



ISSN: 1819-0901
Medicina v Kuzbasse
Med. Kuzbasse

Медицина в Кузбассе Medicine in Kuzbass

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ
Основан в 2002 году

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР
Е.Б. БРУСИНА

Учредитель:

НП ИД «Медицина
и просвещение»

Адрес:

650066, Россия, Кемеровская
область, г. Кемерово,
пр. Октябрьский, 22
Тел./факс: 8 (3842) 39-64-85
e-mail: m-i-d@mail.ru
www.medpressa.kuzdrav.ru

Директор:

А.А. Коваленко

Научный редактор:

Н.С. Черных

Макетирование:

А.А. Черных

И.А. Коваленко

Издатели:

ФГБОУ ВО «Кемеровский
государственный медицинский
университет» Минздрава России;
Департамент охраны
здоровья населения
Кемеровской области.

Издание зарегистрировано
в Сибирском окружном
межрегиональном территориальном
управлении Министерства РФ
по делам печати, телерадиовещания и
средств массовых коммуникаций.
Свидетельство о регистрации
№ ПИ 12-1626 от 29.01.2003 г.

Подписано в печать: 20.09.2016

Дата выхода в свет: 27.09.2016 г.

Отпечатано: ООО «ТД «Азия-принт»,
650004, Россия, Кемеровская область,
г. Кемерово, ул. Сибирская, 35А.

Тираж: 200 экз.

Распространяется по подписке.
Подписной индекс **60358** в каталоге
русской прессы «Почта России».
Розничная цена договорная.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Агаджанян В.В., Барбараш Л.С., Ивойлов В.М., Золотов Г.К.,
Колбаско А.В., Калентьева С.В. – ответственный секретарь, Михайлуц А.П.,
Попонникова Т.В. – зам. главного редактора, Чурляев Ю.А.

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Ардашев И.П. (Кемерово), Барбараш О.Л. (Кемерово), Баранов А.И.
(Новокузнецк), Баттакова Ж.Е. (Караганда, Казахстан), Брюханов В.М.
(Барнаул), Глушков А.Н. (Кемерово), Ельский В.Н. (Донецк, Украина),
Ефремов А.В. (Новосибирск), Захаренков В.В. (Новокузнецк), Копыло-
ва И.Ф. (Кемерово), Новиков А.И. (Омск), Новицкий В.В. (Томск), По-
долужный В.И. (Кемерово), Рыков В.А. (Новокузнецк), Селедцов А.М.
(Кемерово), Сергеев А.С. (Кемерово), Тё Е.А. (Кемерово), Устьянцева И.М.
(Ленинск-Кузнецкий), Царик Г.Н. (Кемерово), Чеченин Г.И. (Новокузнецк),
Шраер Т.И. (Кемерово), Elgudin Y. (Эльгудин Я.) (Кливленд, США),
Vaks V.V. (Вакс В.В.) (Лондон, Великобритания).

АДРЕС РЕДАКЦИИ

650029, Россия, Кемеровская область,
г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22А.
Тел. 8(3842)734888; факс 8(3842)734856.
E-mail: kemsma@kemsma.ru

Решением Президиума Высшей аттестационной комиссии
Министерства образования и науки России журнал включен
в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий,
в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций
на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук

Обязательные экземпляры журнала находятся в Российской Книжной Палате,
в Федеральных библиотеках России и в Централизованной Библиотечной Системе Кузбасса

Материалы журнала включены в Реферативный Журнал и Базы данных ВИНТИ РАН

Полнотекстовые версии журнала размещены в электронных базах данных
Издательства "ЛАНЬ" г. Санкт-Петербург: <http://globalf5.com/Zhurnaly/>,
<http://e.lanbook.com/>, <http://globalf5.com/>
и Издательства "ИТЕОС" г. Москва: www.cyberleninka.ru

ОГЛАВЛЕНИЕ

ОБЗОРЫ НАУЧНОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

Гордеева Л.А., Воронина Е.Н., Глушков А.Н.
ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЗМА
КСЕНОБИОТИКОВ И ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬ
К ПАТОЛОГИИ БЕРЕМЕННОСТИ. ЧАСТЬ II3

Сергеева А.В., Саперкин Н.В.
РОЛЬ ОПЫТОВ САМОЗАРАЖЕНИЯ В ИСТОРИИ
ИЗУЧЕНИЯ ИНФЕКЦИОННОЙ ПАТОЛОГИИ11

ЛЕКЦИЯ

Волкова Ю.В., Титова З.А.
ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОКИНЕТИКИ
ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ У ДЕТЕЙ16

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

Примкулова М.В., Копылова И.Ф.
СЛУЧАЙ ПОЗДНЕЙ ДИАГНОСТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗНОГО
МЕНИНГОЭНЦЕФАЛИТА У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННОЙ БОЛЬНОЙ ...20

КРАТКОЕ СООБЩЕНИЕ

Волков А.Н., Цуркан Е.В.
ПЦР-ДИАГНОСТИКА AZF-МИКРОДЕЛЕЦИЙ
ПРИ УСТАНОВЛЕНИИ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ПРИЧИН
МУЖСКОГО БЕСПЛОДИЯ23

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

**Крючкова О.Г., Голомидов А.В.,
Великанова Е.А., Григорьев Е.В.**
С-РЕАКТИВНЫЙ БЕЛОК И TREM-1 КАК РАННИЕ МАРКЕРЫ
ОСЛОЖНЕННОГО СИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО
ОТВЕТА У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ27

