромом Х / Г. Н. Соболева, Е. А. Ерпылова, Г. В. Рябыкина, Л. Н. Лютикова, Ю. А. Карпов, А. Н. Рогоза // Атмосфера. Кардиология, 2005. – № 3. – С. 44–46.
4. Соболева, Г. Н. Серотонин, психоэмоциональный статус, перфузия миокарда и функциональное состояние эндотелия при коронарном синдроме Х / Г. Н. Соболева, С. Ю. Горельцева, В. И. Федорова, Т. Г. Пухальская, О. А. Погорелова, Н. В. Дробкова, В. С. Кудрин, П. М. Клодт, А. Н. Рогоза, Т. В. Балахонова, Г. В. Рябыкина, Л. Е. Самойленко, Ю. А. Карпов // Кардиологический вестник. – 2007. – Т. II, № 1 (XIV). – С. 26–32.

5. Cannon, R. O. 3rd, Pathophysiological dilemma of syndrome X / R. O. Cannon 3rd, P. G. Camici, S. E. Epstein // *Circulation*. – 1992. – Vol. 85, № 3. – P. 883–892.
6. Cox, I. D. Low dose imipramine improves chest pain but not quality of life in patients with angina and normal coronary angiograms / I. D. Cox, C. M. Hann, J. C. Kaski // *Eur. Heart J.* – 1998. – Vol. 19, № 2. – P. 250–254.
7. Dagogo-Jack, S. Plasma leptin and insulin relationships in obese and non-obese humans / S. Dagogo-Jack, C. Fanelli, D. Paramore, J. Brothers, M. Landt // *Diabetes*. – 1998. – Vol. 45, № 5. – P. 695–698.
8. Dobrin, P. B. Mechanisms of arterial and aneurysmal tortuosity / P. B. Dobrin, T. H. Schwarcz, W. H. Baker // *Surgery*. – 1988. – Vol. 104, № 3. – P. 568–571.
9. Eriksson, B. E. Physical training in syndrome X : physical training counteracts deconditioning and pain in Syndrome X / B. E. Eriksson, R. Tyni-Lenné, J. Svedenhag, R. Hallin, K. Jensen-Urstad, M. Jensen-Urstad, K. Bergman, C. Selvé // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2000. – Vol. 36, № 5. – P. 1619–1625.
10. Groves, S. S. Severe coronary tortuosity and the relationship to significant coronary artery disease / S. S. Groves, A. C. Jain, B. E. Warden, W. Gharib, R. J. Beto 2nd // *W. V. Med. J.* – 2009. – Vol. 105, № 4. – P. 14–17.
11. Jakob, M. Tortuosity of coronary arteries in chronic pressure and volume overload / M. Jakob, D. Spasojevic, O. N. Krogmann, H. Wiher, R. Hug, O. M. Hess // *Cathet. Cardiovasc. Diagn.* – 1996. – Vol. 38, № 1. – P. 25–31.
12. Kaski, J. C. Therapeutic options for the management of patients with cardiac syndrome X / J. C. Kaski, L. F. Valenzuela Garcia // *Eur. Heart J.* – 2001. – Vol. 22, № 4. – P. 283–293.
13. Kaski, J. C. Pathophysiology and management of patients with chest pain and normal coronary arteriograms (cardiac syndrome X) / J. C. Kaski // *Circulation*. – 2004. – Vol. 109, № 5. – P. 568–572.
14. Wallace, A. M. Plasma leptin and the risk of cardiovascular disease in the west of Scotland coronary prevention study (WOSCOPS). / A. M. Wallace, A. D. McMahon, C. J. Packard, A. Kelly, J. Shepherd, A. Gaw, N. Sattar // *Circulation*. – 2001. – Vol. 104, № 25. – P. 3052–3056.
15. Maruyama, I. Effect of leptin in platelet and endothelial cells. Obesity and arterial thrombosis / I. Maruyama, M. Nakata, Yamaji K. // *Ann. NY Acad. Sci.* – 2000. – Vol. 902. – P. 315–319.
16. Nelson, D. L. Lehninger principles of Biochemistry / D. L. Nelson, M. M. Cox. – New York : W.H. Freeman, 2008. – 1158 p.
17. Potts, S. G. Chest pain and normal coronary arteries : psychological aspects / S. G. Potts, C. Bass // *Angina pectoris and normal coronary arteries : syndrome X*. Ed. J. C. Kaski. – US : Kluwer Academic Publishers, 1999. – P. 13–32.
18. Roqué, M. Short-term effect of transdermal estrogen replacement therapy on coronary vascular reactivity in postmenopausal women with angina pectoris and normal coronary angiograms / M. Roqué, M. Heras, E. Roig, M. Masotti, M. Rigol, A. Betriu, J. Balasch, G. Sanz // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1998. – Vol. 31, № 1. – P. 139–143.
19. Rosen, S. D. Hearts and minds : psychological factors and the chest pain of cardiac syndrome X / S. D. Rosen // *Eur. Heart J.* – 2004. – Vol. 25, № 19. – P. 1672–1674.
20. Yoshio, H. Effects of short-term aminophylline administration on cardiac functional reserve in patients with syndrome X / H. Yoshio, M. Shimizu, Y. Kita, H. Ino, B. Kaku, J. Taki, R. Takeda // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1995. – Vol. 25, № 7. – P. 1547–1551.
21. Zegers, E. S. Coronary tortuosity : a long and winding road / E. S. Zegers, B. T. Meursing, E. B. Zegers, A. J. Oude Ophuis // *Neth. Heart J.* – 2007. – Vol. 15, № 5. – P. 191–195.

References

1. Lupanov V. P. Algoritm diagnostiki i lecheniya bol'nykh s bol'yu v grudnoy kletke i normal'noy koronarnoy angiogrammy [Algorithm of diagnostics and treatment of patients with chest pain and normal coronary angiogram]. *Russkiy meditsinskiy zhurnal* [Russian medical journal], 2005, no. 14, pp. 939–943.
2. Sergienko V. B., Sayutina E. V., Samoylenko L. E., Samko A. N., Pershukov I. V., Levitskiy I. V., Soboleva G. N., Karpov Yu. A. Rol' disfunktsii endoteliya v razvitií ishemii miokarda u bol'nykh IBS s neizmenennymi i maloizmenennymi koronarnymi arteriyami [Role of endothelial dysfunction in the development of myocardial ischemia in patients with ischemic heart disease with unchanged or intact coronary arteries. *Kardiologiya* [Cardiology], 1999, no. 1, pp. 25–30.
3. Soboleva G. N., Erpylova E. A., Ryabykina G. V., Lyutikova L. N., Karpov Yu. A., Rogoza A. N. Vliyanie simvastatina (Simvastola) na pokazateli lipidnogo obmena i tolerantnost' k fizicheskoy nagruzke u bol'nykh kardial'nym sindromom X [The effect of simvastatin (Simvastol) on the lipid profile and the physical exercise tolerance in patients with cardiac syndrome X]. *Atmosfera. Kardiologiya* [Atmosphere. Cardiology], 2005, no. 3. pp. 44–46.
4. Soboleva G. N., Gorel'tseva S. Yu., Fedorova V. I., Pukhal'skaya T. G., Pogorelova O. A., Drobkova N. V., Kudrin V. S., Klodt P. M., Rogoza A. N., Balakhonova T. V., Ryabykina G. V., Samoylenko L. E., Karpov Yu. A. Serotonin, psichovegetativnyy status, perfuziya miokarda i funktsional'noe sostoyanie endoteliya pri kardial'nom sindrome X [Serotonin, psychovegetative status, myocardial perfusion, and endothelial function in cardiac syndrome X]. *Kardiologicheskii Vestnik* [Bulletin of Cardiology], 2007, vol. 2, no. 1 (XIV), pp. 26–32.
5. Cannon R. O. 3rd, Camici P. G., Epstein S. E. Pathophysiological dilemma of syndrome X. *Circulation*, 1992, vol. 85, no. 3, pp. 883–892.

6. Cox I. D., Hann C. M., Kaski J. C. Low dose imipramine improves chest pain but not quality of life in patients with angina and normal coronary angiograms. *Eur. Heart J.*, 1998, vol. 19, no. 2, pp. 250–254.
7. Dagogo-Jack S., Fanelli C., Paramore D., Brothers J., Landt M. Plasma leptin and insulin relationships in obese and non-obese humans. *Diabetes*, 1998, vol. 45, no. 5, pp. 695–698.
8. Dobrin P. B., Schwarcz T. H., Baker W. H. Mechanisms of arterial and aneurysmal tortuosity. *Surgery*, 1988, vol. 104, no. 3, pp. 568–571.
9. Eriksson B. E., Tyni-Lennè R., Svedenhag J., Hallin R., Jensen-Urstad K., Jensen-Urstad M., Bergman K., Selvén C. Physical training in syndrome X: physical training counteracts deconditioning and pain in Syndrome X. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2000, vol. 36, no. 5, pp. 1619–1625.
10. Groves S. S., Jain A. C., Warden B. E., Gharib W., Beto R. J. 2nd. Severe coronary tortuosity and the relationship to significant coronary artery disease. *W. V. Med. J.*, 2009, vol. 105, no. 4, pp. 14–17.
11. Jakob M., Spasojevic D., Krogmann O. N., Wiher H., Hug R., Hess O. M. Tortuosity of coronary arteries in chronic pressure and volume overload. *Cathet. Cardiovasc. Diagn.*, 1996, vol. 38, no. 1, pp. 25–31.
12. Kaski J. C., Valenzuela Garcia L. F. Therapeutic options for the management of patients with cardiac syndrome X. *Eur. Heart J.*, 2001, vol. 22, no. 4, pp. 283–293.
13. Kaski J. C. Pathophysiology and management of patients with chest pain and normal coronary arteriograms (cardiac syndrome X). *Circulation*, 2004, vol. 109, no. 5, pp. 568–572.
14. Wallace A. M., McMahon A. D., Packard C. J., Kelly A., Shepherd J., Gaw A., Sattar N. Plasma leptin and the risk of cardiovascular disease in the west of Scotland coronary prevention study (WOSCOPS). *Circulation*, 2001, vol. 104, no. 25, pp. 3052–3056.
15. Maruyama I., Nakata M., Yamaji K. Effect of leptin in platelet and endothelial cells. Obesity and arterial thrombosis. *Ann NY Acad. Sci.*, 2000, vol. 902, pp. 315–319.
16. Nelson D. L., Cox M. M. *Lehninger principles of Biochemistry*. New York, W.H. Freeman, 2008, 1158 p.
17. Potts S. G., Bass C. Chest pain and normal coronary arteries: psychological aspects. In *Angina pectoris and normal coronary arteries: syndrome X*. Ed. J. C. Kaski. US, Kluwer Academic Publishers, Springer, 1999, pp. 13–32.
18. Roqué M., Heras M., Roig E., Masotti M., Rigol M., Betriu A., Balasch J., Sanz G. Short-term effect of transdermal estrogen replacement therapy on coronary vascular reactivity in postmenopausal women with angina pectoris and normal coronary angiograms. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1998, vol. 31, no. 1, pp. 139–143.
19. Rosen S. D. Hearts and minds: psychological factors and the chest pain of cardiac syndrome X. *Eur. Heart J.*, 2004, vol. 25, no. 19, pp. 1672–1674.
20. Yoshio H., Shimizu M., Kita Y., Ino H., Kaku B., Taki J., Takeda R. Effects of short-term aminophylline administration on cardiac functional reserve in patients with syndrome X. *J Am Coll Cardiol*, 1995, vol. 25, no. 7, pp. 1547–1551.
21. Zegers E. S., Meursing B. T., Zegers E. B., Oude Ophuis A. J. Coronary tortuosity: a long and winding road. *Neth. Heart J.*, 2007, vol. 15, no. 5, pp. 191–195.

УДК 577.161.3:615.272

14.03.00 – Медико-биологические науки

© Л.К. Хужахметова, Л.Г. Сентюрлова, 2015

ИССЛЕДОВАНИЕ ОКИСЛИТЕЛЬНОЙ МОДИФИКАЦИИ БЕЛКОВ У СТРЕССИРОВАННЫХ СТАРЫХ КРЫС ПРИ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ

Хужахметова Лилия Кямилевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры биологии, ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Астрахань, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-53-25, e-mail: lika.huzhahmetowa@yandex.ru.

Сентюрлова Людмила Георгиевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой биологии, ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Астрахань, Россия, 414000 г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-53-25, e-mail: sentlj2012@yandex.ru.

В работе представлены результаты, отражающие динамику свободнорадикальных процессов окислительной модификации белков в плазме крови при стрессогенном воздействии и на фоне применения α -токоферола, циклоферона и их комбинации у старых крыс. При стрессе действие α -токоферола привело к снижению по сравнению с группой «стресс» альдегиддинитрофенилгидразонов основного характера. В условиях покоя и особенно в условиях стресса циклоферон в сочетании с α -токоферолом оказал протективное действие и усилил антиоксидантный эффект α -токоферола.

Ключевые слова: α -токоферол, циклоферон, окислительная модификация белков, антиоксидант, стресс, старые крысы.

STUDY OF OXIDATIVE MODIFICATION OF PROTEINS IN STRESSED OLD RATS WITH PHARMACOLOGICAL CORRECTION

Khuzhakhmetova Liliya Kyamilevna, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-53-25, e-mail: lika.huzhahmetowa@yandex.ru.

Sentyurova Lyudmila Georgievna, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-53-25, e-mail: sentlj2012@yandex.ru.

The study presents the dynamics of free radical processes of oxidative modification of proteins in plasma during stress exposure and pharmacological correction (the introduction of α -tocopherol, cycloferon) in aged rats. During stress, the action of α -tocopherol resulted in a decrease compared with the «stress» of aldehyddehydrogenase main character. At rest, and especially under stress cycloferon in combination with α -tocopherol exerted a protective effect and increased the antioxidant effect of α -tocopherol.

Key words: α -tocopherol, cycloferon, oxidative modification of proteins, antioxidant, stress, old rats.

Введение. Одним из ключевых компонентов стрессорных повреждений, приводящих к интенсивной выработке свободнорадикальных продуктов, является активация окислительной модификации белков и липидов [4, 9, 11, 13]. Воздействие активных форм кислорода на белки биомембран приводит к их инактивации, повышению чувствительности к эндогенному разрушению и, как следствие, усилению апоптоз-специфических процессов, более выражено проявляющихся в ходе возрастной инволюции [3]. Многочисленные исследования подчеркнули значимость изучения свободнорадикальных процессов и разработки различных путей их коррекции. Так, научной школой профессора Д.Л. Теплового ведутся многолетние активные научные исследования по изучению механизмов действия известного антиоксидантного средства – α -токоферола. Доказано, что α -токоферол обладает полифункциональным действием: участвует в антиоксидантной защите липопротеинов сыворотки крови, стабилизирует структуру клеточных мембран, разрушает большинство активных метаболитов кислорода, а также обладает антиапоптозным действием [5, 8, 10].

Важное значение в регуляции процессов апоптоза, в частности, индуцированного действием стрессогенных факторов, играют цитокины – универсальные регуляторы жизненного цикла клеток, контролирующие процессы дифференцировки, пролиферации и функциональной активации последних. Как известно, к одной из групп цитокинов относятся интерфероны. Сегодня в экспериментальной и клинической медицине активно применяются как их генно-инженерные аналоги, так и индукторы их синтеза. К последним относится циклоферон, индуцирующий синтез эндогенного α -интерферона. Доказано также, что иммунорегуляторные свойства циклоферона опосредуются и через активацию γ -интерферона. При этом отмечено, что препарат воздействует на иммунный статус организма, нормализуя выработку интерферона как при иммунодефицитном, так и при аутоиммунном состояниях, что имеет важное значение при стресс-индуцированном иммунном дисбалансе, усугубляющем развитие окислительного стресса [1, 7, 12, 14]. Принимая во внимание вышесказанное, изучение влияния иммуностропных препаратов, в частности, индукторов синтеза интерферонов, в том числе и в сочетании с известными антиоксидантами, на различные проявления стресс-реакции весьма актуальны.

Цель: изучить динамику свободнорадикальных процессов окислительной модификации белков (ОМБ) в плазме крови в покое, при иммобилизационном стрессогенном воздействии, а также при фармакологической коррекции α -токоферола ацетатом, циклофероном и их комбинировании у старых крыс.

Материалы и методы исследования. Эксперимент был проведен на 64 белых беспородных старых крысах-самцах (30 мес.), имеющих среднюю массу 352 г. Животных содержали в стандартных условиях вивария при естественном световом освещении и свободном доступе к воде и пище. Все работы с лабораторными крысами проводили в соответствии с принципами биоэтики, согласно принципам гуманного отношения к животным и правилам лабораторной практики (Правила лабораторной практики в РФ, 2010) [6].

Лабораторных животных разделили на 8 групп по 8 особей в каждой:

- 1) интактные крысы (контроль);
- 2) крысы, получавшие 10 % масляный раствор α -токоферола ацетата (НИЖФАРМ, Россия), per os, в течение 2 недель (0,5 мг на 100 г массы тела);
- 3) крысы, получавшие циклоферон (Полисан, Россия) per os, в течение 2 недель (1,19 мг на 100 г массы тела);
- 4) крысы, получавшие совместно 10 % масляный раствор α -токоферола ацетата (0,5 мг на 100 г) и циклоферон (1,19 мг на 100 г массы тела), per os, в течение 2 недель;
- 5) крысы, подвергшиеся иммобилизационному стрессу в пластиковых цилиндрах по 1 часу в день в течение 2 недель;
- 6) стрессированные крысы, получавшие предварительно 10 % масляный раствор α -токоферола ацетата в тех же дозах в течение 2 недель;
- 7) стрессированные крысы, получавшие предварительно циклоферон в тех же дозах в течение 2 недель;
- 8) стрессированные крысы, получавшие предварительно 10 % масляный раствор α -токоферола ацетата и циклоферон тех же дозах в течение 2 недель.

Выведение животных из эксперимента проводили методом быстрой декапитации через сутки после окончания воздействия. Определение уровня модификационных белков в плазме крови производили по методу Е.Е. Дубининой и соавторов (1995) [2]. В пробы с 0,1 мл плазмы для осаждения белков добавляли 1 мл 20 % трихлоруксусной кислоты, к осажденным белкам добавляли 1 мл 0,1М 2,4 – динитрофенилгидразин (2,4-ДФГ), приготовленного на 2М HCl для окрашивания продуктов ОМБ. В контрольную пробу вместо 2,4-ДФГ вводили равный объем 2М HCl. Реакция проходила в течение 1 часа при комнатной температуре. После появления окраски пробы центрифугировали при 3 000 об/мин в течение 15 мин. Осадок промывали 3 раза раствором этанол-этилацетат (1 : 1) для экстракции липидов, после чего подсушивали и растворяли в 2,5 мл 8М раствора мочевины в водяной бане в течение 15 мин. Продукты, образующиеся в результате окисления, количественно реагируют с 2,4-ДФГ с образованием 2,4-динитрофенилгидразонов, оптическую плотность которых регистрировали на спектрофотометре СФ-46 (ОАО «ЛОМО», Россия) при следующих длинах волн: 356, 370, 430 и 530 нм. Степень ОМБ выражали в единицах оптической плотности, отнесенных на 1 мл плазмы.

Полученные экспериментальные данные обработаны с использованием пакета статистического анализа Statistica 7.0. (StatSoft, Russia). Сравнение средних показателей производили с помощью стандартных методов вариационной статистики (t-критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони для множественных сравнений). Различия в показателях считались статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. По результатам проведенной работы в плазме экспериментальных групп животных выявлено окисление белков, которые прореагировали с 2,4-динитрофенилгидразинами (табл.).

Таблица

Показатели окислительной модификации белков. Старые животные, 30 месяцев (крысы самцы)

1	2	Спектрофотометрия соединений			
		3	4	5	6
	Опытные группы	Альдегиддинитрофенилгидразоны нейтрального характера	Кетондинитрофенилгидразоны нейтрального характера	Кетондинитрофенилгидразоны основного характера	Альдегиддинитрофенилгидразоны основного характера
1	Контроль	0,86 ± 0,06	0,65 ± 0,07	0,43 ± 0,08	0,12 ± 0,009
2	α -токоферола ацетат	0,55 ± 0,04***	0,58 ± 0,08*	0,39 ± 0,06*	0,08 ± 0,008***
3	Циклоферон	0,58 ± 0,09***	0,63 ± 0,05*	0,37 ± 0,05*	0,08 ± 0,012***
4	Токоферол + Циклоферон	0,52 ± 0,06***	0,62 ± 0,08*	0,22 ± 0,04**	0,07 ± 0,011***
5	Стресс	1,88 ± 0,11***	1,86 ± 0,15***	1,09 ± 0,08***	0,21 ± 0,013***
6	Стресс + α -токоферола ацетат	1,24 ± 0,09***, ⁰⁰⁰	0,78 ± 0,09***, ⁰⁰⁰	0,75 ± 0,06*, ⁰⁰⁰	0,11 ± 0,009 ⁰⁰⁰

1	2	3	4	5	6
7	Стресс + Циклоферон	1,31 ± 0,10***, ⁰⁰⁰	0,98 ± 0,08***, ⁰⁰⁰	0,82 ± 0,09***, ⁰⁰	0,14 ± 0,013 ⁰⁰⁰
8	Стресс + α-токоферола ацетат + Циклоферон	1,14 ± 0,11*, ⁰⁰⁰	0,75 ± 0,09***, ⁰⁰⁰	0,45 ± 0,07 ⁰⁰⁰	0,09 ± 0,011***, ⁰⁰⁰

*Примечание: статистическая значимость различий показателей по сравнению с контролем: * – p < 0,05; ** – p < 0,01; *** – p < 0,001; статистическая значимость различий показателей по сравнению с группой «Стресс»: ⁰ – p < 0,05; ⁰⁰ – p < 0,01; ⁰⁰⁰ – p < 0,001*

В соответствии с данными таблицы, у крыс, находящихся в покое, α-токоферола ацетат приводит к достоверному снижению в плазме крови количества альдегиддинитрофенилгидразонов нейтрального характера на 37 % (p < 0,001) и основного характера – на 33 % (p < 0,001). Циклоферон также снижает данные показатели на 32,6 % (p < 0,001) и на 33 % (p < 0,001), соответственно. Выраженность снижения показателей альдегиддинитрофенилгидразонов нейтрального характера на 39,5 % (p < 0,001), основного характера на 42 % (p < 0,001) и кетондинитрофенилгидразонов нейтрального характера на 49 % (p < 0,05) наблюдали у 30-месячных крыс при действии α-токоферола ацетата в сочетании с циклофероном. Уровень процессов свободнорадикального окисления при иммобилизационном стрессе у старых крыс значительно повысился: кетондинитрофенилгидразоны нейтрального характера повысились на 186 % (p < 0,001), основного характера – на 153 % (p < 0,001), а альдегиддинитрофенилгидразоны нейтрального характера – на 118 % (p < 0,001).

При стрессе действие α-токоферола ацетата привело к снижению по сравнению с группой «стресс» альдегиддинитрофенилгидразонов основного характера у старых крыс на 47,6 % (p < 0,001). Кроме этого, у них на 58 % (p < 0,001) снизились кетондинитрофенилгидразоны нейтрального характера. Введение циклоферона стрессированным животным привело к снижению количества альдегиддинитрофенилгидразонов основного характера на 33 % (p < 0,001) и снизилось количество кетондинитрофенилгидразонов нейтрального характера на 47 % (p < 0,001). При комплексном введении α-токоферола ацетата и циклоферона стрессированным животным наблюдались значительные изменения показателей окислительной модификации белков по сравнению с группой «стресс». До 60 % (p < 0,001) снизилось количество кетондинитрофенилгидразонов нейтрального и основного характера, альдегиддинитрофенилгидразонов основного характера на 57 % (p < 0,001). Таким образом, стресс у старых животных вызывает резкое увеличение показателей ОМБ более чем в 2 раза (альдегиддинитрофенилгидразоны нейтрального характера – в 2,18 раза; кетондинитрофенилгидразоны нейтрального характера – в 2,86 раза; кетондинитрофенилгидразоны основного характера – в 2,53 раза), что свидетельствует о снижении адаптивных возможностей организма, очевидно, вследствие накопления оксидантов.

Заключение. На фоне применения фармакологических препаратов (α-токоферола ацетата, циклоферона или их сочетания) отмечена активация адаптационных механизмов организма, что проявлялось подавлением в разной степени выраженности стресс-индуцированных процессов окисления. Адаптационные механизмы на стресс у старых животных выражены незначительно. Наибольший антиоксидантный эффект оказал комплекс α-токоферола ацетата и циклоферона. Можно предположить, что в условиях покоя и особенно в условиях стресса циклоферон в сочетании с α-токоферола ацетатом усилил антиоксидантный эффект α-токоферола, оказав, вероятно, протективный эффект.

Список литературы

1. Азизова, Ю. В. Роль аналогов витамина Е в регуляции апоптоза / Ю. В. Азизова // Свободные радикалы, антиоксиданты и старение : мат-лы Международной научной конференции (г. Астрахань, 2–3 ноября 2006 г.). – Астрахань : Издательский дом «Астраханский университет», 2006. – С. 127–130.
2. Дубинина, Е. Е. Окислительные модификации белков сыворотки крови человека, метод ее определения / Е. Е. Дубинина, С. О. Бурмистров, Д. А. Ходов // Вопросы медицинской химии. – 1995. – № 1. – С. 24–26.
3. Дубинина, Е. Е. Продукты метаболизма кислорода в функциональной активности клеток (жизнь и смерть, созидание и разрушение). Физиологические и клинико-биохимические аспекты / Е. Е. Дубинина. – СПб. : Медицинская пресса, 2006. – 400 с.
4. Зозуля, Ю. Б. Свободнорадикальное окисление и антиоксидантная защита при патологии головного мозга / Ю. Б. Зозуля, В. А. Барабой, Д. А. Стукова. – М. : Знание, 2000. – 344 с.
5. Меньшикова, Е. Б. Окислительный стресс. Прооксиданты и антиоксиданты / Е. Б. Меньшикова, В. З. Ланкин, Н. К. Зенков, П. А. Бондарь, Н. Ф. Круговых, В. А. Труфанкин. – М. : Слово, 2006. – 533 с.

6. Приказ Министерства здравоохранения РФ «Об утверждении Правил лабораторной практики» от 23 августа 2010 года № 708н. – Режим доступа: <http://www.rg.ru/2010/10/22/laboratornaya-praktika-dok.html>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. рус. – Дата обращения: 10.08.2015.
7. Сухих, Г. Г. Взаимодействие системы естественной цитотоксичности и системы интерферона при иммобилизационном стрессе / Г. Г. Сухих, Н. Н. Носик, О. В. Паршина, Л. В. Ванько // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1994. – Т. 98, № 11. – С. 593–595.
8. Теплый, Д. Л. Нейрофизиологические эффекты витамина Е / Д. Л. Теплый. – Астрахань : Леон, 2008. – 310 с.
9. Хужахметова, Л. К. Влияние α -токоферол-ацетата, циклоферона и их комбинирования на свободно-радикальные процессы у стрессированных крыс / Л. К. Хужахметова, Д. Л. Теплый // Естественные науки. – 2010. – № 4. – С. 141–147.
10. Ahlemeyer, B. Inhibition of glutathione depletion by retinoic acid and tocopherol protects cultured neurons from staurosporine-induced oxidative stress and apoptosis / B. Ahlemeyer, J. Kriegstein // *Neurochem. Int.* – 2000. – Jan. – Vol. 36, № 1. – P. 1–5.
11. Halliwell, B. Reactive Oxygen Species and the Central Nervous System / B. Halliwell // *Free radicals in the Brain. Aging, Neurological and Mental Disorders* / L. Packer, L. Prilipko, Y. Christen (Eds.). – Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 1992. – P. 21–40.
12. Neuzil, J. Vitamine E analogues as inducers of apoptosis: implications for their potential antineoplastic role / J. Neuzil, T. Weber, A. Terman, C. Weber, U. T. Brunk // *Redox Rep.* – 2001. – Vol. 6, № 3. – P. 143–151.
13. Posevitz, V. Restraint stress and anti-tumor immune response in mice / V. Posevitz, C. Vizler, S. Benuhe, E. Duda, A. Borsod // *Akta Biol. Hung.* – 2003. – Vol. 54, № 2. – P. 167–176.
14. Zmushko, E. I. Cytokinin inducing and antiviral activity of cycloferon on experimental herpetic infection / E. L. Zmushko, Iu. A. Mitin, V.V. Katsalukha, L. P. Sviridov, V. P. Nikolaev, V. V. Starenchenko // *Zh. Mikrobiol. Epidemiol. Immunobiol.* – 2003. – № 4 – P. 105–107.

References

1. Azizova Yu. V. Rol' analogov vitamina E v regulyatsii apoptoza [The Role of analogues of vitamin E in the regulation of apoptosis] *Materialy Mezhdunarodnoy nauchnoy konferentsii "Svobodnye radikaly, antioksidanty i starenie"* [Proceedings of the International scientific conference "Free radicals, antioxidants and aging"]. Astrakhan, 2006, pp. 127–130.
2. Dubinina E. E., Burmistrov S. O., Khodov D. A. Okislitel'nye modifikatsii belkov syvorotki krovi cheloveka, metod ee opredeleniya [Oxidative modification of human serum proteins. A method of determining it]. *Vo-prosy meditsinskoj khimii* [Problems of medical chemistry], 1995, no. 1, pp. 24–26.
3. Dubinina E. E. Produkty metabolizma kisloroda v funktsional'noj aktivnosti kletok (zhizn' i smert', sozidanie i razrushenie). Fiziologicheskie i kliniko-biokhimicheskie aspekty [Products of metabolism of oxygen in the functional activity of cells (life and death, creation and destruction)]. Saint Petersburg, Meditsinskaya pressa, 2006, 400 p.
4. Zozulya Yu. B., Baraboy V. A., Stukova D. A. Svobodnoradikal'noe okislenie i antioksidantnaya zashchita pri patologii golovnogogo mozga [Free-radical oxidation and antioxidant defense in brain pathology]. Moscow, Znanie, 2000, 344 p.
5. Men'shikova E. B., Lankin V. Z., Zenkov N. K., Bondar' P. A., Krugovykh N. F., Trufankin V. A. Okislitel'nyi stress. Prooksidanty i antioksidanty [Oxidative stress. Pro-oxidants and antioxidants]. Moscow, Slovo, 2006, 533 p.
6. Prikaz Ministerstva zdravookhraneniya RF «Ob utverzhdenii Pravil laboratornoj praktiki» ot 23 avgusta 2010 goda № 708n [The order of Ministry of healthcare of the Russian Federation "On approval of the rules of laboratory practice". 23 August 2010, № 708n]. Available at: <http://www.rg.ru/2010/10/22/laboratornaya-praktika-dok.html> (accessed 10 August 2015).
7. Sukhikh G. G., Nosik N. N., Parshina O. V., Van'ko L. V. Vzaimodeystvie sistemy estestvennoj tsitotoksichnosti i sistemy interferona pri immobilizatsionnom stresse [The interaction of natural cytotoxicity system and interferon system during immobilization stress] *Byulleten' eksperimental'noj biologii i meditsiny* [Bulletin of Experimental Biology and Medicine], 1994, vol. 98, no. 11, pp. 593–595.
8. Teplyi D. L. Neyrofiziologicheskie efekty vitamina E [Neurophysiological effects of vitamin E]. Astrakhan, Leon, 2008, 310 p.
9. Khuzhakhmetova L. K., Teplyi D. L. Vliyanie α -tokoferol-atsetata, tsikloferona i ikh kombinirovaniya na svobodnoradikal'nye protsessy u stressirovannykh krys [The effect of α -tocopherol-acetate, cycloferon, and their combination on free radical processes in stressed rats]. *Estestvennye nauki* [Natural Sciences], 2010, no. 4, pp. 141–147
10. Ahlemeyer B., Kriegstein J. Inhibition of glutathione depletion by retinoic acid and tocopherol protects cultured neurons from staurosporine-induced oxidative stress and apoptosis. *Neurochem. Int.*, 2000, vol. 36, no. 1, pp. 1–5.

11. Halliwell B. Reactive Oxygen Species and the Central Nervous System. In: L. Packer, L. Prilipko, Y. Christen (Eds.). *Free radicals in the Brain. Aging, Neurological and Mental Disorders*. Berlin, Heidelberg, Springer-Verlag, 1992, pp. 21–40.
12. Neuzil J., Weber T., Terman A., Weber C., Brunk U. T. Vitamine E analogues as inducers of apoptosis: implications for their potential antineoplastic role. *Redox Rep.*, 2001, vol. 6, no. 3, pp. 143–151.
13. Posevitz V., Vizler C., Benyhe S., Duda E., Borsodi A. Restraint stress and anti-tumor immune response in mice. *Akta Biol. Hung.* 2003, vol. 54, no. 2, pp. 167–176.
14. Zmushko E. I., Mitin Iu. A., Katsalukha V. V., Sviridov L. P., Nikolaev V. P., Starenchenko V. V. Cytokinin inducing and antiviral activity of cycloferon on experimental herpetic infection. *Zh. Mikrobiol. Epidemiol. Immunobiol.*, 2003, no. 4, pp. 105–107.

НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ТЕРАПИИ СОЦИАЛЬНО ЗНАЧИМЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ*

Деев Сергей Михайлович, доктор биологических наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий лабораторией молекулярной иммунологии, отдел иммунологии ФГБУН «Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова» РАН, Россия, 117997, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 16/10, ГСП-7, тел.: (8499) 724-71-88, e-mail: deyev@ibch.ru; профессор кафедры биофизики, ФГАОУ ВО «Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского», 603950, Нижний Новгород, просп. Гагарина, д. 23.

Лебедеенко Екатерина Николаевна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии, отдел иммунологии ФГБУН «Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова» РАН, Россия, 117997, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 16/10, ГСП-7, тел.: (8926) 241-70-30, e-mail: elebedenko@mail.ru.

Сегодня в России в условиях резкого ухудшения экологии и постоянного роста стрессовых воздействий значительно увеличивается риск развития злокачественных новообразований. Необходимы новые подходы и лекарственные средства для лечения онкологических заболеваний как на ранних стадиях, когда лечение особенно эффективно, так и на поздних стадиях, когда из-за метастазирования применение хирургических методов уже не дает положительных результатов. Благодаря последним достижениям фундаментальной науки стало возможным определить молекулярный профиль заболевания и адресно воздействовать на конкретные молекулярные мишени. Значительный прогресс в области новых приборов и материалов обусловил возникновение новой медицинской дисциплины – тераностики, объединяющей точную диагностику молекулярной мишени и эффективное и направленное терапевтическое воздействие на нее. Рассмотрен ряд мультифункциональных соединений для тераностики опухолей с определенным молекулярным профилем, сконструированных в лаборатории молекулярной иммунологии (Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН).

Ключевые слова: противоопухолевые антитела, онкомаркер HER2, тераностика.

NEW APPROACHES TO DIAGNOSTICS AND THERAPY OF SOCIALLY SIGNIFICANT DISEASES

Deyev Sergey Mikhailovich, Dr. Sci. (Biol.), Professor, corresponding member of RAS, Head of Laboratory of molecular immunology, Department of immunology, the M.M. Shemyakin–Yu.A. Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry of the Russian Academy of Sciences, 16/10 Miklukho-Maklaya St., GSP-7, Moscow, 117997, Russia; Professor of Department, N.I. Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod, 23 Gagarin ave., Nizhny Novgorod, 603950, Russia, tel.: (499) 724-71-88, e-mail: deyev@ibch.ru.

Lebedenko Ekaterina Nikolaevna, Cand. Sci. (Biol.), Senior Research Associate of Laboratory of molecular immunology, Department of immunology, the M.M. Shemyakin–Yu.A. Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry of the Russian Academy of Sciences, 16/10 Miklukho-Maklaya St., GSP-7, Moscow, 117997, Russia, tel.: (926) 241-70-30, e-mail: elebedenko@mail.ru.

Nowadays, in the conditions of sharp deterioration of the environment and constant growth of stress influences, more and more people in Russia are exposed to the risk of cancer. This necessitates the creation of new approaches and new drugs for the treatment of oncological diseases both at early stages, when the therapy is most efficient, and at later stages, when surgical methods are inefficient due to metastasizing. Recent advances of the fundamental science made it possible to determine the molecular profile of the disease and directionally affect specific molecular targets. Significant progress in designing new devices and materials preconditioned the development of a new branch of the medical science – theranostics, which combines a precise diagnostics of the molecular target with addressed and efficient action

* Работы по получению рекомбинантных белков выполнены при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 14-24-00106); работы по конструированию биоконъюгатов с полупроводниковыми нанокристаллами выполнены при финансовой поддержке Министерства образования и науки РФ (грант № 14.Z50.31.0022).

on it. The article surveys a number of multifunctional compounds designed in the laboratory of molecular immunology of The M.M. Shemyakin–Yu.A. Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry of the Russian Academy of Sciences for the purpose of theranostics of tumors with a certain molecular profile.

Key words: *anti-tumor antibodies, oncomarker HER2, theranostics.*

Развитие молекулярной медицины диктует необходимость разработки новых способов, обеспечивающих высокочувствительную детекцию и высокоизбирательную терапию злокачественных новообразований. Значительная мутационная изменчивость опухолевых клеток, в том числе в ходе лечения, приводит к изменению молекулярного профиля опухоли и возникновению лекарственной резистентности. Поэтому крайне важной и актуальной задачей является введение в арсенал современной онкологии широкого набора соединений с разным механизмом воздействия на раковые клетки. Точная диагностика патогенных молекулярных мишеней и адресное воздействие на них должны обеспечивать высокую селективность противоопухолевой терапии. Этим практическим задачам отвечает новая дисциплина – тераностика (**терапия + диагностика**), которая объединяет диагностику заболевания и персонализированное лечение пациента с улучшенной эффективностью и безопасностью [26].

Тераностика возникла в последнее десятилетие как новая стратегия в медицине благодаря техническому прогрессу в области разработки приборов и агентов для получения изображений и визуализации биологических объектов и в области технологий новых наноматериалов, а также благодаря достижениям фундаментальной науки в исследовании молекулярных механизмов заболеваний. Выяснение молекулярных механизмов заболеваний и поиск молекулярных мишеней для их диагностики и лечения – еще одна важнейшая область исследований, которая составной частью входит в тераностическую и делает ее именно медицинской стратегией [14].

Одними из наиболее изученных опухолевых молекулярных мишеней являются трансмембранные рецепторные тирозинкиназы семейства ERBB1-4. В норме ERBB-рецепторы участвуют в процессах роста, дифференцировки, миграции и апоптоза эпидермальных клеток. Сигнальная сеть, инициируемая взаимодействием рецепторов семейства ERBB с лигандами, и ее ключевые элементы, регулирующие направление и скорость передачи сигнала, играют важную роль в патогенезе опухолевых заболеваний [4]. Нарушение структуры и регуляции ERBB-рецепторов приводит к неконтролируемому росту клеток и характерно для целого ряда эпидермальных опухолей, а также для других заболеваний.

Ген *ERBB2* – один из первых идентифицированных онкогенов человека [24]. Амплификация этого гена и суперэкспрессия соответствующего рецептора наблюдается в 20–30 % злокачественных опухолей молочной железы [21]. Статус онкогена *HER2/neu (ERBB2)* является одним из основных показателей для идентификации различных субтипов опухолей молочной железы, прогноза заболевания и выбора соответствующих методов лечения пациентов.

Амплификация гена *ERBB1*, сопряженная с суперэкспрессией рецептора и генетической нестабильностью опухолевых клеток, характерна для злокачественных опухолей головы и шеи, колоректального рака, карцином молочной железы и немелкоклеточного рака легких и составляет для произвольной выборки опухолей 0–14 %, для карцином – до 28 % [31]. До недавнего времени статус этого гена не использовался в качестве прогностического признака при раке молочной железы, однако увеличенная экспрессия этого гена, обнаруженная в 40 % опухолей этого вида, в большинстве случаев гормонозависимых, позволяет рассматривать его как важный маркер. Повышенная экспрессия *ERBB1* отмечена также в 80 % случаев тройного негативного рака молочной железы [8], недавно выделенного класса агрессивных опухолей молочной железы, для которых характерно отсутствие гормональной зависимости и суперэкспрессии онкогена *ERBB2*.

ERBB-рецепторы могут приобретать свойства онкогенов также вследствие спонтанных соматических мутаций, возникающих в опухолевых клетках. Активирующие мутации в киназном домене *ERBB1* и *ERBB2* вызывают лиганд-независимое увеличение сигнальной активности, резистентность к лечению тирозинкиназными ингибиторами, замедление интернализации и деградации интернализованного рецептора [4, 23]. Небольшие делеции или вставки в Р-петле киназного домена *ERBB1*, не нарушающие рамку считывания, обнаруживают в 10–13 % случаев немелкоклеточного рака легкого. Аналогичные соматические мутации *ERBB2* были выявлены в 5 % случаев немелкоклеточного рака легкого, в 3–5 % случаев карцином желудочно-кишечного тракта и в < 5 % случаев карцином молочной железы [25]. В клетках мультиформной глиобластомы, одной из самых агрессивных опухолей

мозга, была обнаружена дупликация киназного домена *EGFR* (*ERBB1*), ассоциированная с конститутивной активизацией киназы и злокачественным течением заболевания [20]. Экспрессия активирующих мутантов *ERBB2* не только усиливает передачу сигнала, но и индуцирует ряд проопухолевых ростовых факторов и меняет микроокружение опухоли [27]. Так, недавно было показано, что экспрессия мутантного *ERBB2* в эпителиальных клетках молочной железы активирует аутокринный трансформирующий фактор роста TGF β 1 и лиганды рецептора ERBB1 TGF- α и амфирегулин, а также эндотелиальный фактор роста сосудов (VEGF) [27].

Нарушения регуляции сигнальной сети, опосредованной рецепторами ERBB, ведущие к опухолевому процессу, могут происходить на всех ее уровнях [4]. Рецепторы ERBB, а также многие компоненты этого каскада, в первую очередь, киназы (киназы BRAF, KRAS, HRAS, NRAS, Akt, MEK1, PI3K, фосфатаза PTEN, шаперон HSP90), являются диагностическими маркерами и терапевтическими мишенями при злокачественных новообразованиях. Для их терапии разработан целый ряд ингибиторов киназ как широкого спектра действия, так и узкоспецифичных, воздействующих на белки сигнальной сети ERBB практически на всех уровнях передачи сигнала. К клиническому применению разрешены три ингибитора киназ, специфичных к ERBB-рецепторам: обратимые ингибиторы киназной активности EGFR gefitinib (Iressa, AstraZeneca, Великобритания/Швеция) и erlotinib (Tarceva, La Roche, Швейцария) и препарат нового поколения – необратимый ингибитор EGFR и ERBB2 lapatinib (Tykerb, GlaxoSmithKline, Великобритания) [30]. Кроме того, все большее внимание привлекают новые «мультитаргетные» ингибиторы киназ, блокирующие одновременно разные сигнальные пути. В качестве примера можно привести препарат vandetanib (Caprelsa, AstraZeneca, Великобритания/Швеция) [13], ингибирующий киназную активность VEGFR и EGFR.

Как правило, низкомолекулярные ингибиторы рецепторных тирозинкиназ характеризуются невысокой специфичностью по отношению к раковым клеткам, высокой токсичностью и развитием лекарственной устойчивости при длительном применении, связанной с активацией нижележащих медиаторов передачи сигнала или активацией обходных сигнальных путей [13]. Кроме того, эффективность низкомолекулярных ингибиторов рецепторных тирозинкиназ зависит от полиморфизма генов ERBB-рецепторов: например, мутация T790M, на порядок повышающая аффинность EGFR к АТФ, ассоциирована с невосприимчивостью пациента к лечению конкурентными ингибиторами gefitinib и erlotinib [29].

Наряду с низкомолекулярными ингибиторами киназ наибольшие усилия исследователей были сконцентрированы на поиске путей блокирования сигнальной системы ERBB на входе сигнала, то есть на уровне рецепторов. Высокая концентрация рецепторов ERBB на поверхности ряда опухолевых клеток по сравнению с базовым уровнем на клетках здоровых тканей, а также их ключевая роль в передаче сигналов позволили использовать эти рецепторы как селективные мишени для моноклональных антител, специфичных к внеклеточным доменам ERBB. Избирательное воздействие моноклональных антител на раковые клетки основано на нескольких различных механизмах, таких, как привлечение к опухоли клеток иммунной системы, прямое нарушение сигнала путем конкурентного связывания с рецептором, нарушение димеризации рецептора, направленная доставка токсинов или других действующих агентов [1].

В настоящее время для клинического применения в онкологии принято около 20 препаратов моноклональных антител (мкАТ), специфичных, в том числе, к таким распространенным опухолевым маркерам, как ERBB1, ERBB2 и PSMA (Prostate Specific Membrane Antigen) [1, 2]. Для лечения больных с метастатической колоректальной карциномой, немелкоклеточным раком легкого и некоторыми другими опухолями применяют анти-ERBB1-антитела Cetuximab (Erbix, Bristol-Myers Squibb, USA) и Panitumumab (Vectibix, Amgen, USA).

Гуманизованное моноклональное анти-ERBB2-антитело Trastuzumab (Herceptin, Genentech, USA) [7] было первым препаратом мкАТ, разрешенным Food and Drug Administration (FDA (US)) для терапии рака. Применение Trastuzumab для лечения рака молочной железы оказывается эффективным в 20–30 % случаев при его использовании на ранних стадиях заболевания у больных, раковые клетки которых суперэкспрессируют ERBB2 [16]. При комбинированном лечении Trastuzumab и цитостатическими химическими препаратами (в особенности при использовании таксанов и винорелбина) эффективность возрастает до 50–80 %. Однако при длительном применении Trastuzumab проявляет кардиотоксичность и некоторые другие побочные эффекты [17], у многих больных развивается невосприимчивость к лечению, в результате чего требуется прибегать к комбинированной терапии, либо изменять стратегию лечения [28].

В 2013 г. для клинического применения были разрешены еще два препарата на основе моноклональных антител, специфичных к опухолевому маркеру ERBB2. Гуманизированное моноклональное анти-ERBB2-антитело Pertuzumab (Omnitarg, Genentech, USA) специфично к другому эпитопу, чем Trastuzumab, и, в отличие от Trastuzumab, стерически препятствует образованию гетеродимеров ERBB2/ERBB1 и ERBB2/ERBB3, ингибируя передачу сигнала в каскадных цепях [11].