Демченко Д.О., Артамонова Г.В., Магарилл Ю.А.
МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ИНФОРМИРОВАННОСТИ
ЖЕНСКОГО НАСЕЛЕНИЯ О ВОЗМОЖНОСТИ
НАСЛЕДСТВЕННОЙ ПЕРЕДАЧИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ
НОВООБРАЗОВАНИЙ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ33

**Кореновский Ю.В., Кудинов А.В.,
Сузопов Е.В., Поповцева А.В.**
СРАВНЕНИЕ КОМПЬЮТЕРНЫХ ПРОГРАММ ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ
ОПИСАТЕЛЬНОЙ СТАТИСТИКИ И РОС-АНАЛИЗА40

Чуркин Д.В., Ластков Д.О.
РЕЗУЛЬТАТЫ ОЦЕНКИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ
ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АДАПТАЦИИ У ГОРНОРАБОЧИХ,
КОТОРЫЕ ПРОХОДЯТ ВОЕННУЮ СЛУЖБУ
В УСЛОВИЯХ ЛОКАЛЬНОГО ВОЕННОГО КОНФЛИКТА44

Задорожная М.П., Разумов В.В.
НЕПРОПОРЦИОНАЛЬНО ВЫСОКАЯ МАССА
МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА
У ЛИЦ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ50

Шрамко С.В., Баженова Л.Г., Чифранова М.В.
ПРОЛИФЕРАТИВНЫЕ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫЕ
И ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ РЕПРОДУКТИВНЫХ
ОРГАНОВ У ЖИТЕЛЬНИЦ Г. НОВОКУЗНЕЦКА:
АНАЛИЗ ДИНАМИКИ ДЕМОГРАФИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ56



Статья поступила в редакцию 14.01.2016 г.

Гордеева Л.А., Воронина Е.Н., Глушков А.Н.

Институт экологии человека СО РАН,
г. Кемерово

ФГБУН Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН,
г. Новосибирск

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЗМА КСЕНОБИОТИКОВ И ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬ К ПАТОЛОГИИ БЕРЕМЕННОСТИ. ЧАСТЬ II

Во время II стадии детоксикации реактивные метаболиты ксенобиотиков преобразуются в гидрофильные продукты, легко выводимые из организма. Особая роль в этом процессе отводится ферментам, относящимся к классу трансфераз: глутатион-S-трансферазам (GST) и арилами́нN-ацетилтрансферазам (NAT). Гены ферментов GST и NAT у женщин могут служить хорошими кандидатами на роль предикторов патологии во время беременности (невынашивание беременности, преждевременные роды, задержка внутриутробного развития плода, врожденные пороки развития плода). В обзоре рассмотрены известные сведения о влиянии функционального полиморфизма генов GSTA, GSTM1, GSTT1, GSTP1 и NAT1 и NAT2 на предрасположенность к патологии у беременных женщин и к дефектам развития у плода.

Ключевые слова: метаболизм ксенобиотиков; гены детоксикации ксенобиотиков; глутатион-S-трансфераза; арилами́нN-ацетилтрансфераза; невынашивание беременности; врожденный дефект развития.

Gordeeva L.A., Voronina E.N., Glushkov A.N.

Institute of Human Ecology, Kemerovo,
Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Novosibirsk

GENETIC FEATURES OF XENOBIOTICS METABOLISM AND SUSCEPTIBILITY TO PATHOLOGY OF PREGNANCY. PART II

The reactive metabolites of xenobiotics are converted into hydrophilic products readily deducible from the body during stage II detoxification. The transferases enzymes: glutathione-S-transferases (GSTs) and arylamine N-acetyltransferases (NATs) play an important role in this process. The GST and NAT genes in women can provide good candidates for the role of predictors to pathology during pregnancy (recurrent miscarriage, premature births, intrauterine growth retardation and congenital malformation in fetus). In this part of review considers the known data on the effect of polymorphisms GSTA, GSTM1, GSTT1, GSTP1 and NAT1 and NAT2 genes and external factors (industrial pollution of air and water, smoking, diet) on the susceptibility to pathology in pregnant women.

Key words: xenobiotics metabolism; genes of xenobiotics detoxication; glutathione-S-transferase; arylamine N-acetyltransferase; recurrent miscarriage; congenital malformation.

Во время II стадии детоксикации реактивные метаболиты ксенобиотиков преобразуются в гидрофильные продукты, которые затем легко выводятся из организма. Функционирование всех ферментов II стадии ограничивается тем, что они метаболизируют только те вещества, у которых есть определенные функциональные группы. Наиболее важные ферменты II стадии относятся к классу трансфераз, имеющих ряд достоинств: они есть во всех клетках; функционируют при любых способах поступления ксенобиотиков в организм; осуществляют или завершают детоксикацию, а иногда и исправляют ошибки ферментов I стадии [23]. В этом обзоре рассматриваются известные сведения о влиянии функционального полиморфизма генов GST и NAT и внешних факторов на предрасположенность к раз-

личным видам патологии у беременных женщин, в том числе дефектам развития у плода.

СЕМЕЙСТВО ГЕНОВ ГЛУТАТИОН-S-ТРАНСФЕРАЗ (GST)

Суперсемейство генов GST объединяет 7 семейств генов, первичной функцией которых является катализ конъюгации глутатиона с реактивными электрофильными метаболитами мутагенов и канцерогенов, образующихся в результате процессов окисления I стадии, и выведение этих комплексов из организма. Наибольший интерес представляют четыре класса генов GST, которые кодируют цитозольные растворимые ферменты GST (α , μ , π и θ). Это связано с их детоксикацией множества ксенобиотиков, в особенности полициклических ароматических углеводов (ПАУ) [13].