Одной из основных проблем, выявленных при терапевтическом применении антител, оказалась их недостаточная эффективность. Для усиления воздействия на раковые клетки антитела конъюгируют с токсинами различной природы [2]. Единственный принятый в настоящее время к клиническому применению иммунотоксин, специфичный к рецептору ERBB2, Trastuzumab emtansine (Kadcyla, La Roche, Швейцария) [6], имеет гетерогенный состав из-за различного соотношения молекул токсина и антитела. Таким образом, основным недостатком химической конъюгации антител с действующими агентами является гетерогенность, следствием которой может быть неоптимальная эффективность полученного препарата, а также невозможность стандартизации процесса его производства.

В отличие от низкомолекулярных ингибиторов киназ, терапевтические моноклональные антитела гораздо менее токсичны для организма. Кроме того, наряду с применением моноклональных антител в качестве действующих агентов они широко используются как нацеливающие модули для создания мультифункциональных противораковых соединений, в том числе агентов для тераностики [1, 2].

Эффективный тераностический агент должен одновременно обеспечивать следующие возможности: 1) направленную доставку к молекулярной мишени, 2) визуализацию патологического очага и его прижизненный имиджинг в процессе лечения, 3) эффективное и селективное воздействие на молекулярную мишень [10].

Современные методы конструирования тераностических агентов основаны на присоединении адресной молекулы к визуализирующему и/или лекарственному компоненту. В случае, когда оба структурно-функциональных модуля представлены белковыми молекулами, они могут быть объединены в единую полипептидную цепь методами генной инженерии. Генно-инженерный подход к конструированию белковых мультифункциональных тераностических агентов позволяет преодолевать целый ряд существенных недостатков традиционных методов химической конъюгации белков: недостаточную воспроизводимость и непостоянство состава конъюгатов, возможное снижение аффинности антитела или эффективности действия токсина, а также наличие примесей неконъюгированных антител и токсина в конечном продукте. Еще одним преимуществом рекомбинантных тераностических агентов является возможность их применения либо в виде белка, который может быть наработан в препаративных масштабах в биотехнологических системах экспрессии, либо в виде генов для генотерапии, доставляемых в опухоль, например, с помощью вирусных систем.

В рамках этого подхода для воздействия на опухолевые клетки, гиперэкспрессирующие поверхностный маркер HER2/неу, в лаборатории молекулярной иммунологии Института биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН были сконструированы два полностью генетически кодируемых иммунофотосенсибилизатора 4D5scFv-KillerRed и 4D5scFv-mSOG [15, 22] (рис. 1а) [3]. В качестве адресного компонента, обеспечивающего направленную доставку иммунофотосенсибилизатора к клеткам-мишеням, использовали анти-ERBB2-миниантитело 4D5. В качестве одновременно визуализирующих и токсичных компонентов использовали флуоресцентные фототоксичные белки KillerRed и miniSOG. В результате создания этих полностью генетически кодируемых иммунофотосенсибилизаторов впервые удалось объединить в единой полипептидной молекуле все три функции, необходимые для тераностического агента: адресную, диагностическую и терапевтическую. Было показано, что сконструированный иммунофотосенсибилизатор 4D5scFv-KillerRed при облучении специфически поражает клетки аденокарциномы яичника человека SKOV3, гиперэкспрессирующие онкомаркер ERBB2 [22]. Поскольку оказалось, что белок KillerRed обладает более низкой фотоиндуцируемой цитотоксичностью, чем химические фотосенсибилизаторы, была продолжена работа по созданию более эффективной конструкции. Второй полностью генетически кодируемый иммунофотосенсибилизатор 4D5scFv-miniSOG специфически связывается с клетками аденокарциномы молочной железы SKBR3, гиперэкспрессирующими онкомаркер ERBB2, и обладает в отношении них высокоспецифичной фотоиндуцированной цитотоксичностью (IC_{60} 160 нМ), в 10 раз превышающей цитотоксичность химических конъюгатов порфиринов с анти-HER2/неу-миниантителами 4D5scFv [15]. Оба иммунофотосенсибилизатора являются, кроме того, флуоресцентными рекомбинантными белками и могут быть использованы для оптической визуализации опухолевых клеток [15, 22].

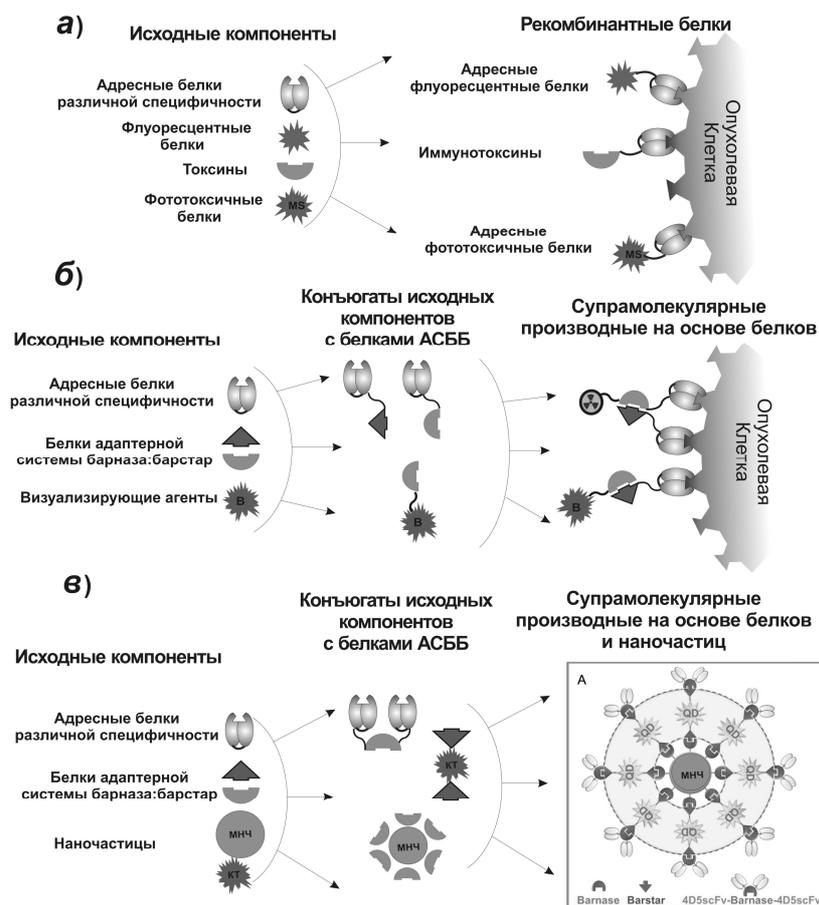


Рис. 1. Схема универсальной модульной платформы для конструирования адресных мультифункциональных гибридных структур для терапостики: мультифункциональных рекомбинантных белков (а), супрамолекулярных комплексов на основе адаптерной системы барназа:барстар (АСББ) (б) и гибридных супрамолекулярных комплексов на основе АСББ и наночастиц (в) [3]

При необходимости адресные и действующие компоненты в генетически кодируемом терапевтическом агенте можно варьировать путем замены соответствующего фрагмента гена, однако эта задача не является тривиальной и требует специальных усилий при конструировании и тщательной проверки конечного продукта. Таким образом, создание каждого белкового терапевтического агента всегда представляет собой новое самостоятельное исследование. Одним из путей решения этой проблемы является создание универсальной модульной платформы, обеспечивающей простоту сборки мультифункциональных комплексов с заранее заданными свойствами из уже имеющегося (готового) набора модулей различной функциональности – направляющих, диагностических, терапевтических.

В лаборатории молекулярной иммунологии Института биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН была разработана универсальная модульная платформа для конструирования терапевтических агентов на основе самосборки гетеромерных надмолекулярных структур с помощью белковой адаптерной системы барназа:барстар (рис. 1б) [1, 9]. Эти белки, барназа и барстар, образуют прочный комплекс и характеризуются чрезвычайно быстрой кинетикой и высокой аффинностью связывания. С использованием генно-инженерных методов оба белка могут быть объединены с адресными одноцепочечными антителами, нацеливающими конструкцию на клетки-мишени, флуоресцентными белками, обеспечивающими визуализацию, и с белковыми противоопухолевыми агентами: токсинами, иммунофотосенсибилизаторами, ферментами. Теоретически предложенная стратегия применима для олигомеризации любых белков, которые без потери функциональности могут быть присоединены к белкам пары барназа:барстар, и является особенно привлекательной для получения гетероолигомерных конструкций благодаря строгому соотношению компонентов 1 : 1 в комплексе, отсутствию их неспецифической агрегации, а также исключительно

высокой специфичности взаимодействия барназы и барстара, практически исключая проблему образования неправильных пар.

Адаптерная система барназа:барстар хорошо себя зарекомендовала в качестве «молекулярного конструктора» для создания противоопухолевых мультивалентных и биспецифических миниантител и белковых бифункциональных агентов для визуализации опухолевых клеток человека *in vitro* и *in vivo* [1, 3, 9], а также была использована для решения некоторых других биомедицинских задач, например, для иммунохимического анализа [3].

Было показано, что силы взаимодействия двух белков, барназы и барстара, достаточно для объединения и удерживания как нано-, так и микрочастиц в единой суперструктуре. Это позволяет включать в состав конструируемых тераностических агентов эти материалы нового вида, представляющие собой частицы различной природы (квантовые точки, нанозолото, магнитные частицы, нанодиамагниты, апконвертирующие нанофосфоры, полимерные наночастицы) с размерами 1–200 нм и обладающие уникальными физико-химическими характеристиками, не свойственными их аналогам большого размера. Уникальные физические свойства наночастиц (квантово-размерный эффект в полупроводниковых наночастицах-квантовых точках, суперпарамагнетизм в некоторых оксидных наночастицах, поверхностно усиленное Рамановское рассеяние металлических наночастиц – плазмонный резонанс) позволяют значительно расширить возможности молекулярного имиджинга и физического (теплового, оптического, электромагнитного, акустического) воздействия на клетки.

Важной особенностью наночастиц является их развитая поверхность с чрезвычайно большой удельной площадью, пригодная для связывания с различными молекулами. Для биомедицинского применения наночастицы, как правило, покрывают полимерами с различными реакционноспособными группами, которые предоставляют широкую возможность интегрировать в наночастицы дополнительные функциональные модули, сообщая им новые свойства. Такая функциональная гибкость наночастиц позволяет использовать их в качестве диагностических или терапевтических агентов, а также одновременно в обоих качествах. Благодаря своим нанометровым размерам наночастицы способны проникать в микроциркуляторное русло в организме, а также преодолевать различные биологические барьеры для достижения тканей-мишеней. Размер, поверхностный заряд и гидрофобность наночастиц можно настраивать (регулировать) в процессе получения для минимизации клиренса в почках и печени, увеличения времени циркуляции в кровяном русле и уменьшения потенциальной иммуногенности.

Возможности модульного подхода к конструированию мультифункциональных гибридных структур как универсальной платформы, применимой для микро- и наночастиц различной природы, были исследованы в лаборатории молекулярной иммунологии Института биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН на целом ряде наночастиц, обладающих характеристиками, привлекательными для целей тераностики и биоимиджинга, включая коллоидное золото, квантовые точки, магнитные наночастицы, люминесцентные нанодиамагниты и апконверсионные нанофосфоры (рис. 1в) [5, 12, 18, 19]. Так, например, самосборку надмолекулярных структур с использованием адаптерной пары барназа:барстар осуществили с использованием магнитных микрочастиц (ММЧ) и флуоресцентных полупроводниковых наночастиц, так называемых квантовых точек (КТ), в коллоидном растворе. Предварительно магнитные микрочастицы конъюгировали с барназой, а флуоресцентные наночастицы – с барстаром. При этом было показано, что при смешивании этих частиц происходит самосборка бифункциональных комплексов за счет взаимодействия барназы и барстара [18]. Добавление адресных мини-антител в составе рекомбинантного белка с барназой позволило получить трифункциональный надмолекулярный комплекс, третий слой которого также был присоединен в результате взаимодействия барназы и барстара. Благодаря адресным антителам полученный комплекс ММЧ-барназа:(барстар-КТ):барназа-4D5scFv хорошо связывался с опухолевыми клетками, флуоресценция квантовых точек в составе комплекса позволяла проводить их оптическую детекцию, а ММЧ – манипулировать клетками с помощью магнитного поля [18].

Для визуализации новообразований непосредственно в организме модельных животных на основе разработанной универсальной стратегии молекулярных адаптеров был сконструирован надмолекулярный комплекс, состоящий из квантовых точек с максимумом флуоресценции в ближней ИК-области (КТ₇₀₅), лежащим в «окне прозрачности» биоткани, и противоопухолевых антител 4D5scFv. С использованием сконструированного надмолекулярного комплекса 4D5scFv-барназа:барстар-КТ₇₀₅ совместно с сотрудниками лаборатории оптической тераностики Нижегородского государственного университета им. Н.И. Лобачевского показано, что такое специфическое мечение опухоли позволяет получить более контрастное изображение, а также увеличить интенсивность и длительность сигнала

в 1,5–2 раза по сравнению с использованием биоинертных КТ, не снабженных нацеливающими антителами [5]. Полученные данные подтверждены результатами исследования тканевого распределения квантовых точек путем конфокальной микроскопии *postmortem*.

Наноразмерные платформы для доставки диагностических и терапевтических соединений к патогенным клеткам и тканям имеют большие перспективы не только в онкологии, но и в других разделах медицины для диагностики и лечения социально значимых заболеваний благодаря уникальным физико-химическим свойствам, способности хорошо проникать в клетки и ткани организма, минуя различные барьеры, и универсальности, позволяющей создавать на их основе мультифункциональные агенты. Становится возможным в одном мультифункциональном комплексе объединить функции детекции патологического очага, селективного воздействия на него терапевтического агента и мониторинга ответа на лечение, реализуя принцип, когда целое больше, чем сумма составляющих частей. Тераностика возникла как междисциплинарная область исследований и для дальнейшего развития требует объединения усилий специалистов из разных областей знания, синтеза достижений фундаментальной науки и клинической медицины.

Список литературы

1. Деев, С. М. Современные технологии создания неприродных антител для клинического применения / С. М. Деев, Е. Н. Лебеденко // *Acta Naturae*. – 2009. – Т. 1, № 1. – С. 32–50.
2. Деев, С. М. Неприродные антитела и иммуноконъюгаты с заданными свойствами : оптимизация функций через направленное изменение структуры / С. М. Деев, Е. Н. Лебеденко, Л. Е. Петровская, Д. А. Долгих, А. Г. Габиров, М. П. Кирпичников // *Успехи химии*. – 2015. – Т. 84, вып. 1. – С. 1–26.
3. Деев, С. М. Супрамолекулярные агенты для тераностики / С. М. Деев, Е. Н. Лебеденко // *Биоорганическая химия*. – 2015. – Т. 41, № 5. – С. 539–552.
4. Поляновский, О. Л. ERBB-онкогены – мишени моноклональных антител / О. Л. Поляновский, Е. Н. Лебеденко, С. М. Деев // *Биохимия*. – 2012. – Т. 77, вып. 3. – С. 289–311.
5. Balalaeva, I. V. Passive and active targeting of quantum dots for whole-body fluorescence imaging of breast cancer xenografts / I. V. Balalaeva, T. A. Zdobnova, I. V. Krutova, A. A. Brilkina, E. N. Lebedenko, S. M. Deyev // *J. Biophotonics*. – 2012. – Vol. 5, № 11–12. – P. 860–867.
6. Barok, M. Trastuzumab emtansine: mechanisms of action and drug resistance / M. Barok, H. Joensuu, J. Isola // *Breast Cancer Res*. – 2014. – Vol. 16, № 2. – P. 209.
7. Carter, P. Humanization of an anti-p185HER2 antibody for human cancer therapy / P. Carter, L. Presta, C. M. Gorman, J. B. Ridgway, D. Henner, W. L. Wong, A. M. Rowland, C. Kotts, M. E. Carver, H. M. Shepard // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 1992. – Vol. 89, № 10. – P. 4285–4289.
8. Dawson, S. J. Triple negative breast cancers: clinical and prognostic implications / S. J. Dawson, E. Provenzano, C. Caldas // *Eur. J. Cancer*. – 2009. – Vol. 45. – P. 27–40.
9. Deyev, S. M. Design of multivalent complexes using the barnase*barstar module / S. M. Deyev, R. Waibel, E. N. Lebedenko, A. P. Schubiger, A. Plückthun // *Nat. Biotechnol.* – 2003. – Vol. 21. – P. 1486–1492.
10. Fernandez-Fernandez, A. Theranostic applications of nanomaterials in cancer: Drug delivery, image-guided therapy, and multifunctional platforms // A. Fernandez-Fernandez, R. Manchanda, A. J. McGoron // *Appl. Biochem. Biotechnol.* – 2011. – Vol. 165. – P. 1628–1651.
11. Franklin, M. C. Insights into ErbB signaling from the structure of the ErbB2-pertuzumab complex / M. C. Franklin, K. D. Carey, F. F. Vajdos, D. J. Leahy, A. M. de Vos, M. X. Sliwkowski // *Cancer Cell*. – 2004. – Vol. 5. – P. 317–328.
12. Generalova, A. N. Submicron polymer particles containing fluorescent semiconductor nanocrystals CdSe/ZnS for bioassays / A. N. Generalova, S. V. Sizova, T. A. Zdobnova, M. M. Zarifullina, M. V. Artemyev, A. V. Baranov, V. A. Oleinikov, V. P. Zubov, S. M. Deyev // *Nanomedicine (UK)*. – 2011. – Vol. 6. – P. 195–209.
13. Gossage, L. Targeting multiple kinase pathways: a change in paradigm / L. Gossage, T. Eisen // *Clin. Cancer Res*. – 2010. – Vol. 16. – P. 1973–1978.
14. Kim, T. H. Nanotheranostics for personalized medicine / S. Lee, X. Chen // *Expert. Rev. Mol. Diagn.* – 2013. – Vol. 13. – P. 257–269.
15. Mironova, K. E. Genetically encoded immunophotosensitizer 4D5scFV-miniSOG is a highly selective agent for targeted photokilling of tumor cells in vitro / K. E. Mironova, G. M. Proshkina, A. V. Ryabova, O. A. Stremovskiy, S. A. Lukyanov, R. V. Petrov, S. M. Deyev // *Theranostics*. – 2013. – Vol. 3, № 11. – P. 831–840.
16. Montemurro, F. Trastuzumab-based combination therapy for breast cancer / F. Montemurro, G. Valabrega, M. Aglietta // *Expert Opin. Pharmacother.* – 2004. – Vol. 5. – P. 81–96.
17. Nahta, R. Herceptin : mechanisms of action and resistance / R. Nahta, F. J. Esteva // *Cancer Lett.* – 2006. – Vol. 232, № 2. – P. 123–138.

18. Nikitin, M. P. Protein-assisted self-assembly of multifunctional nanoparticles / M. P. Nikitin, T. A. Zdobnova, S. V. Lukash, O. A. Stremovskiy, S. M. Deyev // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* – 2010. – Vol. 107, № 13. – P. 5827–5832.
19. Nikitin, M. P. Biocomputing based on particle disassembly / M. P. Nikitin, V. O. Shipunova, S. M. Deyev, P. I. Nikitin // *Nat. Nanotechnol.* – 2015. – Vol. 9, № 9. – P. 716–722.
20. Ozer, B. H. Activity and cellular localization of an oncogenic glioblastoma multiforme-associated EGF receptor mutant possessing a duplicated kinase domain // B. H. Ozer, G. J. Wiesz, P. J. Bertics // *Oncogene.* – 2010. – Vol. 29. – P. 855–864.
21. Perou, C. M. Distinctive gene expression patterns in human mammary epithelial cells and breast cancers / C. M. Perou, S. S. Jeffrey, M. van de Rijn, C. A. Rees, M. B. Eisen, D. T. Ross, A. Pergamenschikov, C. F. Williams, S. X. Zhu, J. C. F. Lee, D. Lashkari, D. Shalon, P. O. Brown, D. Botstein // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1999. – Vol. 96, № 16. – P. 9212–9217.
22. Serebrovskaya, E. A. Targeting cancer cells by using an antireceptor antibody-photosensitizer fusion protein / E. A. Serebrovskaya, E. F. Edelweiss, O. A. Stremovskiy, K. A. Lukyanov, D. M. Chudakov, S. M. Deyev // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2009. – Vol. 106. – P. 9221–9225.
23. Sharma, S. V. Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer / S. V. Sharma, D. W. Bell, J. Settleman, D. A. Haber // *Nat. Rev. Cancer.* – 2007. – Vol. 8. – P. 169–181.
24. Slamon, D. J. Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer / D. J. Slamon, W. Godolphin, L. A. Jones, J. A. Holt, S. G. Wong, D. E. Keith, W. J. Levin, S. G. Stuart, J. Udove, A. Ullrich, M. F. Press // *Science.* – 1989. – Vol. 244. – P. 707–712.
25. Stephens, P. Lung cancer: intragenic ERBB2 kinase mutations in tumours // P. Stephens, C. Hunter, G. Bignell, S. Edkins, H. Davies, J. Teague, C. Stevens, S. O'Meara, R. Smith, A. Parker, A. Barthorpe, M. Blow, L. Brackenbury, A. Butler, O. Clarke, J. Cole, E. Dicks, A. Dike, A. Drozd, K. Edwards, S. Forbes, R. Foster, K. Gray, C. Greenman, K. Halliday, K. Hills, V. Kosmidou, R. Lugg, A. Menzies, J. Perry, R. Petty, K. Raine, L. Ratford, R. Shepherd, A. Small, Y. Stephens, C. Tofts, J. Varian, S. West, S. Widaa, A. Yates, F. Bressan, C. S. Cooper, M. A. Flanagan, M. Knowles, S. Y. Leung, D. N. Louis, L. H. Looijenga, B. Malkowicz, M. A. Pierotti, B. Teh, G. Chenevix Trench, B. L. Weber, S. T. Yuen, G. Harris, P. Goldstraw, A. G. Nicholson, P. A. Futreal, R. Wooster, M. R. Stratton // *Nature.* – 2004. – Vol. 431. – P. 525–526.
26. Sumer, B. Theranostic nanomedicine for cancer / B. Sumer, J. Gao // *Nanomedicine. (Lond).* – 2008. – Vol. 3. – P. 137–140.
27. Wang, S. E. Oncogenic mutations regulate tumor microenvironment through induction of growth factors and angiogenic mediators / S. E. Wang, Y. Yu, T. L. Criswell, L. M. Debusk, P. C. Lin, R. Zent, D. H. Johnson, X. Ren, C. L. Arteaga // *Oncogene.* – 2010. – Vol. 29, № 23. – P. 3335–3348.
28. Wilken, J. A. Primary trastuzumab resistance: new tricks for an old drug / J. A. Wilken, N. J. Maimle // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 2010. – Vol. 1210. – P. 53–65.
29. Yun, C. H. The T790M mutation in EGFR kinase causes drug resistance by increasing the affinity for ATP / C. H. Yun, K. E. Mengwasser, A. V. Toms, M. S. Woo, H. Greulich, K. K. Wong, M. Meyerson, M. J. Eck // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2008. – Vol. 12. – P. 2070–2075.
30. Zeineldin, R. Targeting the EGF receptor for ovarian cancer therapy / R. Zeineldin, C. Y. Muller, M. S. Stack, L. G. Hudson // *J. Oncol.* – 2010. – Vol. 2010, Article ID 414676, 11 pages doi:10.1155/2010/414676.
31. Zhang, Z. EGFR-mutated lung cancer: a paradigm of molecular oncology / Z. Zhang, A. L. Stiegler, T. J. Boggon, S. Kobayashi, B. Halmos // *Oncotarget.* – 2010. – Vol. 1. – P. 497–514.

References

1. Deev S. M., Lebedenko E. N. Sovremennye tekhnologii sozdaniya neprirodnykh antitel dlya klinicheskogo primeneniya [Modern technologies for creating synthetic antibodies for clinical application]. *Acta naturae [Acta naturae]*, 2009, vol. 1, no. 1, pp. 32–50.
2. Deev S. M., Lebedenko E. N., Petrovskaya L. E., Dolgikh D. A., Gabibov A. G., Kirpichnikov M. P. Neprirodnye antitela i immunokon'yugaty s zadannymi svoystvami : optimizatsiya funktsiy cherez napravlennoe izmenenie struktury [Man-made antibodies and immunoconjugates with desired properties: function optimization using structural engineering], *Uspekhi khimii [Russ. Chem. Rev.]*, 2015, vol. 84, no. 1, pp. 1–26.
3. Deev S. M., Lebedenko E. N. Supramolekulyarnye agenty dlya teranostiki [Supramolecular agents for theranostics], *Bioorgan. Khimiya [Russ. J. Bioorg. Chem.]*, 2015, vol. 41, no. 5, pp. 539–552.
4. Polanovski O. L., Lebedenko E. N., Deyev S. M. ERBB-onkogeny – misheni monoklona'nykh antitel [ERBB oncogene proteins as targets for monoclonal antibodies], *Biokhimiya [Biochemistry (Moscow.)]*, 2012, vol. 77, no. 3, pp. 227–245. doi: 10.1135/S0006297912030029.
5. Balalaeva I. V., Zdobnova T. A., Krutova I. V., Brilkina A. A., Lebedenko E. N., Deyev S. M. Passive and active targeting of quantum dots for whole-body fluorescence imaging of breast cancer xenografts, *J. Biophotonics*, 2012, vol. 5, no. 11–12, pp. 860–867. doi: 10.1002/jbio.201200080.
6. Barok M., Joensuu H., Isola J. Trastuzumab emtansine: mechanisms of action and drug resistance, *Breast Cancer Res.*, 2014, vol. 16, no. 2, pp. 209. doi: 10.1186/bcr3621.

7. Carter P., Presta L., Gorman C. M., Ridgway J. B., Henner D., Wong W. L., Rowland A. M., Kotts C., Carver M. E., Shepard H. M. Humanization of an anti-p185HER2 antibody for human cancer therapy, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1992, vol. 89, no. 10, pp. 4285–4289.
8. Dawson S. J., Provenzano E., Caldas C. Triple negative breast cancers: clinical and prognostic implications, *Eur. J. Cancer*, 2009, vol. 45, supplement 1, pp. 27–40. doi: 10.1016/S0959-8049(09)70013-9.
9. Deyev S. M., Waibel R., Lebedenko E. N., Schubiger A. P., Plückthun A. Design of multivalent complexes using the barnase-barstar module, *Nat. Biotechnol.*, 2003, vol. 21, no. 12, pp. 1486–1492.
10. Fernandez-Fernandez A., Manchanda R., McGoron A. J. Theranostic applications of nanomaterials in cancer: drug delivery, image-guided therapy, and multifunctional platforms, *Appl. Biochem. Biotechnol.*, 2011, vol. 165, no. 7–8, pp. 1628–1651. doi: 10.1007/s12010-011-9383-z.
11. Franklin M. C., Carey K. D., Vajdos F. F., Leahy D. J., de Vos A. M., Sliwkowski M. X. Insights into ErbB signaling from the structure of the ErbB2-pertuzumab complex, *Cancer Cell*, 2004, vol. 5, no. 4, pp. 317–328.
12. Generalova A. N., Sizova S. V., Zdobnova T. A., Zarifullina M. M., Artemyev M. V., Baranov A. V., Oleinikov V. A., Zubov V. P., Deyev S. M. Submicron polymer particles containing fluorescent semiconductor nanocrystals CdSe/ZnS for bioassays, *Nanomedicine (UK)*, 2011, vol. 6, no. 2, pp. 195–209. doi: 10.2217/nnm.10.162.
13. Gossage L., Eisen T. Targeting multiple kinase pathways: a change in paradigm, *Clin. Cancer Res.*, 2010, vol. 16, no. 7, pp. 1973–1978. doi: 10.1158/1078-0532.CCR-09-3182.
14. Kim T. H., Lee S., Chen X. Nanotheranostics for personalized medicine, *Expert. Rev. Mol. Diagn.*, 2013, vol. 13, no.3, pp. 257–269. doi: 10.1586/erm.13.15.
15. Mironova K. E., Proshkina G. M., Ryabova A. V., Stremovskiy O. A., Lukyanov S. A., Petrov R. V., Deyev S. M. Genetically encoded immunophotosensitizer 4D5scFV-miniSOG is a highly selective agent for targeted photokilling of tumor cells in vitro, *Theranostics*, 2013, vol. 3, no. 11, pp. 831–840. doi: 10.7150/thno.6715.
16. Montemurro F., Valabrega G., Aglietta M. Trastuzumab-based combination therapy for breast cancer, *Expert Opin. Pharmacother.*, 2004, vol. 5, no. 1, pp. 81–96.
17. Nahta R., Esteva F. J. Herceptin: mechanisms of action and resistance, *Cancer Lett.*, 2006, vol. 232, no. 2, pp. 123–138.
18. Nikitin M. P., Zdobnova T. A., Lukash S. V., Stremovskiy O. A., Deyev S. M. Protein-assisted self-assembly of multifunctional nanoparticles, *Proc. Nat. Acad. Sci. U S A*, 2010, vol.107, no. 13, pp. 5827–5832. doi: 10.1073/pnas.1001152107.
19. Nikitin M. P., Shipunova V. O., Deyev S. M., Nikitin P. I. Biocomputing based on particle disassembly, *Nat. Nanotechnol.*, 2014, vol. 9, no. 9, pp. 716–722. doi: 10.1038/nnano.2015.156.
20. Ozer B. H., Wiepz G. J., Bertics P. J. Activity and cellular localization of an oncogenic glioblastoma multi-forme-associated EGF receptor mutant possessing a duplicated kinase domain, *Oncogene*, 2010, vol. 29, no. 6, pp. 855–864. doi: 10.1038/onc.2009.385.
21. Perou C. M., Jeffrey S. S., van de Rijn M., Rees C. A., Eisen M. B., Ross D. T., Pergamenschikov A., Williams C. F., Zhu S. X., Lee J. C. F., Lashkari D., Shalon D., Brown P. O., Botstein D. Distinctive gene expression patterns in human mammary epithelial cells and breast cancers, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1999, vol. 96, no. 16, pp. 9212–9217.
22. Serebrovskaya E. A., Edelweiss E. F., Stremovskiy O. A., Lukyanov K. A., Chudakov D. M., Deyev S. M. Targeting cancer cells by using an antireceptor antibody-photosensitizer fusion protein, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2009, vol. 106, no. 23, pp. 9221–9225. doi: 10.1073/pnas.0905150106.
23. Sharma S. V., Bell D. W., Settleman J., Haber D. A. Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer, *Nat. Rev. Cancer*, 2007, vol. 7, no. 3, pp. 169–181.
24. Slamon D. J., Godolphin W., Jones L. A., Holt J. A., Wong S. G., Keith D. E., Levin W. J., Stuart S. G., Udove J., Ullrich A., Press M. F. Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer, *Science*, 1989, vol. 244, pp. 707–712.
25. Stephens P., Hunter C., Bignell G., Edkins S., Davies H., Teague J., Stevens C., O'Meara S., Smith R., Parker A., Barthorpe A., Blow M., Brackenbury L., Butler A., Clarke O., Cole J., Dicks E., Dike A., Drozd A., Edwards K., Forbes S., Foster R., Gray K., Greenman C., Halliday K., Hills K., Kosmidou V., Lugg R., Menzies A., Perry J., Petty R., Raine K., Ratford L., Shepherd R., Small A., Stephens Y., Tofts C., Varian J., West S., Widaa S., Yates A., Brasseur F., Cooper C. S., Flanagan M. A., Knowles M., Leung S. Y., Louis D. N., Looijenga L. H., Malkowicz B., Pierotti M. A., The B., Chenevix-Trench G., Weber B. L., Yuen S. T., Harris G., Goldstraw P., Nicholson A. G., Futreal P. A., Wooster R., Stratton M. R. Lung cancer: intragenic ERBB2 kinase mutations in tumours, *Nature*, 2004, vol. 431, pp. 525–526.
26. Sumer B., Gao J. Theranostic nanomedicine for cancer, *Nanomedicine (Lond)*, 2008, vol. 3, no. 2, pp. 137–140. doi: 10.2217/17435889.3.2.137.
27. Wang S. E., Yu Y., Criswell T. L., Debusk L. M., Lin P. C., Zent R., Johnson D. H., Ren X., Arteaga C. L. Oncogenic mutations regulate tumor microenvironment through induction of growth factors and angiogenic mediators. *Oncogene*, 2010, vol. 29, no. 23, pp. 3335–3348. doi: 10.1038/onc.2010.112.
28. Wilken J. A., Mailhe N. J. Primary trastuzumab resistance: new tricks for an old drug, *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 2010, vol. 1210, pp. 53–65. doi: 10.1111/j.1749-6632.2010.05782.x.

29. Yun C. H., Mengwasser K. E., Toms A. V., Woo M. S., Greulich H., Wong K. K., Meyerson M., Eck M. J. The T790M mutation in EGFR kinase causes drug resistance by increasing the affinity for ATP, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2008, vol. 105, no. 6, pp. 2070–2075. doi: 10.1073/pnas.0709662105.
30. Zeineldin R., Muller C. Y., Stack M. S., Hudson L. G. Targeting the EGF receptor for ovarian cancer therapy, *J. Oncol.*, 2010, vol. 2010, Article ID 414676, 11 pages doi:10.1155/2010/414676.
31. Zhang Z., Stiegler A. L., Boggon T. J., Kobayashi S., Halmos B. EGFR-mutated lung cancer: a paradigm of molecular oncology, *Oncotarget*, 2010, vol. 1, no. 7, pp. 497–514.

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

УДК 616.248-053.5-084 (470-66)

14.01.00 – Клиническая медицина

© З.М. Гапархоева, Е.Н. Селиверстова, О.А. Башкина, К.Ж. Енгибарян, 2015

ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ И КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ ДО И ПОСЛЕ ПРОХОЖДЕНИЯ КУРСА В «АСТМА-ШКОЛЕ»

Гапархоева Залина Муссаевна, аспирант кафедры факультетской педиатрии, ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-964-029-41-62, 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.

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.: 8-927-570-99-31, e-mail: Bashkina1@mail.ru.

Енгибарян Каринэ Жоржиковна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской педиатрии, ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-927-552-74-90, e-mail: mo2309@yandex.ru.

Учитывая высокую распространенность и постоянный рост числа заболеваний бронхиальной астмой, специалисты всего мира стараются создать необходимые условия для комфорта не только детям, страдающим этим недугом, но и их родителям. Однако не всегда удается добиться желаемого результата, что обусловлено невыполнением врачебных рекомендаций. Родители зачастую прибегают к специалистам альтернативной медицины, применяя при этом всевозможные народные способы лечения, но остаются неудовлетворенными от итога восстановления здоровья своих детей. Непонимание серьезности ситуации и ответственности за своего ребенка, слабые знания основных вопросов об особенностях данной патологии, в том числе об этиологии, факторах риска, о ее лечении и профилактике, свидетельствуют о необходимости предоставления родителям основной информации в рамках образовательной программы «Астма-школа» в доступной для них форме. Для обеспечения наибольшего комплаенса необходимо проводить своевременную и динамичную оценку эффективности образовательной программы и качества жизни детей, учитывая основные параметры в зависимости от степени тяжести, возраста, пола и социального положения пациентов до и после обучения в «Астма-школе».

Ключевые слова: бронхиальная астма, комплаенс, «Астма-школа», дети, качество жизни, этиопатогенез.

EVALUATION OF THE QUALITY OF LIFE AND CLINICAL AND FUNCTIONAL FEATURES OF CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA BEFORE AND AFTER THE COURSE IN “ASTHMA-SCHOOL”

Gaparkhoeva Zalina M., Post-graduate student, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St, Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-964-029-41-62, e-mail: zalik5@mail.ru.

Seliverstova Ekaterina N., Post-graduate student, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St, Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-917-183-66-29, e-mail: podsolnyh2008@rambler.ru

Bashkina Olga A., Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-927-570-99-31, e-mail: Bashkina1@mail.ru.

Engibaryan Karine Zhorzhikovna, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-927-552-74-90, e-mail: mo2309@yandex.ru.

Given a high incidence and a constant growth of bronchial asthma, experts around the world are trying to create the necessary conditions for the comfort of not only children suffering from bronchial asthma, but their parents as well. Unfortunately, the desired results are not always possible to achieve, as the recommendations made by the doctor are not often followed. Parents often apply to alternative medicine specialists, using all sorts of folk methods of treatment, but still remain unsatisfied with the results of restoring their children's health. Incorrect assessment of the seriousness of

the situation and the responsibility for the child, poor knowledge of the main issues of asthma, including etiology, risk factors, treatment and prevention of this disease has led to understanding of the need to provide basic information as part of the educational program «Asthma-school» in an accessible form.

To ensure the greatest compliance it's necessary to carry out a timely and dynamic evaluation of the effectiveness of the educational program and the quality of children's life, taking into account the basic parameters, depending on the severity, age, sex and social status of patients before and after the training in the «Asthma school».

Key words: *bronchial asthma, compliance, «Asthma-school», children, quality of life, etiopathogenesis.*

Введение. Рост заболеваемости бронхиальной астмой (БА) вызывает серьезную обеспокоенность многих специалистов, занимающихся данной проблемой. Хроническое прогрессирующее течение болезни, частый исход в инвалидизирующие формы, значительные медико-социальные затраты являются тяжелым бременем не только для самого больного, но и для общества в целом [1, 5]. Многогранность сфер, которые затрагивает БА, определяя ее как социальную, медицинскую и экономическую проблему современного общества, послужила поводом для разработки и внедрения в научную и лечебную практику новых международных (GINA) и национальных стратегий по диагностике, лечению и профилактике БА [2, 4, 7]. Комплексный подход к лечению и профилактике БА должен включать в себя не только медицинские мероприятия, направленные на замедление прогрессирования патологического процесса, но и иной взгляд на роль врача и пациента в эффективном контроле над астмой [13, 16, 20]. Новые направления в тактике лечения больных БА зачастую не приносят ожидаемых результатов по причине отсутствия точного следования пациентами предписаниям врача вследствие недостаточного понимания сущности болезни [9]. В реальной лечебной практике рекомендации по лечению воспринимаются пациентами и их родителями как «навязывание» чужого мнения и часто не выполняются, что приводит в итоге к нерациональному расходованию ресурсов здравоохранения на внеплановые визиты к врачу в связи с ухудшением состояния, стационарное лечение обострений БА и вызовы скорой медицинской помощи [6, 11].

Согласно Национальной программе по борьбе с БА, ведущим фактором в достижении комплаенса между врачом и больным являются образовательные программы, одной из самых эффективных форм проведения образования для больных детей и их родителей считается «Астма-школа» [12, 19]. «Астма-школа» – это специальная образовательная программа для пациентов, страдающих бронхиальной астмой, и их родственников. С помощью данной образовательной программы участники могут узнать о течении их болезни, новых методах лечения, правильном использовании ингаляторов, овладеть необходимыми навыками самоконтроля за состоянием здоровья [3]. В отечественной литературе имеются немногочисленные исследования эффективности обучения у больных с различной степенью тяжести БА [1, 10], однако результаты исследований по проблеме достаточно противоречивы и данный вопрос продолжает подвергаться дискуссии [18, 21].

Учитывая серьезное медико-социальное значение БА, изучение качества жизни (КЖ) у пациентов в настоящее время рассматривается как критерий социальной эффективности терапевтических программ [14, 15, 17]. При оценке качества медицинской помощи одним из наиболее значимых параметров является удовлетворенность пациентов медицинским обслуживанием. Однако услуги муниципальных учреждений здравоохранения не в полной мере доступны для всех категорий населения, что вызвано рядом причин, например, недостаточным количеством учреждений, специалистов, неудовлетворительным качеством доступных услуг и др. [3]. Качество жизни – показатель, интегрирующий большое число физических и психологических характеристик, отражающий способность больного адаптироваться к проявлениям болезни [8]. Тем не менее, связь между объективными критериями состояния пациентов и их субъективным восприятием болезни изучена пока недостаточно. Дальнейшие исследования в этой области необходимы для уточнения представлений об особенностях течения БА и оценки эффективности проводимой терапии, а также после проведения образовательных программ.

Цель: изучить качество жизни пациентов в зависимости от их возраста, длительности бронхиальной астмы и тяжести ее течения у детей школьного возраста до и после прохождения курса в «Астма-школе».

Материалы и методы исследования. Проведено ретроспективное исследование, согласно которому в Республике Ингушетия впервые была оценена эффективность обучения по образовательной программе «Астма-школа» детей, страдающих БА, и их родителей, осуществлен анализ динамики качества жизни и клинико-функциональных показателей у пациентов с БА, а также их психоэмоционального состояния. Образовательная программа «Астма-школа» была реализована на базе детского

отделения ГБУ «Ингушская республиканская клиническая больница» г. Назрани и состояла из 8 занятий (16 учебных часов). Программа включала в себя 12 тем, в ходе изучения которых 50 пациентов школьного возраста могли получить необходимую информацию о строении дыхательной системы, заболевании БА, причинах его возникновения, методах диагностики, особенностях лечения и профилактики, диетотерапии, методиках массажа и самомассажа лица, видах дыхательной гимнастики, закаливания, приемах правильного использования ингаляторов. Большое внимание уделено современным возможностям и обучению технике применения средств доставки препаратов базисной и симптоматической терапии (дозированные и небулайзерные ингаляторы, спейсеры, турбухалеры и др.), оценке функции внешнего дыхания с помощью пикфлоуметрии, особенностям ведения дневника астматика для самоконтроля. Посещение курса было добровольным и проводилось совместно с родителями.

Параметры качества жизни детей, страдающих БА, проверяли при помощи анкетирования по адаптированному опроснику D. French (Childhood Asthma Questionnaires) [19], с помощью которого можно анализировать параметры по группам с учетом возраста пациентов: в 1 группу вошли дети в возрасте 8–12 лет (27 человек); во 2 группу – дети 13–16 лет (23 пациента).

В когорту исследования вошли дети старше 8 лет, так как одним из критериев включения стал стаж заболевания БА не менее 5 лет. В таблице 1 представлены основные параметры качества жизни детей с БА.

Таблица 1

Основные параметры качества жизни детей с БА в зависимости от возраста

Дети 8–12 лет	Дети 13–16 лет
Качество активной жизни – участие детей в активных играх, занятиях физкультурой, спортом и т.д.	Качество активной жизни – участие детей в активных играх, занятиях физкультурой, спортом и т.д.
Качество пассивной жизни – удовлетворение от чтения, просмотра телевизора, спокойного времяпровождения дома и т.д.	Качество подростковой жизни – удовлетворение от типичной для подростков социальной активности
Дистресс – эмоциональное ощущение ребенком симптомов астмы и социальные проблемы, с ней связанные	Дистресс – эмоциональное ощущение ребенком симптомов астмы и социальные проблемы, с ней связанные
Тяжесть – частота симптомов астмы, мнение ребенка о тяжести астмы у него, пропущенных школьных днях, ночных пробуждениях, эпизодов одышки и кашля	Тяжесть – частота симптомов астмы, мнение ребенка о тяжести астмы у него, пропущенных школьных днях, ночных пробуждениях, эпизодов одышки и кашля

Параметры качества жизни детей оценивались в процентах от их возможной величины в баллах. Наряду с основными параметрами качества жизни детей оценивали и показатель реактивности, который проявлялся у детей 13–16 лет в виде психологической проблемы, обострения межличностных отношений и сдерживаемой неадекватной агрессии.

До и после прохождения образовательного курса оценивали частоту обострений БА и частоту возникновения бронхообструктивного синдрома на фоне частых ОРВИ.

Для выполнения статистической обработки данных применяли непараметрический критерий χ^2 Пирсона, который позволяет оценить значимость различий между фактическим (выявленным в результате исследования) количеством исходов или качественных характеристик выборки, попадающих в каждую категорию, и теоретическим количеством, которое можно ожидать в изучаемых группах при справедливости нулевой гипотезы. Метод позволяет оценить статистическую значимость различий двух или нескольких относительных показателей (частот, долей).

Результаты исследования и их обсуждение. Анализ результатов анкетирования показал, что перед началом занятий отмечается слабая информированность детей, страдающих БА, и их родителей о заболевании, что послужило фактором, способствующим низкой эффективности проводимого лечения. 92,5 % детей и 72,2 % родителей показали очень низкий уровень базовых знаний о БА, не имели представления о причинах болезни и изменениях, происходящих в организме, или имели неправильное представление о самом заболевании, причинах и диагностике БА. Многие пациенты (88,1 %) не владели правильной техникой ингаляционной терапии. Назначениям и рекомендациям доктора следовали частично, избегая некоторых необходимых препаратов, все чаще прибегая к «народному лечению» (69,7 % детей).

Результаты, представленные в таблице 2, свидетельствуют о том, что показатель «Качество активной жизни» в 1 группе после прохождения образовательной программы составил 21,9 % ($p = 0,05$); во 2 группе детей – показатель был меньше 10,3 % ($p > 0,05$). Таким образом, дети

в 1 группе стали физически устойчивее, чаще участвовали в активных играх, занятиях физкультурой, спортом.

Таблица 2

Параметры качества жизни у детей в зависимости от возраста с БА до и после обучения в «Астма-школе»

Параметры	До обучения (баллы)	После обучения (баллы)	% от возможной величины в баллах	χ^2	Вероятность
Дети 8–12 лет					
Качество активной жизни	32	49	21,9 %	$\chi^2 = 5,56$	p = 0,05
Качество пассивной/подростковой жизни	27	29	3,5 %	$\chi^2 = 1,1$	p > 0,05
Тяжесть	49	26	27,3 %	$\chi^2 = 4,03$	p = 0,05
Дистресс	31	18	9,8 %	$\chi^2 = 1,72$	p > 0,05
Дети 13–16 лет					
Качество активной жизни	39	54	10,3 %	$\chi^2 = 1,86$	p > 0,05
Качество пассивной/подростковой жизни	38	40	7,1 %	$\chi^2 = 1,0$	p > 0,05
Тяжесть	49	17	34,2 %	$\chi^2 = 7,48$	p = 0,01
Дистресс	40	31	12,6 %	$\chi^2 = 0,42$	p > 0,05

Качество подростковой жизни, проявляющееся удовлетворением от чтения, просмотра телевизора, компьютерных игр, спокойного времяпровождения дома, у детей обеих групп не представил высокого уровня статистической значимости: в 1 группе данный параметр увеличился на 3,5 % (p > 0,05); а во 2 группе – на 7,1 % (p > 0,05).