GSTM1

Ген GSTM1 входит в состав генного кластера (хромосома 1p13.3), который включает в себя пять сцепленных генов: 5'-GSTM4-GSTM2-GSTM1-GSTM5-

Корреспонденцию адресовать:

ГОРДЕЕВА Людмила Александровна,
650065, г. Кемерово, пр. Ленинградский, д. 10,
Институт экологии человека СО РАН.
Тел.: +7-913-322-78-99.
E-mail: gorsib@rambler.ru; ihe@kemtel.ru

GSTM3-3' [13]. Он экспрессируется во многих тканях, наибольшая его экспрессия наблюдается в печени, лимфоцитах и лимфоидных органах, но в плаценте экспрессия гена отсутствует [39].

Идентифицированы три аллеля гена GSTM1: GSTM1*0(del), GSTM1-A и GSTM1-B, последние отличаются друг от друга на одну нуклеотидную замену и функционально идентичны (генотип GSTM1*+). У носителей аллеля GSTM1*0 отмечается отсутствие РНК и белкового продукта, вследствие протяженной делеции гена GSTM1. Отмечено, что носители гомозиготного генотипа GSTM1*0/0 чаще страдают онкологическими заболеваниями, чем носители хотя бы одной функциональной копии гена [13].

Кодируемые геном GSTM1 ферменты играют важную роль в защите ДНК от повреждений и образования аддуктов. Обнаружено, что делеция гена (генотип GSTM1*0/0) связана с образованием ПАУ-

ДНК-аддуктов в плаценте, а также внутриклеточных маркеров окислительного стресса, таких как 8-гидрокси-2'-деоксигуанозин и малондальдегид у беременных женщин, живущих в условиях техногенного загрязнения [15, 45]. С другой стороны, в исследованиях Topinka J. et al. (1997) обращает на себя внимание факт, что только беременные женщины с генотипом GSTM1*0/0 при низкой дозе экспозиции ПАУ в воздухе образуют больше ПАУ-ДНК-аддуктов в плаценте, чем при высокой экспозиции ПАУ. В случае высокой экспозиции ПАУ во время беременности (курение, зимний период) различия в образовании ПАУ-ДНК-аддуктов между генотипами GSTM1 у женщин стираются [45].

В таблицах 1 и 2 приведены результаты исследований ассоциаций полиморфизма гена GSTM1(del) и факторов среды с риском развития репродуктивных нарушений у женщин. Приведенные исследова-

Таблица 1
Ассоциации полиморфизма генов GST у женщин с невынашиванием беременности и преждевременными родами

Table 1
Association of GSTgeneticpolymorphisms in women withrecurrent miscarriage and premature births

Полиморфизм GST	Воздействие внешнего фактора	Ассоциация (OR)	Дизайн исследования	Исследование
GSTM1 (del)	Употребление кофе	GSTM1*0/0", OR = 2,25 (1,13-4,49)	Случай-контроль (103 - случай, 101 - контроль)	Nonaka et al. [29]
	-	GSTM1*0/0", OR = 2,23 (1,36-3,66)	Случай-контроль (115 - случай, 160 - контроль)	Sata et al. [36]
	-	GSTM1*0/0", OR = 3,1 (1,3-7,0)	Случай-контроль (89 - случай)	Hirvonen et al. [14]
	-	GSTM1*0/0"	Случай-контроль (31 - случай, 76 - контроль)	Ивашенко с соавт. [17]
GSTT1 (del)	-	GSTT1*0/0" OR = 2,23 (1,99-3,12)	Случай-контроль (200 - случай, 300 - контроль)	Parveen et al. [31]
	-	GSTT1*0/0" мета-анализ OR = 4,39	Случай-контроль (174 - случай, 180 - контроль)	Nair et al. [28]
	-	GSTT1*0/0" OR = 1,97 (1,01-3,82)	Когорта (40 супружеских пар)	Беспалова с соавт. [2]
	-	GSTT1*0/0" мета-анализ OR = 1,20	Случай-контроль (2526 - случай, 4565 - контроль)	Liu et al. [26]
	Курение	CYP1A1*2A +GSTT1*0/0" OR = 5,80 (2,0-21,6)	Случай-контроль (571 - случай, 1178 - контроль)	Tsai et al. [46]
GSTM1 (del)+GSTT1 (del)	-	GSTM1*0/0" + GSTT1*0/0" мета-анализ OR=3,08 (1,83-5,15)	Случай-контроль (174 - случай, 180 - контроль)	Nair et al. [28]
	-	GSTM1*0/0" + GSTT1*0/0" OR = 3,08 (1,39-6,78)	Когорта (40 супружеских пар)	Беспалова с соавт. [2]
GSTP1 (Ile105Val) (rs1695)	Употребление кофе и курение	генотипG/G (Val/Val) OR = 4,1 (1,2-13,3)	Случай-контроль (187 - случай, 109 - контроль)	Zusterzeel et al. [51]
GSTA1 C-69T (rs3957357)	-	Аллель -69T в сочетании с GSTM1*+ OR = 4,61 (2,12-10,00)	Случай-контроль (121 - случай, 113 - контроль)	Polimanti et al. [32]