Исходя из частоты проявлений симптомов астмы, показатель тяжести БА у детей 1 группы снизился на 27,3 % (p = 0,05); а 2 группы – на 34,2 % (p = 0,01). Дети и их родители отмечали, что частота проявлений астмы сократилась в основном в ночное время суток.

Показатель дистресса, проявляющий себя как ощущение ребенком «внутренней» проблемы, связанной с диагнозом БА, в 1 группе детей снизился на 9,8 % (p > 0,05), а во 2 группе – на 12,6 % (p > 0,05).

В начале анкетирования дети испытывали дискомфорт от негативного воздействия окружающей среды и тяжести течения своего диагноза. После пройденного курса пациенты стали четко придерживаться рекомендаций врачей, легче выдерживали элиминационную диету, осуществляли самоконтроль приступов БА.

Реактивность детей, проявляющая себя как психологическая проблема, снизилась в 2 раза. Уже после третьего урока в «Астма-школе» отмечалось дружелюбное отношение к сверстникам, уменьшение агрессии и отсутствие явной тревоги и страха перед заболеванием БА.

Если в начале анкетирования было отмечено, что у 42 (84,6 %) детей с БА каждому ОРЗ сопутствовало возникновение бронхообструктивного синдрома и его затяжное течение, то по завершению образовательного курса зафиксировано, что у 39 (78,4 %) детей сократилось число приступов и уменьшилась тяжесть течения БА, а именно – приступов удушья и одышки.

Выводы.

1. Результаты проведения образовательной программы в «Астма-школе» показали, что слабая осведомленность родителей и их детей с бронхиальной астмой о своем заболевании, переоценка, а чаще недооценка тяжести ведет к неадекватному контролю над болезнью и утяжелению ее течения.

2. У детей с бронхиальной астмой в возрастных группах 8–12 лет и 13–16 лет после пройденного курса образовательной программы «Астма-школа» были выявлены признаки улучшения качества активной жизни, а также снижение показателей тяжести и дистресса. Параметр «Качество подростковой жизни» не представлял статистической значимости.

3. Пройденный курс в «Астма-школе» существенно повысил уровень базовых знаний и практических навыков родителей, которые осознанно подошли к оценке состояния своих детей, с большей ответственностью, но с меньшей тревожностью. Так, все посетившие занятия в «Астма-школе» обрели уверенность в себе, в завтрашнем дне, повысили самооценку, научились самостоятельно купировать явления бронхообструктивного синдрома и проводить адекватную профилактику, освоили

технику ингаляционной терапии, что помогло снизить частоту обострений и сократить количество госпитализаций, уменьшить тяжесть течения бронхиальной астмы у детей. Большое внимание пациентов теперь уделяется массажу, закаливанию, дыхательной гимнастике, основам правильного питания, гипоаллергенной диете, что обусловило важные условия для положительного влияния на течение бронхиальной астмы, а также для профилактики обострений и замедления патологического прогрессирования болезни.

4. Программа «Астма-школа» позволяет не только усовершенствовать показатели качества жизни и течения заболевания, но и снизить тяжесть и частоту приступов бронхиальной астмы, уменьшить риск развития бронхообструктивного синдрома при каждом ОРЗ, что является основной целью в лечении и профилактике бронхиальной астмы.

Список литературы

1. Антонова, Г. А. Планирование медицинской помощи, ориентированное на пациента / Г. А. Антонова, М. В. Пирогов // Экономика здравоохранения. – 2008. – № 12. – С. 18–25.
2. Баранов, А. А. Физиология роста и развития детей и подростков (теоретические и клинические вопросы) / А. А. Баранов, Л. А. Щеплягина. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 468 с.
3. Баранов, А. А. Аллергология и иммунология: клинические рекомендации для пациентов / А. А. Баранов, Р. М. Хаитова. – М. : Союз педиатров России, 2008. – 248 с.
4. Воробьев, П. А. ABC-, VEN- и частотный анализ фармакотерапии и медицинских услуг при бронхиальной астме средней тяжести / П. А. Воробьев, М. В. Авксентьева, М. С. Смирнова, Л. В. Максимова, // Проблемы стандартизации в здравоохранении. – 2006. – № 11. – С. 40–41.
5. Гапархоева, З. М. Современные представления о роли генетических предикторов при бронхиальной астме у детей // З. М. Гапархоева, Е. Н. Селиверстова, Т. Р. Стройкова, О. А. Башкина, Л. В. Демидова // Астраханский медицинский журнал. – 2015. – Т. 10, № 1. – С. 6–11.
6. Геппе, Н. А. Роль «Астма-школы» в комплексе лечебно-профилактических мероприятий у детей с бронхиальной астмой / Н. А. Геппе, И. В. Гребенева, А. В. Карпушкина // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2000. – Т. 45, № 5. – С. 29–34.
7. Давидовская, Е. И. Спирометрия сегодня : как использовать новые возможности и избежать старых ошибок / Е. И. Давидовская, И. А. Маничев, В. Г. Щербицкий // Медицинские знания. – 2008. – № 3. – С. 85–88.
8. Джумагазиев, А. А. Влияние бронхиальной астмы, аллергического ринита и атопического дерматита на качество жизни детей / А. А. Джумагазиев, Л. С. Намазова-Баранова, Д. А. Безрукова, О. А. Шелкова // Педиатрическая фармакология. – 2009. – Т. 6, № 2. – С. 40–42.
9. Мизерницкий, Ю. Л. Ключевые подходы к терапии бронхиальной астмы у детей на современном этапе // Педиатрия. Приложение к журналу Consilium medicum. – 2014. – № 4. – С. 25–27.
10. Нижевенко, М. В. Анализ амбулаторного наблюдения детей, больных бронхиальной астмой в Ростове-на-Дону / М. В. Нижевенко, Г. А. Иноземцева, Н. Ю. Швыдченко, А. А. Лебеденко // Пульмонология детского возраста: проблемы и решения / под ред. Ю. Л. Мизерницкого, А. Д. Царегорцева. – М. : Издательство МНИИ педиатрии и детской хирургии МЗ РФ, 2003. – С. 162.
11. Петров, В. И. Качество жизни при бронхиальной астме: методы оценки в педиатрической практике / В. И. Петров, И. В. Смоленов, С. С. Медведева, Н. А. Смирнов // Российский педиатрический журнал. – 1998. – № 4. – С. 16–21.
12. Ревякина, В. А. Аллергический ринит как фактор риска развития бронхиальной астмы у детей / В. А. Ревякина, О. Ф. Лукина, Н. И. Студеникина, Н. А. Арсентьева, Л. Л. Виленчик // Вопросы современной педиатрии – 2006. – Т. 5, № 3. – С. 68–72.
13. Чучалин, А. Г. Бронхиальная астма. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики бронхиальной астмы. Пересмотр 2006 г. / А. Г. Чучалин. – М. : Атмосфера, 2007. – 103 с.
14. Becker, A. Canadian Pediatric Asthma Consensus guidelines, 2003 (updated to December 2004). Introduction / A. Becker, D. Bérubé, Z. Chad, M. Dolovich, F. Ducharme, T. D'Urzo, P. Ernst, A. Ferguson, C. Gillespie, S. Kapur, T. Kovesi, B. Lyttle, B. Mazer, M. Montgomery, S. Pedersen, P. Pianosi, J. J. Reisman, M. Sears, E. Simons, S. Spier, R. Thivierge, W. Watson, B. Zimmerman // CMAJ. – 2005. – Vol. 173, № 6. – P. S12–S14.
15. Bateman, E. D. Can guideline defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study / E. D. Bateman, H. A. Boushey, J. Bousquet, W. W. Busse, T. J. Clark, R. A. Pauwels, S. E. Pedersen // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2004. – Vol. 170, № 8. – P. 836–844.
16. Clark, N. M. A model of self-regulation for control of chronic disease / N. M. Clark, M. Gong, N. Kaciroti // Health Educ. Behav. – 2001. – Vol. 28. – P. 769–782.
17. Edwards C. A. Wheezy bronchitis in childhood : a distinct clinical entity with lifelong significance? / Edwards C. A., Osman L. M., Godden D. J., Douglas J. G. // Chest. – 2003. – Vol. 124, № 1. – P. 18–24.
18. French, D. Childhood Asthma Questionnaires and the use of medications during acute exacerbations of asthma / D. French, J.Chang, H. Manfreda, L. Biu, H. Dahart// Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 1996. – Vol. 154, № 4. – P. 889–893.

19. Gauderman, W. J. Childhood asthma and exposure to traffic and nitrogen dioxide / W. J. Gauderman, E. Avol, F. Lurmann, N. Kuenzli, F. Gilliland, J. Peters, R. McConnell // *Epidemiology*. – 2005. – Vol. 16, № 6. – P. 737–743.
20. Harris, L. Asthma education for middle school students and staff / L. Harris // *J. Sch. Nurs.* – 2002. – Vol. 18, № 2. – P. 117–121.
21. Morgan W. J. Results of a home-based environmental intervention among urban children with asthma / W. J. Morgan, E. F. Crain, R. S. Gruchalla, G. T. O'Connor, M. Kattan, R. Evans 3rd, J. Stout, G. Malindzak, E. Smartt, M. Plaut, M. Walter, B. Vaughn, H. Mitchell // *N. Engl. J. Med.* – 2004. – Vol. 351, № 11. – P. 1068–1080.

References

1. Antonova G. A., Pirogov M. V. Planirovanie meditsinskoj pomoshchi, orientirovannoe na patsienta [Patient-oriented planning of medical care]. *Ekonomika zdravookhraneniya* [Health Care Economics], 2008, no. 12, pp. 18–25.
2. Baranov A. A., Shcheplyagina L. A. Fiziologiya rosta i razvitiya detey i podrostkov (teoreticheskie i klinicheskie voprosy) [Physiology of growth and development of children and adolescents (theoretical and clinical issues)]. Moscow, GEOTAR-Media, 2006, 468 p.
3. Baranov A. A., Khaitova P. M. Allergologiya i immunologiya: klinicheskie rekomendatsii dlya patsientov [Allergology and Immunology: Clinical recommendations for patients]. Moscow, Soyuz pediatrov Rossii [The Union of pediatricians of Russia], 2008, 248 p.
4. Vorob'ev P. A., Avksent'eva M. V., Smirnova M. S., Maksimova L. V. ABC-, VEN- i chastotnyy analiz farmakoterapii i meditsinskikh uslug pri bronkhial'noy astme sredney tyazhesti [ABC-, VEN- and frequency analysis of pharmacotherapy and medical services in bronchial asthma of moderate severity]. *Problemy standartizatsii v zdravookhraneni* [Health care standardization problems], 2006, no. 11, pp. 40–41.
5. Gaparkhoeva Z. M., Seliverstova E. N., Stroykova T. R., Bashkina O. A., Demidova L. V. Sovremennye predstavleniya o roli geneticheskikh prediktorov pri bronkhial'noy astme u detey [Modern ideas about the role of genetic predictors of bronchial asthma in children]. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal* [Astrakhan Medical Journal], 2015, vol. 10, no. 1, pp. 6–11.
6. Geppe N. A., Grebeneva I. V., Karpushkina A. V. Rol' "Astma-shkoly" v komplekse lechenno-profilakticheskikh meropriyatiy u detey s bronkhial'noy astmoy [The role of "Asthma-school" in the complex therapeutic and preventive measures in children with asthma]. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii* [Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics], 2000, vol. 45, no. 5, pp. 29–34.
7. Davidovskaya E. I., Manichev I. A., Shcherbitskiy V. G. Spirometriya segodnya : kak ispol'zovat' novye vozmozhnosti i izbezhat' starykh oshibok [Spirometry today: how to use new opportunities and avoid old errors] *Meditsinskie znaniya* [Medical knowledge], 2008, no. 3, pp. 85–88.
8. Dzhumagaziev A. A., Namazova-Baranova L. S., Bezrukova D. A., Shelkova O. A. Vliyanie bronkhial'noy astmy, allergicheskogo rinita i atopicheskogo dermatita na kachestvo zhizni detey [Influence of the bronchial asthma, allergic rhinitis and atopic dermatitis on the quality of the children's life]. *Pediatricheskaya farmakologiya* [Pediatric pharmacology], 2009, vol. 6, no. 2, pp. 40–42.
9. Mizernitskiy Yu. L. Klyuchevye podkhody k terapii bronkhial'noy astmy u detey na sovremennom etape [Key approaches to the treatment of bronchial asthma in children at the present stage]. *Pediatriya. Prilozhenie k zhurnalu Consilium medicum* [Pediatrics. Appendix to the magazine Consilium medicum], 2014, no. 4, pp. 25–27.
10. Nizhevenko, M. V., Inozemtseva G. A., Shvydchenko N. Yu., Lebedenko A. A. Analiz ambulatornogo nablyudeniya detey, bol'nykh bronkhial'noy astmoy v Rostove-na-Donu [Analysis of an outpatient monitoring of children with bronchial asthma in Rostov-on-Don]. *Pul'monologiya detskogo vozrasta: problemy i resheniya* [Pulmonology of childhood: problems and solutions] edited by Yu. L. Mizernitskiy, A. D. Tsaregortsev. Izdatel'stvo MNII pediatrii i detskoy khirurgii MZ RF [MRI of Pediatrics and Pediatric Surgery Publishing], 2003, p. 162.
11. Petrov V. I., Smolenov I. V., Medvedeva S. S., Smirnov N. A. Kachestvo zhizni pri bronkhial'noy astme: metody otsenki v pediatricheskoy praktike [Quality of life in bronchial asthma: methods of assessment in pediatric practice]. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal* [Russian Journal of Pediatrics], 1998, no. 4, pp. 16–21.
12. Revyakina V. A., Lukina O. F., Studenikina N. I., Arsent'eva N. A., Vilenchik L. L. Allergicheskij rinit kak faktor riska razvitiya bronkhial'noy astmy u detey [Allergic rhinitis as a risk factor of the development of bronchial asthma in children]. *Voprosy sovremennoy pediatrii* [Current Pediatrics], 2006, vol. 5, no. 3, pp. 68–72.
13. Chuchalin A. G. Bronkhial'naya astma. Global'naya strategiya diagnostiki, lecheniya i profilaktiki bronkhial'noy astmy. Peresmotr 2006 g. [Bronchial asthma. Global strategy for the diagnosis, treatment and prevention of bronchial asthma. 2006 Revision]. Moscow, Atmosfera [Atmosphere], 2007, 103 p.
14. Becker A., Bérubé D., Chad Z., Dolovich M., Ducharme F., D'Urzo T., Ernst P., Ferguson A., Gillespie C., Kapur S., Kovesi T., Lyttle B., Mazer B., Montgomery M., Pedersen S., Pianosi P., Reisman J. J., Sears M., Simons E., Spier S., Thivierge R., Watson W., Zimmerman B. Canadian Pediatric Asthma Consensus guidelines, 2003 (updated to December 2004). Introduction. *CMAJ*, 2005, vol. 173, no. 6, pp. S12–S14.
15. Bateman E. D., Boushey H. A., Bousquet J., Busse W. W., Clark T. J., Pauwels R. A., Pedersen S. E. Can guideline defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. *Am J. Respir. Crit. Care Med.*, 2004, vol. 170, no. 8, pp. 836–844.

16. Clark N. M., Gong M., Kaciroti N. A model of self-regulation for control of chronic disease. *Health Educ. Behav.*, 2001, vol. 28, pp. 769–782.
17. Edwards C. A., Osman L. M., Godden D. J., Douglas J. G. Wheezy bronchitis in childhood: a distinct clinical entity with lifelong significance? *Chest.*, 2003, vol. 124, no. 1, pp. 18–24.
18. French D., Chang J., Manfreda H., Biu L., Dahart H. Childhood Asthma Questionnaires and the use of medications during acute exacerbations of asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1996, vol. 154, no. 4, pp. 889–893.
19. Gauderman W. J., Avol E., Lurmann F., Kuenzli N., Gilliland F., Peters J., McConnell R. Childhood asthma and exposure to traffic and nitrogen dioxide. *Epidemiology*, 2005, vol. 16, no. 6, pp. 737–743.
20. Harris, L. Asthma education for middle school students and staff. *J. Sch. Nurs.*, 2002, vol. 18, no. 2, pp. 117–121.
21. Morgan W. J., Crain E. F., Gruchalla R. S., O'Connor G. T., Kattan M., Evans R. 3rd, Stout J., Malindzak G., Smartt E., Plaut M., Walter M., Vaughn B., Mitchell H. Results of a home-based environmental intervention among urban children with asthma. *N. Engl. J. Med.*, 2004, vol. 351, no. 11, pp. 1068–1080.

УДК 616.36-089:576:895.121.56

14.01.00 – Клиническая медицина

© Г.Д. Одишелашвили, Д.В. Пахнов, Л.Г. Одишелашвили, 2015

ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ НОВОГО СПОСОБА ОБЛИТЕРАЦИИ ОСТАТОЧНЫХ ПОЛОСТЕЙ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ ПО ПОВОДУ ЭХИНОКОККОЗА ПЕЧЕНИ

Одишелашвили Гиви Доментиевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной хирургии, ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-927-586-06-76, e-mail: Givi64@mail.ru.

Пахнов Дмитрий Владимирович, ассистент кафедры госпитальной хирургии, ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-927-660-27-82, e-mail: pahnov1@mail.ru.

Одишелашвили Лиана Гивиевна, студентка, ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-927-586-06-76, e-mail: Givi64@mail.ru.

Эхинококкоз – эндемическое, являющееся одним из самых распространенных паразитарных заболеваний человека, характеризующееся длительным хроническим течением с преимущественной локализацией паразита в печени (50–95 % случаев). Основным видом лечения этой патологии является хирургическое вмешательство. Вопрос ликвидации остаточной полости во время и после операции остается открытым. Сегодня существуют различные методы, направленные на устранение остаточных полостей, наибольшим успехом пользуются методы консервативного лечения. Поиски лекарственного средства для облитерации остаточной полости после открытой эхинококкэктомии и марсупиализации продолжаются, для этих целей предложено использование 10 % раствора повидон-йода (бетадина).

Ключевые слова: эхинококкоз, печень, эхинококкэктомия, повидон-йод, лечение, паразит, облитерация, полость.

JUSTIFICATION OF THE USE OF A NEW METHOD OF OBLITERATION OF THE RESIDUAL CAVITY AFTER SURGERY FOR HEPATIC ECHINOCOCCOSIS

Odishelashvili Givi D., Dr. Sci. (Med.), Professor of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel: 8-927-586-06-76, e-mail: Givi64@mail.ru.

Pakhnov Dmitry V., Assistant, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel: 8-927-660-27-82, e-mail: pahnov1@mail.ru.

Odishelashvili Liana G., student, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel: 8-927-586-06-76, e-mail: Givi64@mail.ru.

Echinococcosis is an endemic disease, which is one of the most common parasitic diseases of humans, characterized by a long chronic course with predominant localization of the parasite in the liver (50–95 % of cases). The main

type of treatment is surgery. The problem of eliminating the residual cavity during and after surgery remains unsolved. Currently, there are various methods to eliminate residual cavities. Conservative treatment methods are the greatest success. The medicinal product for obliteration of the residual cavity after open echinococcectomy and marsupialization is still being searched for. For this purpose the authors suggest using a 10 % povidone-iodine (betadine) solution.

Key words: *echinococcosis, liver, echinococcectomy, povidone iodine, treatment, parasite, obliteration cavity.*

Введение. Проблема хирургического вмешательства при эхинококкозе печени интересовала хирургов со времен Гиппократов [7, 8], оно и сегодня является основным видом лечения этого заболевания [21, 26].

Радикальность хирургического лечения очень зависит от полноты ликвидации остаточной полости [29]. Одним из основных способов хирургического лечения эхинококкоза является марсупиализация эхинококковой кисты. Тем не менее при проведении анализа отечественной и зарубежной литературы складывается мнение об отсутствии единого взгляда на вопросы диагностики, показаний и противопоказаний к хирургическому лечению, его объему и выбору способа оперативного вмешательства [9, 12, 15].

Марсупиализация с момента ее разработки и до настоящих дней в различных модификациях является самой малотравматичной операцией, протекающей с низкой кровопотерей как во время хирургического вмешательства, так и после него. Данную операцию можно производить и лапароскопически с применением современной диагностической техники, что в большинстве случаев не требует гемотрансфузии и переливания кровезаменителей.

Вследствие того, что полость кисты может иметь большие размеры и крайне долго заживает с тампонирующим, что может приводить к формированию свища, в настоящее время марсупиализация как вариант операции используется значительно реже. Ее выполняют лишь тогда, когда киста (поджелудочной железы или всей правой доли печени) по своему расположению предполагает большие трудности и опасности развития интраоперационных осложнений во время удаления или при отсутствии возможности ее удаления в связи со спаянностью с соседними органами. Данный оперативный подход в настоящее время не имеет широкого применения среди хирургов, что обусловлено рядом его недостатков:

- медленная облитерация остаточной полости;
- вероятность развития кровотечения как в раннем послеоперационном периоде, так и в отдаленном;
- формирование желчных свищей;
- образование затеков патологической жидкости с возможным абсцедированием;
- образование в отдаленном послеоперационном периоде вторичных кист;
- рецидив заболевания;
- вероятность развития послеоперационной грыжи в месте подшивания фиброзной капсулы к передней брюшной стенке;
- длительное нахождение больного в стационаре;
- нетрудоспособность на длительный срок и возможная инвалидизация.

Сегодня предложены различные методы, способствующие ликвидации остаточных полостей: от консервативных до хирургических. Наибольшей популярностью пользуются методы консервативного лечения остаточных полостей. Несмотря на такое разнообразие, ни один из предложенных методов не удовлетворяет ожидания хирургов.

Не снижается и частота инфекционных раневых осложнений в хирургии, несмотря на применение новых, современных методов лечения и профилактики. При развитии послеоперационных гнойных осложнений успех хорошо выполненной сложной хирургической операции сводится на «нет». Увеличение количества случаев генерализации инфекции, токсических и аллергических реакций не только усложняет лечение, но и приводит к увеличению койко-дней в стационаре и повышению стоимости лечения больного [4]. Поэтому верный выбор антисептического средства важен как для эффективного лечения гнойных заболеваний и их осложнений, так и в плане фармакоэкономического аспекта.

Эхинококкоз является тяжелым эндемичным [24] паразитарным заболеванием [30] с преимущественной локализацией паразита в печени (50–95 % случаев) [1, 3, 22, 23, 27]. Его хирургическое лечение традиционными методами в высокой степени частоты сопровождается развитием инфекционно-воспалительного осложнения (27 % наблюдений) [5]. Одной из вероятных причин возможного

развития гнойно-септического осложнения хирургического лечения эхинококкоза является недостаточная эффективность антибактериальных препаратов на фоне увеличивающейся антибиотикорезистентной микрофлоры. Следовательно, возникает необходимость поиска нового более эффективного и патогенетически обоснованного метода комплексного воздействия на возбудителей хирургической инфекции в остаточной полости после открытой эхинококкэктомии.

В настоящее время имеется большое количество антисептических препаратов. Тем не менее результаты исследований показывают, что некоторые штаммы микроорганизмов, в особенности госпитальные, становятся более устойчивыми ко многим антисептикам (раствор водного хлоргексидина, раствор калия перманганата, фурацилин и др.). В связи с этим ведется активный поиск новых препаратов, предупреждающих распространение внутрибольничной инфекции.

В мировой литературе существуют варианты различных способов антисептической обработки остаточных полостей после эхинококкэктомии из печени. При обобщении их можно классифицировать следующим образом: химические, физические и биологические факторы борьбы с инфекционными осложнениями. Это использование 96 % раствора этанола; 2 % раствора формалина; 30 % раствора натрия тиосульфата; 5 % раствора йода; 0,05 % хлоргексидина; 1 % раствора диоксида; 0,1 % фурагина; ультразвуковая кавитация; лазерное облучение; термическая обработка паром; криодеструкция, использование углекислого лазера [17].

С целью профилактики гнойно-септических осложнений хирургического лечения эхинококкоза печени применяли плазменные технологии – плазменную обработку фиброзной капсулы, когда одновременно с высокотемпературной плазмой в среде инертного газа продуцируется мощное ультрафиолетовое излучение, из кислорода в воздухе в зоне воздействия образуется озон, и сочетание этих факторов оказывает выраженное антисептическое воздействие [2].

Предложено также использование местно «губки антисептической с гентамицином» – препарата, изготовленного на основе желатиновой субстанции [13]. Существуют также различные биологические факторы воздействия [10]. Наиболее традиционными и широко используемыми средствами профилактики и борьбы с инфекционно-воспалительными осложнениями хирургического лечения эхинококкоза печени остается применение 2 % раствора фурацилина с 0,05 % раствором хлоргексидина, 1 % раствором диоксида и протеолитических ферментов (трипсин, химотрипсин и т.д.). С целью антисептической обработки при гнойно-септических осложнениях со стороны остаточной полости печени зачастую применяют химические средства: 2 % раствор фурацилина и 1 % раствор диоксида.

В большинстве случаев необходимость в антисептической обработке фиброзной капсулы возникает, когда имеет место осложнение со стороны паразитарной кисты – ее нагноение, то есть в третью фазу жизнедеятельности паразита, или при наличии поздних осложнений хирургического лечения эхинококкоза печени – при нагноении остаточной полости. Известно, что именно в третьей фазе жизнедеятельности гельминта и при нагноении остаточной полости развиваются наиболее выраженные изменения в перикистозной зоне, наблюдается перипортальный хронический гепатит с фибротизацией междольковой стромы с обратимыми изменениями мелкоочагового характера.

Всемирной организацией здравоохранения рекомендован альбендазол, применяемый как самостоятельный метод консервативного лечения [17, 18, 20, 28]. Однако, по данным некоторых авторов [19, 25], в 10–20 % наблюдений альбендазол оказывает угнетающее влияние на форменные элементы крови и гепатотоксическое действие, проявляющееся резким повышением уровня трансаминаз в крови.

Таким образом, применяемые в настоящее время препараты для химиотерапии эхинококкоза, а также для профилактики послеоперационных осложнений после эхинококкэктомии наряду с высокой эффективностью обладают токсическим действием как на паренхиму печени, так и на многие другие системы организма. Вышесказанное подчеркивает актуальность поиска лекарственных средств для облитерации остаточной полости после эхинококкэктомии и марсупиалтизации.

В качестве перспективного средства для оптимизации постхирургического лечения эхинококкоза представляется интересным повидон-йод (бетадин, ЗАО «Фармацевтический завод ЭГИС», Венгрия) для облитерации остаточных полостей после эхинококкэктомии и марсупиализации.

Повидон йод является антисептическим и дезинфицирующим препаратом, антимикробное действие которого основано на повреждении йодом клеточной стенки патогенных микроорганизмов за счет окисления аминокислоты бактериальных белков, содержащих SH- и OH-группы. В основном это бактериальные ферменты и трансмембранные белки. При окислении изменяется их четвертичная структура, они теряют каталитическую и энзимную активность. Соединение йода с поливинилпирролидоном – синтетический полимер, не обладающий токсичными и антигенными свойствами, который способен обратимо присоединять другие вещества, такие как лекарственные

токсины, препараты, гормоны [3]. В комплексе с поливинилпирролидоном йод теряет свойство вызывать жжение тканей при нанесении, но сохраняет высокую бактерицидную активность, что позволило расширить область его применения как антисептического средства. Благодаря полимерной молекуле йод проникает глубоко в рану, в воспаленные ткани и под струп. Бетадин оказывает широкий спектр антимикробного действия, проявляя высокую активность в отношении грамотрицательных (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Proteus spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella typhi*, *Shigella spp.*) и грамположительных (*Bacillus subtilis*, *Clostridium perfringens*, *Clostridium tetani*, *Propionibacterium acnes*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*) микроорганизмов, грибов (*Aspergillus niger*, *Candida albicans*, *Microsporium audouinii*, *Nocardia spp.*, *Penicillium spp.*, *Triphophyton spp.*), а также спорообразующей флоры, простейших, трепонем, некоторых вирусов [5, 6, 14]. Особенно важным является тот факт, что, несмотря на длительный период применения препарата повидон-йод в хирургической практике, наиболее часто встречающиеся возбудители инфекций не приобрели к этому препарату устойчивость [5, 11, 31].

Цель: разработать способ лечения, направленный на устранение остаточной полости после открытой эхинококкэктомии из печени. Улучшить результаты лечения гидатидного эхинококкоза печени.

Материалы и методы исследования. Проведение данного клинического исследования одобрено Региональным независимым этическим комитетом (заседание РНЭК от 19.04.2015 г., протокол № 3). Поправок к исходному протоколу РНЭК не было. Критериями включения в группы стали: больные, страдающие эхинококкозом печени, оперированные методом открытой эхинококкэктомии или марсупиализации. Критериями исключения из исследования явились: индивидуальная непереносимость лекарственных препаратов для облитерации остаточной полости, эхинококковые кисты малых размеров, периферически расположенные с возможным их резекционным удалением.

При выполнении данного исследования в условиях хирургических отделений ГБУЗ АО «Александро-Мариинская областная клиническая больница», Клиническая больница № 2 ФГБУЗ «Южный окружной медицинский центр Федерального медико-биологического агентства России», БУ РК «Республиканская больница им. П.П. Жемчуева» в период с 2005 по 2015 гг. было прооперировано 127 человек, страдающих эхинококкозом печени. При хирургических вмешательствах производили: цистэктомию – 8 (6,5 %) пациентам, закрытую эхинококкэктомию – 35 (28,4 %) больным, открытую эхинококкэктомию – 37 (26,8 %) пациентам, резекцию пораженной части печени – 4 (3,2 %) больным, правостороннюю гемигепатэктомию – 1 (0,8 %) человеку, резекцию левой доли печени – 2 (1,6 %) пациентам, марсупиализацию – 30 (24,3 %) больным. Лапароскопически-ассистированным способом оперированы 10 (8,1 %) человек.

Показанием к дренирующим операциям как открытым, так и к лапароскопическим стали осложненные большие и гигантские эхинококковые кисты, внутривнутрипеченочно расположенные солитарные эхинококковые кисты, кисты неправильной формы, невозможность устранения остаточной полости во время операции ввиду технических трудностей и опасности повреждения важных анатомических структур печени.

Открытая эхинококкэктомия была выполнена 27 больным (контрольная группа) с локализацией паразита в правой доле печени. В данной группе в послеоперационном периоде с первых суток для облитерации остаточной полости вводили в остаточную полость раствор фурацилина и 1 % раствор диоксида. Динамику лечения отслеживали с применением ультразвукового исследования. Разработанный метод ликвидации остаточной полости был применен у 25 пациентов (основная группа). У 15 больных эта методика была использована при открытой эхинококкэктомии, а у 10 оперированных – лапароскопически-ассистированным способом. Дренирование остаточной полости выполняли полихлорвиниловой трубкой 24–27 Fg с боковыми отверстиями. В послеоперационном периоде ежедневно (дважды в день) промывали полость кисты водным раствором хлоргексидина 0,05 %, а затем препаратом повидон-йод 10 %. Далее дренажная трубка пережималась на 3–5 мин, процедуру повторяли до полной ликвидации полости кисты. Дренажную трубку удаляли после полного устранения остаточной полости в среднем через 10–14 дней после операции. Контроль за процессом облитерации производили с использованием ультразвукового исследования и компьютерной томографии [16].

Для определения степени воздействия препаратов, вводимых в остаточную полость, на печеночную ткань в процессе исследования как в основной, так и в контрольной группе изучали уровни аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) с использованием биохимического анализатора Beckman Coulter AU 680 (Beckman Coulter Mishima K.K., Japan).

При обработке данных использовали программы для электронной таблицы Microsoft Excel для Windows XP, а также пакет статистических программ Statistica 6.0 (StatSoft, Inc., USA). Статистиче-

скую обработку результатов распределения показателей АЛТ, АСТ в основной и контрольной группах осуществляли путем определения среднеарифметических величин (М) и ошибок ($\pm m$) методом вариационной статистики по Е.А. Ойвину. С целью определения достоверности результатов исследования применяли непараметрический критерий Манна-Уитни.

Результаты исследования и их обсуждение. Сравнение результатов лечения больных с применением непараметрического критерия Манна-Уитни показало, что в основной группе пациентов облитерация полостей статистически достоверно происходит в более короткие сроки, чем в контрольной ($p < 0,001$). При построении графика медианного теста для основной и контрольных групп выяснилось, что в основной группе облитерация остаточной полости наступает в более короткие сроки, чем в контрольной группе (рис. 1). Показатели выражены в виде медианы (Me) с размахом 25–75 перцентиль.

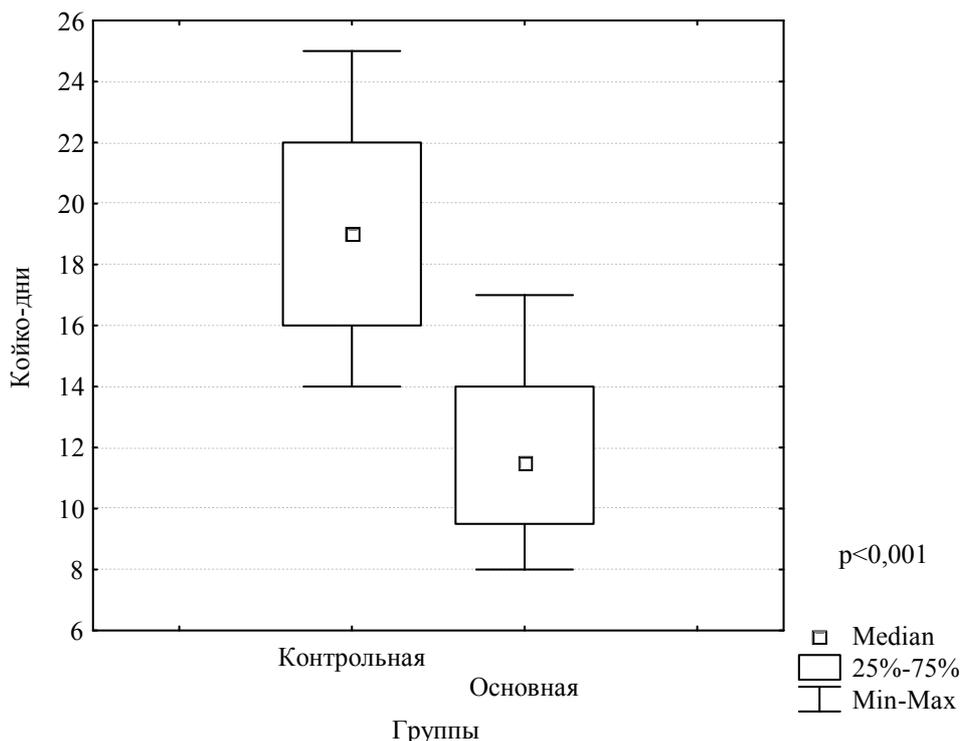


Рис. 1. Количество дней облитерации остаточной полости кисты

На рисунке 2 показано, что при проведении исследования в контрольной группе уровни АЛТ и АСТ составляли $38,4 \pm 1,6$ МЕ/л и $40,3 \pm 1,9$ МЕ/л, соответственно, имея максимальное значение в первые сутки после операции и приближались к нормальным значениям лишь после прекращения воздействия на остаточную полость. Нормализация показателей в основной группе наступает следующим образом: АСТ – на 5 сутки, а АЛТ – на 6 сутки после операции, в среднем они имеют значения $27,5 \pm 2,33$ МЕ/л и $27,5 \pm 2,4$ МЕ/л, соответственно, при норме АЛТ – 0–34 МЕ/л, АСТ – 0–31 МЕ/л.

Проведенные исследования показали, что полная облитерация остаточных полостей после применения разработанного способа наступает от 10 до 14 суток после операции. Облитерация остаточной полости в контрольной группе пациентов происходила к 22–25 дням лечения.

В связи с этим при применении предлагаемого способа достигается: увеличение надежности обработки полости кисты после марсупиализации и открытой эхинококкэктомии из печени, а также наиболее быстрая облитерация полости кисты соединительной тканью. В основной группе в 100 % случаев не наблюдалось развития послеоперационных осложнений, кровотечения и желчеистечения как в раннем, так и в позднем послеоперационных периодах, затеков патологического экссудата в кистозной полости и возможного ее нагноения.

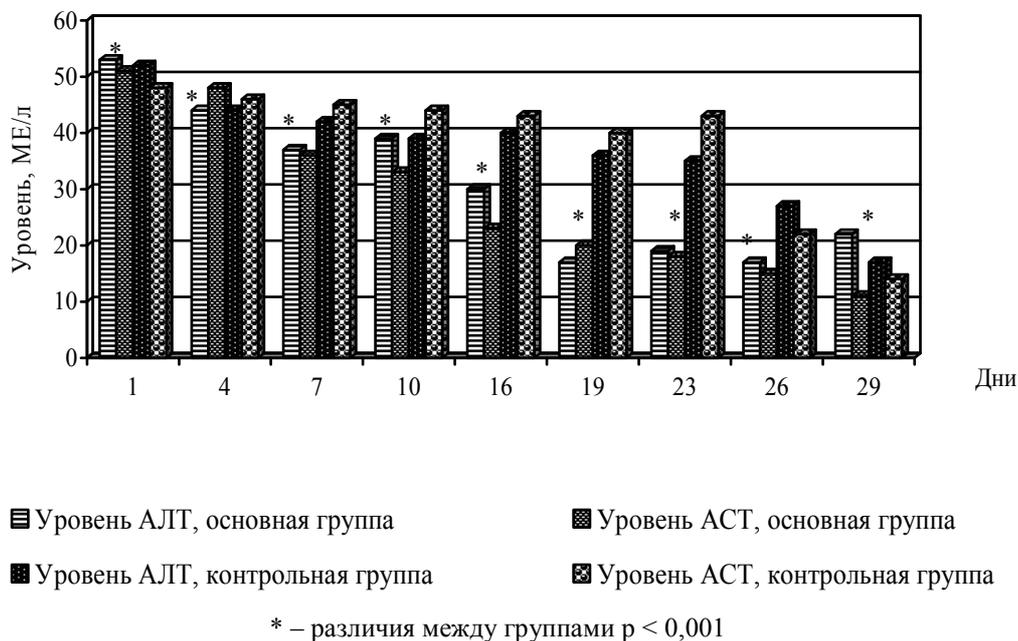


Рис. 2. Динамика изменений показателей аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспаратаминотрансферазы (АСТ)

При анализе отдаленных результатов (через 1 год) у 92 % больных не наблюдалось: развития вторичных кист в зоне ранее перенесенной операции, формирования наружных свищей, рецидивов заболевания, формирования послеоперационной грыжи в месте фиксирования фиброзной капсулы к передней брюшной стенке. Снижение послеоперационного койко-дня в основной группе составило в среднем 12, что способствовало снижению периода нетрудоспособности.

Заключение. Имеющиеся клинические данные по использованию лекарственных препаратов для обработки остаточной полости после эхинококкэктомии и марсупиализации явились исходным моментом для дальнейшей разработки новых способов, направленных на ликвидацию остаточной полости после операций по поводу эхинококкоза печени с применением повидон-йода.

Список литературы

1. Агаев, Р. М. Хирургическое лечение эхинококкоза печени и его осложнений / Р. М. Агаев // Хирургия. – 2001. – № 2. – С. 32–35.
2. Айдемиров, А. П. Эхинококкэктомия из печени с применением плазменных технологий / А. П. Айдемиров // Хирургия. – 2000. – № 8. – С. 43–46.
3. Альперович, Б. И. Хирургия печени / Б. И. Альперович. – М. : Изд-во Томского гос. ун-та, 1983. – 349 с.
4. Белозер, А. А. Инфекционный контроль за внутрибольничными инфекциями в стационаре скорой медицинской помощи / А. А. Белозер, О. А. Смирнов, В. А. Петкова // Современные проблемы эпидемиологии, диагностики и профилактики внутрибольничных инфекций : мат-лы III Российской научно-практической конференции (г. Санкт-Петербург, 18–19 сентября 2003 г.). – СПб. : издательство М-СПб, 2003. – С. 75–77.
5. Блатун, Л. А. Современные антисептические препараты для профилактики и лечения инфекционных осложнений в амбулаторной хирургии / Л. А. Блатун // Справочник поликлинического врача. – 2005. – № 3. – С. 64–66.
6. Булынин, В. И. Лечение ран / В. И. Булынин, А. А. Глухов, И. П. Мошуров. – Воронеж : Изд-во Воронежского гос. ун-та, 1998. – 248 с.
7. Вахидов, А. В. Диагностика и лечение эхинококкоза печени, осложненного цистобилиарным свищом / А. В. Вахидов, Ф. А. Ильхамов, Л. П. Струцкий, Т. С. Азатьян // Хирургия. – 1998. – № 5. – С. 15–17.
8. Ветшев, П. С. Эхинококкоз : современное состояние проблемы / П. С. Ветшев, Г. Х. Мусаев, С. В. Бруслик // Украинский журнал хирургии. – 2013. – № 3 (22). – С. 196–201.

9. Гальперин, Э. И. Руководство по хирургии желчных путей / Э. И. Гальперин, П. С. Ветшаев. – М. : Видар, 2009. – 568 с.
10. Гостищев, В. К. Биологический подход к хирургическому лечению эхинококкоза печени / В. К. Гостищев, А. В. Стрелева, Н. В. Чебышев // *Анналы хирургии*. – 1998. – № 6. – С. 45–50.
11. Даценко, Б. М. Теория и практика местного лечения гнойных ран / Б. М. Даценко. – Киев : Здоров'я, 1995. – 384 с.
12. Журавлев, В. А. Показания к радикальным операциям у больных с очаговыми поражениями печени / В. А. Журавлев, В. М. Русинов // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2010. – Т. 15, № 4. – С. 82–89.
13. Зубарев, П. Н. Новые методы хирургического лечения эхинококковых кист печени / П. Н. Зубарев, С. А. Иванов, И. Г. Игнатович // *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. – 2001. – № 6. – С. 28–33.
14. Назаренко, Г. И. Рана. Повязка. Большой / Г. И. Назаренко, И. Ю. Сугурова, С. П. Глянцев. – М. : Медицина, 2002. – 369 с.
15. Нартайлаков, М. А. Хирургия печени и желчных путей / М. А. Нартайлаков. – Ростов-н/Д. : Феникс, 2007. – 400 с.
16. Одишелашвили, Г. Д. Пат. 2551189 Рос. Федерация, МПК А61М31/00; А61В17/00; А61К31/155; А61К33/18; А61Р31/02. Способ обработки остаточной полости после марсупиализации и открытой эхинококкэктомии / Г. Д. Одишелашвили, Д. В. Пахнов, Л. Г. Одишелашвили; заявитель и патентообладатель ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России. – 2014106576/14; заявл. 20.02.2014; опубл. 20.05.2015. Бюл. № 14.
17. Ордабеков, С. О. Хирургическое лечение эхинококковой кисты с использованием высокоэнергетического углекислого лазера / С. О. Ордабеков // *Хирургия*. – 1991. – № 11. – С. 35–37.
18. Пулатов, А. Т. Эхинококкоз в детском возрасте / А. Т. Пулатов. – М. : Медицина, 2004. – 224 с.
19. Шевченко, Ю. Л. Химиотерапия эхинококкоза / Ю. Л. Шевченко, С. С. Харнас, Г. Х. Мусаев // *Анналы хирургии*. – 2005. – № 2. – С. 15–20.
20. Chai, J. Observations on clinical efficacy of albendazole emulsion in 264 cases of hepatic cystic echinococcosis / J. Chai, Menghebat, J. Wei, S. Deyu, L. Bin, S. Jincuo, F. Chen, L. Xiong, M. Yiding, W. Xiuling, Dolikun, Guliber, W. Yanchun, G. Fanghua, X. Shuhua // *Parasitology International*. – 2004. – Vol. 53, № 1. – P. 3–10.
21. Cirenei, A. Evolution of surgery for liver hydatidosis from 1950 to today : analysis of a personal experience / F. Cirenei, I. Bertoldi // *World J. Surgery*. – 2001. – Vol. 25, № 1. – P. 87–92.
22. Golzari, S. E. Pericyst : The outermost lauer of hydatid cyst / S. E. Golzari, M. Sokouti // *World. J. Gastroenterology*. – 2014. – Vol. 20, № 5. – P. 1377–1378.
23. Holody-Zareba, J. Assessment of the accuracy of preoperative imaging methods in the diagnosis of hepatic single-chamber echinococcosis / J. Holody-Zareba, K. P. Zareba, B. Kedra // *Polski przeglad chirurgiczny*. – 2013. – Vol. 85, № 12. – P. 693–698.
24. Muftuoglu, M. A. The role of omentoplasty in the surgical management of remnant cavity in hepatic hydatid cyst / M. A. Muftuoglu, N. Koksai, U. Topaloglu // *HPB (Oxford) (International Hepato Pancreato Biliary Association)*. – 2005. – Vol. 7, № 3. – P. 231–234.
25. Rose, F. Treatment of echinococcus granulosus hydatid disease with albendazole / F. Rose, L. Teggi // *Ann. Trop. Mod. Parasitol.* – 1990. – Vol. 84. – P. 831–836.
26. Safioleas, M. Surgical treatment of human echinococcosis / M. Safioleas, E. P. Misiakos, J. Kakisis, C. Manti, A. Papachristodoulou, P. Lambrou, K. K. Tsinari, G. Skalkeas // *Int. Surgery*. – 2000. – Vol. 85, № 4. – P. 358–365.
27. Sokouti, M. Recurrence following pulmonary hydatid disease surgery / M. Sokouti, S. E. Golzari, S. Kayhan, B. Sabermarouf // *World J. Surgery*. – 2014. – № 1. – P. 266.
28. Stankovic, N. Liver hydatid disease morphological changes of protoscoleces after albendazole therapy / N. Stankovic, M. Ignjatovic, D. Nozic, Z. Hajduković // *Vojnosanit. Pregl.* – 2005. – Vol. 62, № 3. – С. 175–179.
29. Topcu, S. Surgical treatment of pulmonary hydatid cysts in children / S. Topcu, I. C. Kurul, I. Tastepe, D. Bozkurt, E. Gulhan, G. Cetin // *J. Thorac. Cardiovascular. Surgery*. – 2000. – Vol. 120, № 6. – P. 1097–1101.
30. Umhang, G. Using the genetics of *Echinococcus multilocularis* to trace the history of expansion from an endemic area / G. Umhang, J. Knapp, V. Hormaz, F. Raoul, F. Boue // *Infection, genetics and evolution : journal of molecular epidemiology and evolutionary genetics in infectious diseases*. – 2014. – Vol. 22. – P. 142–149.
31. Zamora, J. L. Povidone-iodine and wound infection / J. L. Zamora // *Surgery*. – 1984. – № 95. – P. 121–122.