Сведения об авторах:

ГОРДЕЕВА Людмила Александровна, канд. биол. наук, зав. лабораторией иммуногенетики, Институт экологии человека СО РАН, г. Кемерово, Россия. E-mail: ihe@kemt看el.ru

ВОРОНИНА Елена Николаевна, канд. биол. наук, мл. науч. сотрудник, лаборатория фармакогеномики, ИХБФМ СО РАН, г. Новосибирск, Россия. E-mail: voronina_l@inbox.ru

ГЛУШКОВ Андрей Николаевич, доктор мед. наук, директор, Институт экологии человека СО РАН, г. Кемерово, Россия. E-mail: ihe@kemt看el.ru

Таблица 2
Ассоциации материнского полиморфизма генов GST
и факторов окружающей среды с дефектами развития у ребенка

Table 2
Association of GST genetic polymorphisms in mothers and environmental
factors with developmental defects in the fetus

Патология у ребенка	Исследование	Дизайн исследования	Полиморфизм	Генотип матери	Внешний фактор	Ассоциация (OR, P-value)	
						Генотипа	Генотип + фактор
Низкая масса тела при рождении	Sasaki et al. [35]	Когорта (293 женщины)	GSTM1 (del)	GSTM1*0/0*	Курение	-	P = 0,004
			CYP1A1*2A + GSTM1 (del)	TT + GSTM1*0/0*		-	P = 0,01
	Wang et al. [48]	Случай-контроль (174 - случай, 567 - контроль)	GSTT1 (del)	GSTT1*0/0*	Курение	OR = 2,8 (1,2-6,7)	P < 0,001
	Sram et al. [41]	Когорта (1013 женщин)	CYP1A1*2A + GSTM1 (del)	TT+GSTM1*0/0*	Курение	OR = 1,5 (1,0-2,1)	P < 0,05
	Danileviciute et al. [6]	Когорта (543 женщины)	GSTT1 (del)	GSTT1*0/0*	Курение	P = 0,018	P = 0,036
			GSTT1 (del) + GSTM1 (del)	GSTT1*0/0* + GSTM1*0/0*		P = 0,078	P = 0,008
	Danileviciute et al. [7]	Когорта (682 женщины)	GSTM1 (del)	GSTM1*0/0*	Тригалометаны в питьевой воде	-	OR = 4,2 (1,2-14,3)
	Duarte-Salles et al. [9]	Когорта (657 женщин)	GSTP1 (Ile105Val)	аллель105Val	Диета с низким содержанием витамина C, содержание в пище бенз[а]пирена	P = 0,069	P = 0,003
	Yamada et al. [49]	Когорта (134 женщины)	GSTM1 (del)	GSTM1*0/0*	-	P = 0,035	-
	Delpisheh et al. [8]	Случай-контроль (90- случай, 180 - контроль)	GSTT1 (del)	GSTT1*0/0*	Курение		OR = 1,5 (1,1-3,1)
			GSTM1 (del)	GSTM1*0/0*			OR = 1,5 (1,2-3,7)
	Беспалова с соавт. [3]	Случай-контроль (26- случай, 34- контроль)	GSTP1 (Ile105Val) + GSTP1 (Ala114Val)	A/C	Курение	OR = 4,3 (1,3-14,1)	-
	Sharma et al. [38]	Когорта (50 женщин)	GSTM1 (del) + GSTT1 (del)	GSTM1*0/0* + GSTT1*0/0*	Пестициды	P < 0,05	
				GSTM1*0/0*			P < 0,05

ния показывают, что GSTM1*0/0* у женщин можно рассматривать в качестве фактора риска невынашивания беременности (НБ) и дефектов развития у плода.

Однако, принимая во внимание сложность взаимодействия ПАУ и генетического полиморфизма, оценка риска патологии у беременных женщин только на основании генотипа GSTM1 недостаточна. В зависимости от степени загрязнения окружающей среды может меняться чувствительность к ксенобиотикам у беременных женщин: то, что являлось фак-

тором риска для генотипа GSTM1*0/0* в одних условиях, может стать фактором устойчивости в других. Кроме того, степень риска генотипа GSTM1*0/0* также может зависеть и от его комбинации с другими функционально ослабленными вариантами GST, в особенности с генотипом GSTT1*0/0*.

GSTT1

Ген GSTT1 (хромосома 22q11.2) кодирует ферменты GSTT1, выявляемые у человека, главным образом, в эритроцитах, более низкие уровни их экспрес-

Information about authors:

GORDEEVA Lyudmila Aleksandrovn, PhD Biology, head of laboratory immunogenetics, Institute of Human Ecology, Kemerovo, Russia. E-mail: ihe@kemtel.ru

VORONINA Elena Nikolaevna, PhD Biology, junior research fellow, laboratory pharmacogenomics, Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Novosibirsk, Russia. E-mail: voronina_l@inbox.ru

GLUSHKOV Andrej Nikolaevich, MD, professor, director, Institute of Human Ecology, Kemerovo, Russia. E-mail: ihe@kemtel.ru

Таблица 2 (продолжение)
Table 2 (continuation)

Патология у ребенка	Исследование	Дизайн исследования	Полиморфизм	Генотип матери	Внешний фактор	Ассоциация (OR, P-value)	
						Генотипа	Генотип + фактор
Расщелина губы и/или неба	Hozyasz et al. [16]	Случай-контроль (121- случай, 80- контроль)	GSTM1 (del) + GSTT1 (del)	GSTM1*0/0* + GSTT1*0/0*	Курение	OR = 6,9 (1,3-36,6)	-
	vanRoosj et al.[47]	Случай-контроль (84- случай, 73- контроль)	GSTT1 (del)	GSTT1*0/0*	Курение	-	OR = 3,2 (0,9-11,6)
	Krapels et al. [22]	Случай-контроль (155- случай, 195- контроль)	GSTP1 (Ile105Val)	аллель 105Val	Курение	OR = 1,5 (0,9-2,5), P > 0,05	OR = 1,9 (0,9-4,0), P > 0,05
Атрезия пищевода	Filonzi et al. [11]	Случай-контроль (20- случай, 40- контроль)	GSTM1 (del)	GSTM1*0/0*	-	P = 0,022	-
Снижение функций легких	Chen et al.[5]	Когорта (370 матерей и 370 детей)	GSTM1 (del)	GSTM1*0/0*	Курение	-	-
Врожденные пороки развития (ВПР):	Gordeeva et al. [12]	Случай-контроль (235- случай, 273- контроль)	GSTT1 (del)	GSTT1*0/0*	-	OR = 3,6 (2,3-5,6), P = 0,001	-
- ВПР сердечно-сосудистой системы						OR = 5,0 (2,5-10,2)	-
- ВПР мочевыделительной системы						OR = 4,2 (1,9-9,0)	-
- ВПР центральной нервной системы						OR = 4,4 (2,1-9,1)	-
Пороки сердца (транспозиция магистральных артерий, тетрада Фалло, дефект межжелудочковой перегородки и т.д.)	Tang et al. [43]	Случай-контроль (616- случай, 1645- контроль)	GSTA4		Курение		
			rs2397135	CC			OR = 1,7 (1,2-2,5)
			rs182623	TT			OR = 1,7 (1,1-2,4)

сии были найдены в печени и легких [25]. Ферменты GSTT1 в плаценте не обнаружены в течение всей беременности [39].

Идентифицировано два аллеля гена: GSTT1A и GSTT1-0(del), последний характеризуется протяженной делецией в структурной части гена, что связано с отсутствием активности ферментов GSTT1 у человека, и ассоциацией с разными заболеваниями [25].

По сравнению с ферментами GSTM1 ферменты GSTT1 могут проявлять специфичность по отношению к катализируемому субстрату. В качестве субстрата для них чаще выступают небольшие карбоновые цепочки, содержащие, по крайней мере, одну эпоксидную группу. Кодированные геном GSTT1 изоферменты связаны с детоксикацией метаболитов более опасных для клетки химических канцерогенов, таких как 1,3-бутадиен, дигалоалкены, стирен-7,8-оксид и оксид этилена. У людей с генотипом GSTT1*0/0* снижена способность к метаболизму вышеперечисленных канцерогенов [25].

Молекулярно-эпидемиологические исследования показали, что гомозиготность по аллелю GSTT1-0 (генотип GSTT1*0/0*) у женщин связана с риском патологической беременности и дефектами развития

у плода (табл. 1 и табл. 2). Таким образом, у женщин гомозиготный генотип GSTT1*0/0* может рассматриваться в качестве фактора риска репродуктивных нарушений, особенно на фоне курения.

Механизмы влияния генов GSTT1 и GSTM1 на развитие разных видов патологии беременности до конца не выяснены. Предполагается, что при НБ функционально ослабленные варианты этих генов в большей степени связаны с глутатионзависимой антиоксидантной защитой в результате изменения активности системы перекисного окисления липидов и снижения метаболической и детоксицирующей функции плаценты у беременных женщин [3]. Интенсивность перекисного окисления липидов, связанная с полиморфизмом генов GST, оказывает токсичное действие на клеточные мембраны [3]. В пользу этого предположения свидетельствуют работы, в которых выявлены ассоциации функционально ослабленных вариантов генов GSTT1 и GSTM1 с развитием плацентарной недостаточности и с гестозом у беременных женщин [3, 27]. Неправильное развитие плаценты во время беременности также становится дополнительным источником свободных радикалов в фетоплацентарном комплексе [3]. Не исключено, что

у женщин с функционально ослабленными генотипами GSTT1 и GSTM1 вредные факторы окружающей среды в комбинации с эндогенными факторами способны оказывать синергичный эффект через оксидативный стресс и приводить к дефектам развития у плода.

GSTP1

Ген GSTP1 (хромосома 11q13) кодирует ферменты GSTP1, которые у женщин в основном выявляются в эпителиальной ткани легких, молочных железах, мочевом пузыре. Ферменты GSTP1 являются мажорными ферментами GST плаценты. Есть мнение, что их активность в большей степени связана с метаболизмом гормонов, чем с процессами детоксикации ксенобиотиков [39]. Однако Obolenskaya M. с соавт. (2004) показали, что активность ферментов GSTP1 в плаценте является неспецифическим индикатором влияния неблагоприятных факторов окружающей среды, а также показателем эффективности детоксикации в плаценте и степени риска для плода [30].