References

1. Agaev R. M. Khirurgicheskoe lechenie ekhinokokkoza pecheni i ego oslozhneniy [Surgical treatment of echinococcosis of a liver and its complications]. *Khirurgiya [Surgery]*, 2001, no. 2, pp. 32–35.
2. Aydemirov A. P. Ekhnokokkektomiya iz pecheni s primeneniem plazmennyykh tekhnologiy [Echinococsectomy from the liver using plasma technologies] *Khirurgiya [Surgery]*, 2000, no. 8, pp.43–46.
3. Al'perovich B. I. *Khirurgiya pecheni [Liver surgery]*. Tomsk, publishing house of Tomsk State University, 1983, 349 p.

4. Belozer A. A., Smirnov O. A., Petkova V. A. Infektsionnyy kontrol' za vnutribol'nichnymi infektsiyami v stacionare skoroy meditsinskoy pomoshchi [An infectious control of nosocomial infections in the hospital of emergency medical services]. *Materialy III Rossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii Sovremennyye problemy epidemiologii, diagnostiki i profilaktiki vnutribol'nichnykh infektsiy* [Proceedings of the 3rd Russian scientific-practical conference. Modern problems of epidemiology, diagnosis and prevention of nosocomial infections]. Saint Petersburg, 2003, pp. 75–77.
5. Blatun L. A. Sovremennyye antisepticheskie preparaty dlya profilaktiki i lecheniya infektsionnykh oslozhneniy v ambulatornoy khirurgii [Modern antiseptic preparations for the prevention and treatment of infectious complications in outpatient surgery] *Spravochnik poliklinicheskogo vracha* [Handbook of an outpatient physician], 2005, no. 3, pp. 64–66.
6. Bulynin V. I., Glukhov A. A., Moshurov I. P. Lechenie ran [Treatment of wounds]. Voronezh, publishing office of the Voronezh State University, 1998, 248 p.
7. Vakhidov A. V., Il'khamov F. A., Strusskiy L. P., Azat'yan T. S. Diagnostika i lechenie ekhinokokkoza pecheni, oslozhnennogo tsistobiliarnym svishchom [Diagnostics and treatment of echinococcosis of a liver complicated with cystobiliary fistula]. *Khirurgiya* [Surgery], 1998, no. 5, pp. 15–17.
8. Vetshev P. S., Musaev G. Kh., Bruslik S. V. Ekhnokokkoz: sovremennoe sostoyanie problemy [Echinococcosis: current state of the problem]. *Ukrainskiy zhurnal khirurgii* [The Ukrainian Journal of Surgery], 2013, no. 3 (22), pp. 196–201.
9. Gal'perin E. I., Vetshaev P. S. Rukovodstvo po khirurgii zhelchnykh [Guidelines for surgery of the biliary tract]. Moscow, Vidar, 2009, 568 p.
10. Gostishchev V. K., Strelyaeva A. V., Chebyshev N. V. Biologicheskyy podkhod k khirurgicheskomu lecheniyu ekhnokokkoza pecheni [Biological approach to surgical treatment of hepatic echinococcosis]. *Annaly khirurgii* [Annals of surgery], 1998, no. 6, pp. 45–50.
11. Datsenko B. M. Teoriya i praktika mestnogo lecheniya gnoynykh ran [Theory and practice of local treatment of purulent wounds]. Kiev, Zdorov'ya [Health], 1995, 384 p.
12. Zhuravlev V. A., Rusinov V. M. Pokazaniya k radikal'nym operatsiyam u bol'nykh s ochagovymi porazheniyami pecheni [Indications of the curative operations in the liver focal lesion patients]. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii* [Annals of Surgical Hepatology], 2010, vol. 15, no. 4, pp. 82–89.
13. Zubarev P. N., Ivanov S. A., Ignatovich I. G. Novyye metody khirurgicheskogo lecheniya ekhnokokkovykh kist pecheni [New methods of surgical treatment of hydatid cysts of the liver] *Vestnik khirurgii imeni I.I.Grekova* [Bulletin of surgery named after I.I.Grekov], 2001, no. 6, pp. 28–33.
14. Nazarenko G. I., Sugurova I. Yu., Glyantsev S. P. Rana. Povyazka. Bol'noy [Wound. Dressing. Patient] Moscow, Meditsina [Medicine], 2002, 369 p.
15. Nartaylakov M. A. Khirurgiya pecheni i zhelchnykh putey [Surgery of the liver and biliary tract]. Rostov-on-Don, Phoenix, 2007, 400 p.
16. Odishelashvili G. D., Pakhnov D. V., Odishelashvili L. G. Sposob obrabotki ostatochnoy polosti posle marsupializatsii i otkrytoy ekhnokokkektomii [A method of treatment of the residual cavity after marsupialization and open echinococcectomy]. Patent RF, no. 2551189, 2015.
17. Ordabekov S. O. Khirurgicheskoe lechenie ekhnokokkovoy kisty s ispol'zovaniem vysokoenergeticheskogo uglekislogo lazera [Surgical treatment of a hydatid cyst using a high-energy carbonic laser]. *Khirurgiya* [Surgery], 1991, no. 11, pp. 35–37.
18. Pulatov A. T. Ekhnokokkoz v detskom vozraste [Hydatid disease in childhood]. Moscow, Meditsina [Medicine], 2004, 224 p.
19. Shevchenko Yu. L., Kharnas S. S., Musaev G. Kh. Khimioterapiya ekhnokokkoza [Chemotherapy for echinococcosis] *Annaly khirurgii* [Annals of surgery], 2005, no. 2, pp. 15–20.
20. Chai J., Menghebat, Wei J., Deyu S., Bin L., Jincuo S., Chen F., Xiong L., Yiding M., Xiuling W., Dolikun, Guliber, Yanchun W., Fanghua G., Shuhua X. Observations on clinical efficacy of albendazole emulsion in 264 cases of hepatic cystic echinococcosis. *Parasitology International*, 2004, vol. 53, no 1, pp. 3–10.
21. Cirenei, A., Evolution of surgery for liver hydatidosis from 1950 to today: analysis of a personal experience. *World J. Surgery*, 2001, vol. 25, no. 1, pp. 87–92.
22. Golzari S.E., Sokouti M. Pericyst : The outermost lauer of hydatid cyst. *World J. Gastroenterology*, 2014, vol. 20, no. 5, pp. 1377–1378.
23. Holody-Zaręba J., Zaręba K. P., Kędra B. Assessment of the accuracy of preoperative imaging methods in the diagnosis of hepatic single-chamber echinococcosis. *Polish magazine of surgery*, 2013, vol. 85, no. 12, pp. 693–698.
24. Muftuoglu M. A., Koksall N., Topaloglu U. The role of omentoplasty in the surgical management of remnant cavity in hepatic hydatid cyst. *HPB (Oxford) (International HepatoPancreato Biliary Association)*, 2005, vol. 7, no. 3, pp. 231–234.
25. Rose F., Teggi L. Treatment of echinococcus granulosus hydatid diasease winh albendazole. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, 1990, vol. 84, pp. 831–836.
26. Safioleas M., Misiakos E. P., Kakisis J., Manti C., Papachristodoulou A., Lambrou P., Tsinari K. K., Skalkeas G. Surgical treatment of human echinococcosis. *Int. Surgery*, 2000, vol. 85, no. 4, pp. 358–365.

27. Sokouti M., Golzari S. E., Kayhan S., Sabermarouf B. Recurrence following pulmonary hydatid disease surgery. *World J. Surgery*, 2014. vol. 38, pp. 266.
28. Stankovic N., Ignjatovic M., Nozic D., Hajduković Z. Liver hydatid diseases morphological changes of proto-scolecocytes after albendazole therapy. *Vojnosanit. Pregl.*, 2005, vol. 63, no. 3, pp. 175–179.
29. Topcu S., Kurul I. C., Tastede I., Bozkurt D., Gulhan E., Cetin G. Surgical treatment of pulmonary hydatid cysts in children. *J. Thorac. Cardiovascular. Surgery*, 2000, vol. 120, no. 6, pp. 1097–2101.
30. Umhang G., Knapp J., Hormaz V., Raoul F., Boué F. Using the genetics of *Echinococcus multilocularis* to trace the history of expansion from an endemic area. *Infection, genetics and evolution: journal of molecular epidemiology and evolutionary genetics in infectious diseases*, 2014, vol. 22, pp. 142–149.
31. Zamora J. L. Povidone-iodine and wound infection. *Surgery*, 1984, no. 95, pp. 121–122.

УДК 618.14-006.36

14.01.00 – Клиническая медицина

© Ю.Ю. Уханова, Л.В. Дикарева, Е.Г. Шварев, А.К. Аюпова, 2015

ИННОВАЦИОННЫЙ ПОДХОД К ДИАГНОСТИКЕ БЫСТРОРАСТУЩЕЙ МИОМЫ МАТКИ

Уханова Юлиана Юрьевна, ассистент кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета с курсом последипломного образования, ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 26-01-41, e-mail: yulli20@mail.ru.

Дикарева Людмила Васильевна, доктор медицинских наук, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии педиатрического факультета с курсом последипломного образования, ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 26-01-39, e-mail: dikarevalv@mail.ru.

Шварев Евгений Григорьевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета с курсом последипломного образования, ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 26-01-41, e-mail: geshvarev09@rambler.ru.

Аюпова Адиля Камильевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории физики конденсированного состояния, ФГБОУ ВПО «Астраханский государственный университет», Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Татищева, 20а, тел.: 8-906-458-97-28, e-mail: adilya ayupova@mail.ru.

Распространенность миомы матки, в том числе и быстрорастущей, в популяции достаточно высока и не имеет тенденции к снижению. Оценка темпов роста миомы матки важна для своевременного выбора адекватной тактики ведения таких пациенток. В то же время отсутствуют четкие критерии, позволяющие практически врачу решить вопрос об оптимальном объеме лечения. Одним из подходов к решению данной проблемы является разработка новых методов диагностики клинико-морфологических вариантов миомы матки. В этой связи изучены и сопоставлены особенности структур твердой фазы менструальных выделений, содержание маркеров пролиферации и апоптоза (APRIL и TRAIL) у больных медленно- (простой) и быстрорастущей миомой матки. Установлена взаимосвязь между клинико-морфологическими показателями, темпом роста миомы матки, уровнями APRIL и TRAIL, а также аномальными структурами, выявленными в менструальных выделениях пациенток с использованием метода краевой дегидратации.

Ключевые слова: метод краевой дегидратации биологической жидкости, менструальные выделения, медленно- и быстрорастущая миома матки, маркеры пролиферации и апоптоза.

AN INNOVATIVE APPROACH TO THE DIAGNOSIS OF A RAPID-GROWING UTERINE MYOMA

Ukhanova Yuliana Yur'evna, Assistant, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel: (8512) 26-01-41, e-mail: yulli20@mail.ru.

Dikareva Lyudmila Vasil'evna, Dr. Sci. (Med.), Head of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel: (8512) 26-01-39, e-mail: dikarevalv@mail.ru.

Shvarev Evgeniy Grigor'evich, Dr. Sci. (Med.), Professor of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel: (8512) 26-01-41, e-mail: geshvarev09@rambler.ru.

Ayupova Adilya Kamil'evna, Cand. Sci. (Med.), Senior researcher, Laboratory of Condensed State Physics, Astrakhan State University, 20A Tatishcheva St., Astrakhan, 414000, Russia, tel: 8-906-458-97-28, e-mail: adilya ayupova@mail.ru.

The incidence of a uterine myoma, including rapid-growing, in the population is sufficiently high and does not tend to decrease. Therefore, assessment of the growth of a uterine myoma is important for the early selection of an adequate management tactics for these patients. At the same time, there are no clear criteria for a practitioner to decide on the optimal amount of treatment. One of the approaches to solving this problem is the development of new methods of diagnosis of clinical and morphological variants of a uterine myoma. In this regard, we have studied and compared features of the structures of a solid phase of menstrual flow, content of proliferation and apoptosis markers (APRIL and TRAIL) in patients with a slow- (simple) and rapid-growing uterine myoma. We have found the interrelation between the clinical and morphological parameters, the rate of a uterine myoma growth, the levels of APRIL and TRAIL, and abnormal structures identified in menstrual secretions of patients using the method of boundary dehydration.

Key words: *boundary value method of dehydration of the biological fluid, menses, slow-growing uterine myoma, rapid-growing uterine myoma, markers of proliferation and apoptosis.*

Введение. Актуальность проблемы быстрорастущей миомы матки (ММ) обусловлена не только развитием известных осложнений, но и частым ее сочетанием с гиперпластическими процессами и раком эндометрия, особенно у пациенток перименопаузального возраста [4, 13]. Как показывает опыт, до 75 % больных с ММ подвергаются оперативному лечению, причем каждая четвертая – это женщина репродуктивного возраста, нуждающаяся в сохранении фертильности [13].

Для повышения возможности выполнения органосберегающего варианта лечения ММ у пациенток молодого возраста принципиально важным становится не только выявление заболевания на ранних этапах развития, но и возможность оценки темпов роста опухоли, что пока еще остается трудной и далеко не во всем решенной задачей [7].

Традиционно морфологические исследования в медицине были сосредоточены на тканях и клеточных элементах, в то время как структурные особенности биологических жидкостей (БЖ) остаются малоизученными. Изучение анизотропных структур сыворотки крови в аналитических ячейках у здоровых лиц и при различных заболеваниях позволило российским ученым В.Н. Шабалину и С.Н. Шатохиной (2001, 2009) получить результаты, имеющие как фундаментальное (общебиологическое), так и прикладное значение [17, 19]. Обращено внимание на перспективность микроскопического изучения строения твердой фазы БЖ с использованием методов структурного анализа (клиновидной, угловой и краевой дегидратации) для ранней диагностики акушерской и гинекологической патологии [7, 8]. В.Н. Шабалиным и С.Н. Шатохиной (2007) при исследовании сыворотки крови пациентов было установлено, что показателями нормы являются нитевидные структуры и сферолиты различных размеров. Данные текстуры были отнесены к базисным формам. При развитии заболевания появляются кристаллы вторичной формы (веерные, игольчатые и др.), атипичные структуры (имеющие дефекты, чужеродные вставки, обладающие дихроизмом), а также состояние так называемой аморфности, при котором оптически активные структуры не регистрируются. Наличие вторичных форм кристаллов указывает на процесс адаптации организма к изменившимся условиям существования, а появление атипичных форм и состояние аморфности свидетельствует о выраженном нарушении механизмов гомеостаза.

При этом наибольший объем клинически важной информации, связанной с формированием патологических процессов репродуктивных органов, заключен в появлении ряда структурных маркеров твердой фазы цервикальной слизи, эндометриальных смывов (ЭС) и менструальных выделений (МВ) – БЖ, вытекающих непосредственно из патологически измененной матки [4, 5, 6, 7].

В последние годы активно изучаются процессы нарушения апоптоза – запрограммированной гибели постаревших, структурно- и функционально неполноценных клеток [11, 20]. Именно торможение апоптоза, в результате чего указанные клетки не элиминируются, а накапливаются, по мнению ряда авторов, служит пусковым механизмом для образования и роста многих новообразований [9, 10]. Разработка и внедрение новых методов диагностики гормонозависимых опухолей (в том числе и ММ) на основе микроскопического изучения особенностей строения твердой фазы БЖ (ЭС и МВ) в сочетании с определением уровней лигандов, индуцирующих пролиферацию и апоптоз

(TRAIL, APRIL), является одним из инновационных подходов к решению рассматриваемой клинической проблемы [21].

Цель: разработать комбинированный подход к диагностике быстрорастущей миомы матки путем определения структурных особенностей биологической жидкости – менструальных выделений, идентификации в них лиганда, индуцирующего пролиферацию (APRIL), и лиганда, индуцирующего апоптоз (TRAIL).

Материалы и методы исследования. В проведенной работе объектом изучения стали МВ женщин с медленно- и быстрорастущей ММ. В исследование были включены 111 женщин от 31 до 53 лет. Всех обследованных разделили на три группы: 1) контрольная группа, представленная 41 женщиной без гинекологических заболеваний, 2) во вторую группу вошли 40 пациенток с медленно-растущей ММ (МрММ), 3) третью группу составили 30 больных с быстрорастущей ММ (БрММ). Возраст пациенток в указанных группах был сопоставим ($p > 0,05$). Исследование проведено с соблюдением этических норм.

Формирование основных групп и группы сравнения осуществлялось в соответствии с критериями включения и исключения.

Критериями включения являлись:

- репродуктивный и пременопаузальный возраст пациенток;
- информированное согласие женщин на участие в исследовании;
- отсутствие гиперпластических процессов эндометрия по данным УЗИ и результатам цитологического и гистологического исследований.

Критериями исключения стали:

- отказ женщин от участия в исследовании;
- «ложный» тип роста миоматозных узлов;
- наличие беременности на момент проведения исследования;
- наличие злокачественных опухолей любой локализации;
- наличие доброкачественных опухолей других органов репродуктивной системы.

МВ получали путем аспирации содержимого из полости матки или заднего свода влагалища на 2–3 дни менструального цикла зондом Пайпеля в количестве 5 мл и центрифугировали в течение 5 мин при скорости 3 000 об/мин.

Изучение морфологической картины твердой фазы полученных МВ обследованных женщин проводили с использованием метода краевой дегидратации [17]. Технические приемы метода краевой дегидратации заключались в том, что каплю биологической жидкости объемом 10–20 мкл с помощью пипеточного микродозатора наносили на чистое предметное стекло и накрывали покровным стеклом, т.е. помещали в аналитическую ячейку. В течение последующих 48–72 часов происходило медленное высушивание капли при комнатной температуре. По истечении этого времени исследовали структуру образованных кристаллов путем микроскопии в обычном свете, темном поле и в поляризованном свете. В условиях, когда испарение воды из исследуемой жидкости происходит медленно, биохимические компоненты, содержащиеся в исследуемой жидкости, оставаясь неподвижными, трансформируются в структуры определенной конфигурации и размера, обладающие, в частности, анизотропными свойствами.

Анализ морфологических элементов аналитических ячеек осуществляли при различных увеличениях с помощью обычной световой и поляризационной микроскопии. Для этого использовали микроскоп Leica MZ 12.5 с модулем цифровой камеры Leica ICC 50 (Leica Microsystems AG, Germany).

В литературе представлены данные о связи между уровнем лигандов, индуцирующих пролиферацию (APRIL – A Proliferation Inducing Ligand и TNFSF13 – членов надсемейства факторов некроза опухоли 13, являющихся внеклеточным белком), и выраженностью гиперпластических процессов эндометрия, что подтверждается увеличением содержания APRIL в сыворотке крови пациенток [1]. А также TRAIL или TNFSF10 – цитокин семейства факторов некроза опухоли (TNF-related apoptosis-inducing ligand), который запускает и индуцирует быстрый апоптоз во многих злокачественных линиях клеток посредством активации фермента каспазы-8 [2, 23].

Изучение выраженности процессов апоптоза и пролиферации проводили путем определения уровня APRIL и TRAIL методом иммуноферментного анализа наборами фирмы Bender MedSystems (Австрия). Для исследования использовали надосадочную жидкость МВ.

Обработку информации выполняли на персональном компьютере посредством пакета программ Microsoft Office 2007, Statistica 8.0 (StatSoft, Inc., USA), IBM SPSS Statistics 22 (IBM Corp., USA).

В статистическую обработку полученных результатов входила выборка данных, их группировка, оценка репрезентативности выборок, вычисление относительных и средних величин, их ошибок и дисперсий [3, 12, 14, 16, 22]. С помощью критерия Колмогорова-Смирнова определяли вид проверяемых распределений в группах. Для сравнения трех выборок и проверки нулевых гипотез, согласно которым различные выборки были взяты из одного и того же распределения или из распределений с одинаковыми медианами, был использован непараметрический критерий Краскела-Уоллиса. Зависимость между несколькими признаками выявляли с помощью метода корреляционного анализа.

Описание количественных признаков при нормальном или близком к нормальному распределению представлено в виде $M \pm m$, где M – выборочная средняя величина, m – ошибка средней арифметической. Качественные признаки описывали в процентах (%) и абсолютных значениях (n/N) и с помощью таблиц сопряженности с определением χ^2 .

Чувствительность диагностического метода рассчитывали по формуле: $Se = x / (x + y) \times 100 \%$, где x – количество человек с положительным результатом теста в группе с БрММ, y – количество человек с отрицательным результатом теста в той же группе.

Специфичность определяли по формуле: $Sp = b / (b + z) \times 100 \%$, где b – количество человек с отрицательным результатом теста в контрольной группе, z – количество человек с положительным результатом теста в той же группе.

Прогностическую ценность положительного результата вычисляли следующим образом: $x/(x+z) \times 100 \%$, а прогностическую ценность отрицательного результата: $-b / (y + b) \times 100 \%$.

Результаты исследования и их обсуждение. МрММ представляет собой доброкачественную, неактивную опухоль с преобладанием соединительнотканых элементов [13]. БрММ является доброкачественной, активной опухолью с повышенным пролиферативным потенциалом, размеры которой увеличиваются на 4 и более недель в год соответственно неделям беременности. По мнению С.А. Левакова (2014), тактика ведения пациенток с ММ напрямую зависит от морфологического типа опухоли (простая или пролиферирующая) [11].

Известно, что биокристаллические структуры, формирующиеся в аналитических ячейках в процессе высушивания БЖ, обладают двулучепреломлением, поэтому для их оценки успешно применяется поляризационная микроскопия.

В таблице 1 представлены результаты исследования твердой фазы МВ в поляризованном свете.

Таблица 1

Распределение морфотипов менструальных выделений у обследованных групп женщин,

Группы обследованных	Морфотипы, % (абс.)		
	Базисный	Вторичный	Атипичный
Контроль, n = 41	68,30 ± 7,27 (28)	26,80 ± 6,92 (11)	–
МрММ, n = 40	67,50 ± 7,41 (27)	42,50 ± 7,82 (17)	–
БрММ, n = 30	40,00 ± 8,94 ¹ (12)	46,70 ± 9,11 (14)	6,70 ± 4,55 (2)

Примечание: МрММ – медленно растущая миома матки, БрММ – быстро растущая миома матки;

¹ – $p < 0,05$ – при сравнении группы БрММ с МрММ; абс. – абсолютные цифры

Анализ полученных результатов позволил установить следующие отличительные особенности твердой фазы МВ при МрММ и БрММ. Так, у женщин контрольной группы и у пациенток с МрММ преобладают базисные формы кристаллов – показатели нормы. При БрММ наблюдается достоверное уменьшение содержания данного морфотипа по сравнению с таковым при МрММ ($p < 0,05$), а также тенденция к увеличению количества вторичных форм кристаллов (46,7 %) и появление в единичных случаях атипичных структур (6,7 %).

Структурные элементы твердой фазы МВ в норме, а также при МрММ и БрММ, установленные с помощью обычной световой микроскопии, представлены в таблице 2.

Согласно полученным результатам, в группе контроля преобладали дендритные и переходные структуры, являющиеся вариантами нормы. В небольшом количестве выявляли пластинчатые (9,80 ± 4,63 %) и параллельные (2,40 ± 2,41 %) структуры. Такие женщины, по-видимому, должны быть отнесены к группе риска по развитию гиперпластических процессов тела матки.