В гене GSTP1 наиболее изучены две функциональные однонуклеотидные замены (SNP): с.313A>G в 5 экзоне гена, приводящая к замене аминокислот Ile→Val в 105 кодоне (rs1695) и с.341C>T, связанная с заменой аминокислот Ala→Val в 114 кодоне (rs1138272). У носителей аллеля 105Ile обнаружена повышенная каталитическая активность фермента по отношению к 1-хлор-2,4-динитробензолу по сравнению с носителями аллеля 105Val. Напротив, носители аллеля 105Val имеют повышенную каталитическую активность ферментов к ПАУ-диолэпоксидам. Предполагается, что замена в Ala→Val в 114 кодоне усиливает эффект замены аминокислот Ile→Val в 105 кодоне [42].

Роль полиморфизма гена GSTP1 в развитии репродуктивной патологии менее изучена по сравнению с генами GST локусов M1 и T1, тем не менее, результаты исследований показывают, что в большинстве случаев аллель 105Val гена GSTP1 выступает предиктором репродуктивных нарушений у женщин (табл. 1 и 2). Как предполагается, носители генотипа Val/Val гена GSTP1 являются более чувствительными к воздействию канцерогенов, имеющих структурное сходство с 1-хлор-2,4-динитробензолом, но менее восприимчивыми к ПАУ-диолэпоксидам [42].

Таким образом, для уточнения влияния аллелей гена GSTP1 у женщин на предрасположенность к отдельным видам патологии беременности и дефектам развития у плода необходимы знания о спектре тератогенов, воздействию которых подвергается беременная женщина, а также условий их жизни (вредные привычки, диета, местожительство и т.д.). В зависимости от природы химических соединений может меняться степень риска, связанная с геном и его продуктом.

GSTA

Кластер генов GSTA (хромосома 6p12) включает 5 функциональных генов: GSTA1, GSTA2, GSTA3,

GSTA4 и GSTA5, и 7 псевдогенов. Гены GSTA1, GSTA2 и GSTA4 широко экспрессируются во всех тканях. Транскрипт GSTA3 редко выявляется в связи с дефектом сплайсинга, предположительно экспрессия гена зависит от онтогенеза. Продукт экспрессии гена GSTA5 до сих пор не найден в какой-либо ткани [10].

Роль генов GSTA в развитии репродуктивных нарушений у женщин стала изучаться недавно. Несмотря на это, выявлены ассоциации отдельных вариантов генов GSTA1 и GSTA4 у женщин с НБ и дефектами развития у плода (табл. 1 и 2).

В случае ассоциации SNP-69C>T(rs3957357) гена GSTA1 с НБ получены противоречивые данные. Обнаружено, что у итальянок вариант -69T гена GSTA1 ассоциирован с риском НБ [32], но у китайнок такой связи не прослеживается [50]. Как показали исследования, у носителей аллеля -69T снижена экспрессия гена и количество белка GSTA [32].

Интересные факты получены в исследовании Bechс соавт. (2006), где было найдено, что у пьющих много кофе американок риск рождения мертвого плода значительно выше, если у женщин выявлялась комбинация функционально ослабленных генотипов генов GSTA1 (rs3957357), CYP1A2 (rs762551) и аллелей NAT2*5, NAT2*6 и NAT2*7. Но отдельно друг от друга эти генотипы и аллели у женщин не вносили значимого эффекта в риск мертворождения [1].

Ген GSTA4 высоко полиморфен. Исследования Tang X. с соавт. (2014) показали, что генотипы GGc.*4045G>T (rs2397135) и TT с.-1830T>A (rs182623) гена GSTA4 у курящих матерей могут быть предикторами пороков сердца у плода [43]. Ранее обнаружено, что SNPc.-1830T>A гена GSTA4 может повышать активность транскрипции гена. У носителей варианта -1830A детоксицирующая функция фермента увеличена, и они реже болеют раком легкого [33]. Кодируемые геном ферменты высоко активны в отношении 4-гидроксигидрокси-2-ноненала — побочного продукта перекисного окисления липидов и арахидоновой кислоты, индуцирующего апоптоз в клетках, особенно у курильщиков [33].

Таким образом, информации о реальном эффекте полиморфизма в генах GSTA1 и GSTA4 у женщин в развитии репродуктивных нарушений у женщин слишком мало. Предварительные данные указывают на необходимость более тщательного исследования в данном направлении.

СЕМЕЙСТВО ГЕНОВ АРИЛАМИН-N-АЦЕТИЛТРАНСФЕРАЗ (NAT)

Семейство генов NAT (хромосома 8p23.1-21.3) кодируют ферменты NAT1 и NAT2, первичной функцией которых является N- и O-ацетилирование ксенобиотиков, содержащих ароматические и гетероциклические амины выхлопных газов двигателей, а также гидрозиновые группы — компоненты табачного дыма, некоторые лекарства, пестициды и т.д. [4]. Установлено, что ферменты NAT1 и NAT2 имеют перекрывающиеся, но четко отличающиеся профили специ-

фических активностей [4]. Молекулярно-эпидемиологические исследования показали, что по активности фенотипа ацетилирования всех людей можно разделить на группы «быстрых» и «медленных» ацетиляторов, это определяется полиморфизмом в генах NAT.

NAT1

Экспрессия гена NAT1 у человека обнаружена почти во всех тканях, включая эритроциты и лейкоциты. На ранних сроках беременности уровень экспрессии гена NAT1 в плаценте в 1000 раз выше уровня экспрессии гена NAT2 [21, 39]. Ферменты NAT1 имеют оригинальный субстратно специфичный профиль и в дополнении к метаболизму ксенобиотиков могут участвовать в ацетилировании р-аминобензойной кислоты и р-аминобензоил-L-глутамата — продуктов метаболизма фолатов [21].

Ген NAT1 полиморфен, установлено более 25 аллелей, оказывающих влияние на активность фермента. Наиболее хорошо охарактеризованы аллели NAT1*10 (1088T>A, rs1057126 и 1095C>A, rs15561) и NAT1*11, который представлен сочетанием 6 SNP: rs4986989, rs4986988, rs4987076, rs4986990, rs4986783, rs72554666. Носители аллелей NAT1*10 и NAT1*11 характеризуются высокой N-ацетилирующей активностью ферментов NAT1 и чаще болеют раком [4], а новорожденные дети чаще имеют расщелину губы и spina bifida [24, 47].

Исследования Jensen с соавт. (2005, 2006) показали, что женщины с двумя копиями аллеля NAT1*11 в два раза чаще вынашивают ребенка со spina bifida, по сравнению с женщинами с одной копией этого аллеля. Авторы предположили, что во время беременности генотип NAT1 вместе с курением еще сильнее будут увеличивать риск spina bifida у плода [19, 20]. Предполагается также, что генетически высокий синтез ферментов NAT1 у беременных женщин может коррелировать со снижением концентрации фолатов в крови и способствовать нарушению процессов формирования нервной трубки и аномальному развитию плода [21].

Таким образом, «быстрые» аллели гена NAT1 у женщин во время беременности могут отвечать за активацию экзо- и эндогенных тератогенов и способствовать фолат-зависимым дефектам развития плода.

NAT2

Ген NAT2 кодирует ферменты NAT2, которые у женщин преимущественно синтезируются в клетках печени и эпителия кишечника, во время беременности ген экспрессируется и в плаценте [39].

В гене NAT2 идентифицировано более 20 аллельных вариантов, ответственных за фенотипы «быстрого» и «медленного» ацетилирования. К аллелям «медленного» ацетилирования относят группы NAT2*5 (с.341T>C, rs1801280 и с.481C>T, rs1799929), NAT2*6 (с.282C>T, rs1041983 и с.590G>A, rs1799930), NAT2*7 (с.857G>A, rs1799931), NAT2*13 [11, 37].

Эпидемиологические исследования показали, что фенотипический статус ацетилирования зависит от состояния окружающей среды, диеты и приема лекарственных средств и вносит изменения в риски патологии у женщин [44]. В таблице 3 приведены результаты исследований для полиморфизма гена NAT2 и факторов среды с риском развития репродуктивных нарушений у женщин.

Исследования, представленные в таблице 3, показывают, что наблюдается связь между материнскими аллелями «медленного» ацетилирования гена NAT2 (NAT2*5 и NAT2*6) с риском отдельных врожденных дефектов развития у ребенка (гастрошизис, косопласть, дефекты развития нервной трубки). С другой стороны, не прослеживается ассоциация материнского фенотипа «медленного» ацетилирования NAT2 с риском расщелины губы и/или неба и spina bifida у ребенка [20, 47]. По-видимому, генетически детерминированное «медленное» ацетилирование у женщины не вносит существенный вклад в реализацию этих дефектов развития у ребенка. Поскольку аномалии развития у детей гетерогенны, то они могут иметь разную этиологию, а значит и разные факторы риска, связанные с геном NAT2. Кроме то-

Таблица 3
Ассоциации полиморфизма гена NAT2 у женщин и факторов окружающей среды с риском развития патологии беременности и дефектами развития у плода

Table 3
Association of NAT2 genetic polymorphism in women and environmental factors with risk of pathology pregnancy and developmental defects in the fetus

Патология	Исследование	Дизайн исследования	Внешний фактор	SNP	Аллель женщины	Ассоциация (OR и/или P-value)
Снижение фертильности	Taylor et al. [44]	Популяционное исследование, 319 женщин	Курение, алкоголь, кофеин	rs1799929, rs1799930, rs1208	NAT2*5, NAT2*6	P = 0,002 для курения P = 0,03 для алкоголя
Дефект нервной трубки у ребенка	Schmidt et al. [37]	Случай-контроль (768 - случай, 4143 - контроль)	Кофеин	rs762551 + rs1799929, rs1799930	CYP1A2*1F + NAT2*5, NAT2*6	OR = 3,1 (0,8-11,2)
Гастрошизис у ребенка	Jenkins et al. [18]	Популяционно основанное случай-контроль (170 - случай, 1484 - контроль)	Кофеин	rs1799930	NAT2*6	OR = 2,1 (1,1-4,2)
Врожденная косопласть у ребенка	Sommer et al. [40]	Популяционное исследование (1176 матерей и детей)	Курение	rs1799929	NAT2*5	P = 0,007

го, кодируемый геном NAT2 фенотип «медленного» ацетилирования неоднороден и зависит от дозы гена. У лиц с генотипом NAT2*6/*6 активность ферментов снижена на 30 % по сравнению с генотипом NAT2*5/*5 [34], это обстоятельство также необходимо учитывать при оценке взаимодействия между геном NAT2 у беременных женщин и риском дефектов развития у плода.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследования ассоциаций полиморфных вариантов генов II стадии детоксикации ксенобиотиков с нарушениями вынашивания беременности и дефектами развития плода подтверждают первоначальные предположения о вовлеченности этих генов в реализацию неблагоприятных эффектов ксенобиотиков в функционирование системы мать-плод. В целом можно отметить, что снижение функции глутатион-зависимого восстановления (GST) и ацетилирования (NAT) приводит к увеличению риска развития патологии беременности практически во всех исследованиях. Стоит однако отметить, что исследования в основном проводятся на небольших по объему группах, при этом сами группы исследования часто гетерогенны по этиологии заболевания, что делает невоз-

можным проведение мета-анализа для подтверждения ассоциации.