При МрММ в составе морфологических элементов твердой фазы МВ также преобладали дендритные ($47,5 \pm 7,9$ %) и переходные ($45,00 \pm 7,87$ %) структуры. Однако на этом фоне достоверно увеличивалось количество параллельных ($37,50 \pm 7,65$ %, $p < 0,05$) и пластинчатых ($27,50 \pm 7,06$ %, $p < 0,05$) структур, появлялись волокнистые формы, не регистрировавшиеся у женщин контрольной группы ($10 \pm 4,74$ %), а также комбинированные ($5,00 \pm 3,45$ %), решетчатые ($5,00 \pm 3,45$ %) и скелетные ($2,50 \pm 2,47$ %).

Таблица 2

Структурные элементы твердой фазы менструальных выделений обследованных женщин

Группы обследованных		Изотропные формы							
		Скелетные	Дендритные	Переходные	Пластинчатые	Параллельные	Волокнистые	Комбинированные	Решетчатые
Контроль (n = 41)	% (абс. чис.)	–	41,50 ± 7,69 (17)	34,20 ± 7,41 (14)	9,80 ± 4,63 (4)	2,40 ± 2,41 (1)	–	–	–
МрММ (n = 40)	% (абс. чис.)	2,50 ± 2,47 (1)	47,50 ± 7,90 (19)	45,00 ± 7,87 (18)	27,50 ± 7,06 ² (11)	37,50 ± 7,65 ² (15)	10,00 ± 4,74 (4)	5,00 ± 3,45 (2)	5,00 ± 3,45 (2)
БрММ (n = 30)	% (абс. чис.)	–	13,30 ± 6,20 ¹ (4)	3,30 ± 3,28 ¹ (1)	3,30 ± 3,28 ¹ (1)	83,30 ± 6,80 ¹ (25)	50,00 ± 9,13 ¹ (15)	13,30 ± 6,21 (4)	40,00 ± 8,94 ¹ (12)

Примечание: МрММ – медленно растущая миома матки, БрММ – быстро растущая миома матки;

¹ – $p < 0,05$ – в сравнении с МрММ; ² – $p < 0,05$ – в сравнении с группой контроля; абс. – абсолютные цифры

При БрММ доминировали параллельные ($83,3 \pm 6,8$ %) и волокнистые ($50,00 \pm 9,13$ %) структуры, достоверно возрастало содержание решетчатых форм ($40,00 \pm 8,94$ %), значительно снижалось количество дендритных ($13,30 \pm 6,21$ %, $p < 0,05$), переходных ($3,30 \pm 3,28$ %, $p < 0,05$) и пластинчатых ($3,30 \pm 3,28$ %, $p < 0,05$) форм по сравнению с таковыми при МрММ. Отмечалась также тенденция к увеличению комбинированных структур.

Согласно результатам, полученным В.Н. Шабалиным и С.Н. Шатохиной (2009), у практически здоровых людей в сыворотке крови выявляли дендритные и переходные формы, а пластинчатые структуры служили маркером деструкции и воспаления.

В ходе настоящего исследования было установлено, что наибольшее количество пластинчатых структур, указывающих на воспалительный процесс и/или деструктивные изменения, наблюдалось только при МрММ.

Доказано, что параллельные структуры являются маркером пролиферации, гиперплазии и являются только у больных с гиперпластическими процессами органов [17, 18], чем можно объяснить значительное повышение их процентного содержания в группе больных БрММ. [15]. Чувствительность метода составила 83,3 %, специфичность – 97,6 %, прогностическая ценность положительного результата – 96,2 %, прогностическая ценность отрицательного результата – 88,9 %.

При проведении корреляционного анализа по Спирмену результатов исследования в группе пациенток с БрММ отмечена зависимость между наличием параллельных структур и вторичными морфотипами ($r \approx 0,5$), отрицательная корреляционная связь установлена между волокнистыми и дендритными структурами ($r \approx -0,3$). В группе больных с МрММ наличие вторичных структур коррелировало с уровнем пластинчатых ($r \approx 0,3$) и параллельных ($r \approx 0,4$) структур.

Параллельно с изучением особенностей твердой фазы БЖ исследовали уровень лигандов, участвующих в процессах пролиферации (APRIL) и апоптоза (TRAIL).

При уровнях APRIL от 4,8 до 6,4 нг/мл и TRAIL от 24,0 до 27,0 пг/мл диагностировали МрММ, а при значениях APRIL от 11,1 до 14,7 нг/мл и TRAIL от 20,0 до 22,5 пг/мл – БрММ. Получена приоритетная справка по заявке № 2014152668 (084204) от 24.12.2014.

В контрольной группе, в которую вошли здоровые женщины, уровень APRIL колебался от 3,0 до 4,8 нг/мл, а TRAIL – от 35,1 до 36,8 пг/мл. Результаты проведенного исследования представлены в таблице 3.

Уровни показателей APRIL и TRAIL в МВ исследованных групп пациенток

Группы обследованных	Диапазон показателей	Средние значения (M ± m)
APRIL, нг/мл		
Контрольная группа, n = 41	3,0–4,8	3,70 ± 0,07 ¹
МрММ, n = 40	4,8–6,4	5,40 ± 0,08 ¹
БрММ, n = 30	11,1–14,7	12,60 ± 0,14 ¹
TRAIL, пг/мл		
Контрольная группа, n = 41	35,1–36,8	35,90 ± 0,11 ¹
МрММ, n = 40	24,0–27,0	25,80 ± 0,11 ¹
БрММ, n = 30	20,0–22,5	21,00 ± 0,12 ¹

Примечание: МрММ – медленно растущая миома матки; БрММ – быстро растущая миома матки
¹ – $p < 0,0001$ – уровень значимости при сравнении групп между собой

С помощью критерия Колмогорова-Смирнова выяснено, что проверяемое распределение в группах являлось нормальным ($p < 0,0001$).

Критерий Краскела-Уоллиса для APRIL ($H = 94,9$) и TRAIL ($H = 97,16$) высоко значим ($p < 0,0001$).

Таким образом, характеристики экспериментальных групп значительно отличаются друг от друга. Критерий χ^2 для APRIL 73,49 ($p < 0,00001$), а для TRAIL – 74,59 ($p < 0,00001$).

Чувствительность метода составила 96,7 % для APRIL, 93,3 % – для TRAIL, специфичность – 97,6 % (APRIL), 90,2 % (TRAIL), прогностическая ценность положительного результата для APRIL – 93,5 %, для TRAIL – 87,5 %, прогностическая ценность отрицательного результата APRIL составила 97,5 %, TRAIL – 94,9 %.

Корреляционный анализ в группе женщин с МрММ выявил положительную корреляцию между APRIL и переходными формами ($r \approx 0,27$), уровнем TRAIL и решетчатыми формами ($r \approx 0,28$). Наблюдается взаимосвязь между дендритами и уровнем TRAIL ($r \approx 0,3$), решетчатыми структурами и APRIL ($r \approx 0,3$).

При проведении корреляционного анализа в группе женщин с БрММ обращает на себя внимание положительная корреляционная связь между размерами матки, определяемыми при УЗИ органов малого таза, и уровнем APRIL ($r \approx 0,35$) и отрицательная обратная связь между размерами матки и уровнем TRAIL ($r \approx -0,26$).

Заключение. Согласно данным И.С. Сидоровой (2003), рост узлов (преимущественно медленный) при простой миоме матки происходит, прежде всего, за счет увеличения массы соединительнотканного компонента. При пролиферирующей миоме матки (с быстрым ростом узлов) параллельно с этим активизируются пролиферативные процессы патологически измененных миоцитов [13].

Эти особенности находят свое отражение в результатах исследования биологической жидкости (менструальных выделений), отекающей непосредственно от вовлеченного в патологический процесс органа – матки, и подтверждаются изменением уровня APRIL и TRAIL. Именно с этим наиболее вероятно и может быть связано значительное преобладание параллельных (рис. 1) и волокнистых (рис. 2) структур – маркеров пролиферации в аналитических ячейках менструальных выделений женщин с быстро растущей миомой матки.



Рис. 1. Фрагмент аналитической ячейки супернатанта МВ пациентки с БрММ.
Параллельные структуры, × 100

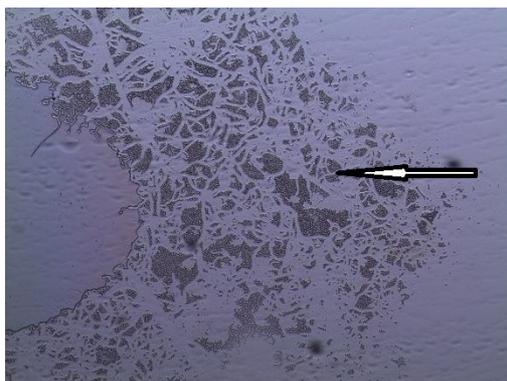


Рис. 2. Фрагмент аналитической ячейки супернатанта МВ пациентки с БрММ. Волокнистые структуры, × 100

Выявленные структурные особенности менструальных выделений больных миомой матки с различным темпом роста наряду с изменением уровня APRIL и TRAIL позволяют не только определить индивидуальный клинический прогноз заболевания, но и дают возможность выбора тактики их лечения с целью реализации главной задачи – сохранения репродуктивной функции. Простота выполнения и доступность методов морфологического анализа биологической жидкости позволяет проводить подобное обследование женщин в условиях женских консультаций.

Список литературы

1. Берлим, Ю. Д. Маркеры пролиферативной активности и ангиогенеза у больных с гиперпластическими процессами эндометрия : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Ю. Д. Берлим. – Ростов-н/Д., 2010. – 25 с.
2. Волкова, Н. И. По материалам Европейского конгресса «Щитовидная железа и аутоиммунитет» компании МЕРК (июнь 2006 г., Noordwijk, Нидерланды) / Н. И. Волкова // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2006. – Т. 2, № 4. – С. 3–9.
3. Денисов, И. Н. Медицинская диссертация : руководство / И. Н. Денисов. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 368 с.
4. Дикарева, Л. В. Клинико-прогностическое значение быстрорастущей миомы матки / Л. В. Дикарева, Е. Г. Шварев, А. К. Аюпова // Успехи современного естествознания. – 2008. – № 8. – С. 102–104.
5. Дикарева, Л. В. Пат. 2327164 МПК G01N33/50 Способ диагностики гиперпластических процессов эндометрия у больных миомой матки / Л. В. Дикарева, Е. Г. Шварев, Д. Л. Теплый; заявитель и патентообладатель Л. В. Дикарева. № 2007101040/15; заявл. 09.01.2007; опубл. 20.06.2008. Бюл. № 17.
6. Дикарева, Л. В. Пат. 2332167 МПК А61В8/00, G01N33/48 Способ диагностики быстрорастущей миомы матки / Л. В. Дикарева, Е. Г. Шварев, И. А. Шрамкова, Г. Е. Шварев; заявитель и патентообладатель Л. В. Дикарева. № 2007106294/14; заявл. 19.02.2007; опубл. 27.08.2008. Бюл. № 24.
7. Дикарева, Л. В. Гиперпластические процессы матки : клинико-диагностическое значение маркеров биологических жидкостей : автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Волгоград, 2009. – 46 с.
8. Дикарева, Л. В. Диагностические аспекты акушерской и гинекологической патологии по морфологии твердой фазы биологических жидкостей (обзор) / А. К. Аюпова, Е. Г. Шварев, Ю. Ю. Уханова, А. Р. Зоева, П. Х. Гаджиева // Естественные науки. – 2014. – № 3. – С. 40–48.
9. Киселев, В. И. Гиперпластические процессы органов женской репродуктивной системы : теория и практика / В. И. Киселев, И. С. Сидорова, А. Л. Унанян, Е. Л. Муйжнек. – М : Издательский дом «Медпрактика-М», 2011. – 467 с.
10. Коваль, М. В. Возможности использования теломеразной активности в оценке темпов роста миомы матки / М. В. Коваль, С. И. Аскольская, Л. В. Адамян, А. И. Глухов, О. В. Зимник // Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических больных / под ред. Г. Т. Сухих, Л. В. Адамян. – М. : МЕДИ-Экспо, 2010. – С. 137–139.
11. Леваков, С. А. Патогенетическая терапия миомы матки / С. А. Леваков // Репродуктивный потенциал России : версии и контрарии. Пост-релиз и мат-лы научной программы VII Общероссийского научно-практического семинара (Сочи, 6–9 сентября 2014 г.) / под ред. В. Е. Радзинского. – М. : Редакция журнала Status praesens, 2014. – Вып. 2 : Гинекология XXI века : время инноваций. – С. 9–10.
12. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных / О. Ю. Реброва. – М. : Медиа-Сфера, 2002. – 312 с.
13. Сидорова, И. С. Миома матки / И. С. Сидорова. – М. : Медицинское информационное агентство, 2003. – 255 с.

14. Ступаков, И. Н. Доказательная медицина в практике руководителей всех уровней системы здравоохранения / И. Н. Ступаков, И. В. Самородская; под общ. ред. акад. РАМН В. И. Стародубова. – М. : Международный центр финансово-экономического развития, 2006. – 448 с.
15. Уханова, Ю. Ю., Пат. 2554824 МПК G01N33/48 Способ дифференциальной диагностики простой и быстрорастущей миомы матки с нормальным строением эндометрия / Ю. Ю. Уханова, Л. В. Дикарева, Е. Г. Шварев, А. К. Аюпова, А. Р. Абжалилова, О. Г. Тишкова; заявитель и патентообладатель ГБОУ ВПО АГ-МА Минздрава России. – № 2013153542/15; заявл. 03.12.2013; опубл. 27.06.2015. Бюл. № 18.
16. Флетчер, Р. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины / Р. Флетчер, С. Флетчер, Э. Вагнер. – М. : Медиа Сфера, 2004. – 347 с.
17. Шабалин, В. Н. Морфология биологических жидкостей человека / В. Н. Шабалин, С. Н. Шатохина. – М. : Хризостом, 2001. – 304 с.
18. Шатохина, С. Н. Пат. 2234856 МПК A61B5/145, G01N33/48 Способ диагностики гиперплазии клеток организма / С. Н. Шатохина, В. Н. Шабалин; заявитель и патентообладатель Российский НИИ геронтологии, С.Н. Шатохина, В.Н. Шабалин. № 2002118431/14; заявл.10.07.2002; опубл. 27.08.2004.
19. Шатохина, С. Н. Диагностика различных патологических состояний по морфологической картине биологических жидкостей (Литос-система). Медицинская технология / С. Н. Шатохина В. Н. Шабалин. – М. : Хризостом, 2009. – 80 с.
20. Devis, B. J. Gene expression in uterine leiomyoma from tumors likely to be growing (from black women over 35) and tumors likely to be non-growing (from white women over 35) / B. J. Devis, J. I. Risinger, G. V. Chandramouli, P. R. Bushel, D. D. Baird, S. D. Peddada // PLoS One. – 2013. – № 8 (6). – P. e63909.
21. Dikareva, L. V. Clinical meaning of rapid growth hysterymyoma, approaches to the diagnostics / L. V. Dikareva, E. G. Shvarev, G. E. Shvarev // European journal of natural history. – 2008. – № 4. – P. 44–48.
22. Kestenbaum, B. Epidemiology and Biostatistics. An Introduction to Clinical Research / B. Kestenbaum. – New York : Springer, 2009. – 242 p.
23. Song, C. TRAIL (CD253), a new member of the TNF superfamily / C. Song, B. Jin // J. Biol. Regul. Homeost. Agents. – 2005. – № 19 (1–2). – P. 73–77.

References

1. Berlim Yu. D. Markery proliferativnoy aktivnosti i angiogeneza u bol'nykh s giperplasticheskimi protsessami endometriya [Markers of proliferation activity and angiogenesis in patients with endometrial hyperplasia. Abstract of thesis of Candidate of Medical Sciences]. Rostov-on-Don, 2010, 25 p.
2. Volkova N. I. Po materialam Evropeyskogo kongressa « Shchitovidnaya zheleza i autoimmunitet» kompanii MERK (iyun' 2006, Noordwijk, Niderlandy) [Merck European Thyroid Symposium “The Thyroid and Autoimmunity” (June 2006, Noordwijk, The Netherlands)]. Klinicheskaya i eksperimental'naya tireoidologiya [Clinical and experimental thyroidology], 2006, vol. 2, no. 4, pp. 3–9.
3. Denisov I. N. Meditsinskaya dissertatsiya: rukovodstvo [Medical thesis: manual]. Moscow, GEOTAR-Media, 2007, 368 p.
4. Dikareva L. V., Shvarev E. G., Ayupova A. K. Kliniko-prognosticheskoe znachenie bystrorastushchey miomy matki [Clinical and prognostic significance of the rapidly growing uterine myoma]. Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya [Advances in current natural sciences], 2008, no. 8, pp. 102–104.
5. Dikareva L. V., Shvarev E. G., Teplyi D. L. Sposob diagnostiki giperplasticheskikh protsessov endometriya u bol'nykh miomoy matki [A method for diagnosing endometrial hyperplastic processes in patients with uterine myoma]. Patent RF, no. 2327164, 2008.
6. Dikareva L. V., Shvarev E. G., Shramkova I. A., Shvarev G. E. Sposob diagnostiki bystrorastushchey miomy matki [A method for diagnosing a rapid-growing uterine myoma]. Patent RF, no. 2332167, 2008.
7. Dikareva L. V. Giperplasticheskie protsessy matki: kliniko-diagnosticheskoe znachenie markerov biologicheskikh zhidkostey. Avtoreferat dissertatsii doktora meditsinskikh nauk [Hyperplastic processes in the uterus: clinical and diagnostic value of the markers of biological fluids. Abstract of thesis of Doctor of Medical Sciences]. Volgograd, 2009, 46 p.
8. Dikareva L. V., Ayupova A. K., Shvarev E. G., Ukhanova Yu. Yu., Zueva A. R., Gadzhieva P. Kh. Diagnosticheskie aspekty akusherskoy i ginekologicheskoy patologii po morfologii tverdoy fazy biologicheskikh zhidkostey (obzor) [Diagnostic aspects of the study of obstetric and gynecological pathology by the morphology of the biological fluids in solid phase]. Estestvennye nauki [Natural sciences], 2014, no. 3, pp. 40–48.
9. Kiselev V. I., Sidorova I. S., Unyanan A. L., Muyzhnek E. L. Giperplasticheskie protsessy organov zhen'skoy reproduktivnoy sistemy: teoriya i praktika Hyperplastic processes of female reproductive system: Theory and Practice]. Moscow, Publishing house “Medpraktika-M”, 2011. – 467 p.
10. Koval' M.V., Askol'skaya S. I., Adamyan L. V., Glukhov A. I., Zimnik O. V. Vozmozhnosti ispol'zovaniya telomeraznoy aktivnosti v otsenke tempov rosta miomy matki [Possibilities of use of telomerase activity in the evaluation of growth of uterine myoma]. Novye tekhnologii v diagnostike i lechenii ginekologicheskikh bol'nykh [New technologies in diagnostics and treatment of gynecological patients]. Edited by G. T. Sukhikh, L. V. Adamyan. Moscow, MEDI-Ekspo, 2010, pp. 137–139.

11. Levakov S. A. Patogeneticheskaya terapiya miomy matki [Pathogenetic therapy of a uterine myoma]. Re-produktivnyy potentsial Rossii: versii i kontraversii. Post-reliz i materialy nauchnoy programmy VII Obshcherossiyskogo nauchno-prakticheskogo seminara (Sochi, 6–9 sentyabrya 2014) [Reproductive potential of Russia: versions and contraversions. Post-release and materials of the scientific program of the VII All-Russian scientific and practical seminar (Sochi, September 6–9, 2014)]. Vypusk 2. Ginekologiya XXI veka: vremya innovatsiy [Issue 2. Gynecology of the XXI century: the time of innovation]. Edited by V. E. Radzinsky. Moscow, The editorial board of Status praesens, 2014, pp. 9–10.
12. Rebrova O. Yu. Statisticheskii analiz meditsinskikh dannykh [Statistical analysis of medical data]. Moscow, Media-Sfera, 2002, 312 p.
13. Sidorova I. S. Mioma matki [Uterine myoma]. Moscow, Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo [Medical information agency], 2003, 255 p.
14. Stupakov I. N., Samorodskaya I. V. Dokazatel'naya meditsina v praktike rukovoditeley vseh urovney sistemy zdravookhraneniya [Evidence-based medicine in the practice of leaders at all levels of the healthcare system]. Edited by V. I. Starodubov. Moscow, International Centre for Financial and Economic Development, 2006, 448 p.
15. Ukhanova Yu. Yu., Dikareva L. V., Shvarev E. G., Ayupova A. K., Abzhalilova A. R., Tishkova O. G. Spособ differentsial'noy diagnostiki prostoy i bystrorastushchey miomy matki s normal'nym stroeniem endometriya [The method of differential diagnosis of a simple and rapid-growing uterine myoma with the normal structure of the endometrium]. Patent RF, no. 2554824, 2015.
16. Fletcher R., Fletcher S., Vagner E. Klinicheskaya epidemiologiya. Osnovy dokazatel'noy meditsiny [Clinical epidemiology. Fundamentals of evidence-based medicine]. Moscow, Media-Sfera, 2004, 347 p.
17. Shabalin V. N., Shatokhina S. N. Morfologiya biologicheskikh zhidkostey cheloveka [The morphology of the human biological fluids]. Moscow, Khvizostom, 2001, 304 p.
18. Shatokhina S. N., Shabalin V. N. Spособ diagnostiki giperplazii kletok organizma [Method for diagnosing a hyperplasia of body cells]. Patent RF, no. 2234856, 2004.
19. Shatokhina S. N., Shabalin V. N. Diagnostika razlichnykh patologicheskikh sostoyaniy po morfologicheskoy kartine biologicheskikh zhidkostey (Litos-sistema). Meditsinskaya tekhnologiya [Diagnosis of various pathological conditions according to the morphological picture of biological fluids (Litos system). Medical technology]. Moscow, Khvizostom, 2009, 80 p.
20. Devis B. J., Risinger J. I., Chandramouli G. V., Bushel P. R., Baird D. D., Peddada S. D. Gene expression in uterine leiomyoma from tumors likely to be growing (from black women over 35) and tumors likely to be non-growing (from white women over 35). PLoS One, 2013, no. 8(6), p. e63909.
21. Dikareva L. V., Shvarev E. G., Shvarev G. E. Clinical meaning of rapid growth hystero-myoma, approaches to the diagnostics. European journal of natural history. 2008, no. 4, pp. 44–48.
22. Kestenbaum B. Epidemiology and Biostatistics. An Introduction to Clinical Research. New York, Springer Science Media, 2009, 242 p.
23. Song C., Jin B. TRAIL (CD253), a new member of the TNF superfamily. J. Biol. Regul. Homeost. Agents, 2005, no. 19 (1–2), pp. 73–77.

**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 научных специальностей, приложение к приказу Минобрнауки РФ № 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 glutationu 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

№ 3

Начальник издательского отдела – В.Б. Нигдыров
Литературное редактирование – И.В. Иванова
Компьютерная правка и макетирование – О.В. Денисов
Подписан в печать – 24.09.2015
Уч. печ. л. – 6,9
Заказ № 3935
Тираж 500 экз. (Первый завод – 120 экз.)

Отпечатано в Издательском отделе Астраханского ГМУ.
414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121