Накопленные знания о механизмах тератогенеза во время беременности свидетельствуют о чрезвычайной сложности этого процесса. Принимая во внимание сложность метаболизма ксенобиотиков и влияние генетического полиморфизма, оценка риска патологии у беременных женщин только на основании генотипа недостаточна. Необходимы знания о спектре тератогенов, воздействию которых подвергается беременная женщина, и условиях жизни (вредные привычки, диета, местожительство и т.д.). Также, в зависимости от степени загрязнения окружающей среды, может меняться чувствительность к ксенобиотикам у беременных женщин с разными вариантами этих генов: то, что являлось фактором риска в одних условиях, может стать фактором устойчивости в других.

Таким образом, очевидна необходимость дальнейшего изучения механизмов генетического контроля репродуктивной патологии у женщин, развивающейся в результате взаимодействия с факторами окружающей среды. Это позволит выделить среди женщин наиболее уязвимые группы с высоким риском развития патологической беременности и врожденных дефектов развития у плода, а также создать алгоритмы их выявления.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES:

1. Bech BH, Autrup H, Nohr EA, Henriksen TB, Olsen J. Stillbirth and slow metabolizers of caffeine: comparison by genotypes. *Int. J. Epidemiol.* 2006; 35(4): 948-953.
2. Bespalova ON, Arzhanova ON, Ivashchenko TE, Aseev MV, Aylamazyan EK, Baranov VS. Genetic factors predisposing to recurrent miscarriage. *Journal of Obstetrics and Gynecological diseases.* 2001; (2): 8-13. Russian (Беспалова О.Н., Аржанова О.Н., Иващенко Т.Э., Асеев М.В., Айламазян Э.К., Баранов В.С. Генетические факторы предрасположенности к привычному невынашиванию беременности ранних сроков // Ж. акуш. и жен. бол. 2001. № 2. С. 8-13)
3. Bespalova ON, Ivashchenko TE, Tarasenko OA, Malysheva OV, Baranov VS, Aylamazyan EK. Association of glutathione-S-transferase genes polymorphisms with placental insufficiency. *Journal of Obstetrics and Gynecological diseases.* 2006; (2): 25-32. Russian (Беспалова О.Н., Иващенко Т.Э., Тарасенко О.А., Малышева О.В., Баранов В.С., Айламазян Э.К. Плацентарная недостаточность и полиморфизм генов глутатион-S-трансфераз M1, T1 и P1 // Ж. акуш. и жен. бол. 2006. Т. LV(2). С. 25-32)
4. Butcher NJ, Minchin RF. Arylamine N-acetyltransferase 1: a novel drug target in cancer development. *Pharmacol. Rev.* 2012; 64(1): 147-165.
5. Chen X, Abdulhamid I, Woodcroft K. Maternal smoking during pregnancy, polymorphic CYP1A1 and GSTM1, and lung-function measures in urban family children. *Environ. Res.* 2011; 111(8): 1215-1221.
6. Danileviciute A, Grazuleviciene R, Paulauskas A, Nadisauskiene R, Nieuwenhuijsen MJ. Low-level maternal smoking and infant birthweight reduction: genetic contributions of GSTT1 and GSTM1 polymorphisms. *BMC Pregnancy and Childbirth.* 2012. 12: 161. Cited 23.04.2015. DOI: 10.1186/1471-2393-12-161.
7. Danileviciute A, Grazuleviciene R, Vencloviene J, Paulauskas A, Nieuwenhuijsen MJ. Exposure to Drinking Water Trihalomethanes and Their Association with Low Birth Weight and Small for Gestational Age in Genetically Susceptible Women. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2012; 9(12): 4470-4485.
8. Delpisheh A, Brabin L, Topping J, Reyad M, Tang AW, Brabin BJ. A case-control study of CYP1A1, GSTT1 and GSTM1 gene polymorphisms, pregnancy smoking and fetal growth restriction. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2009; 143(1): 38-42.
9. Duarte-Salles T, Mendez MA, Morales E, Bustamante M, Rodrigues-Vicente A, Kogevinas M, et al. Dietary benzo(a)pyrene and fetal growth: effect modification by vitamin C intake and glutathione S-transferase P1 polymorphism. *Environ. Int.* 2012; 45: 1-8. Cited 22.04.2015. DOI: 10.1016/j.envint.2012.04.002.
10. DyuzhevZhA. Glutathione-S-Transferases: genetics, biochemistry, significance in medicine. In: ingenlab.ru. Posted 04.11.2009, available at: <http://www.ingenlab.ru/specs/review/html>. (accessed 02.03.2015). Russian (Дюжев Ж.А. Глутатион-S-трансферазы: генетика, биохимия, значение в медицине. На: ingenlab.ru, дата размещения: 04.11.2009, <http://www.ingenlab.ru/specs/review/html>, (обращение: 02.03.2015.))
11. Filonzi L, Magnani C, de'Angelis GL, Dallaglio S, Nonnis Marzano F. Evidence That Polymorphic Deletion of the Glutathione S-Transferase Gene, GSTM1, is Associated with Esophageal Atresia. *Birth Defects Res. A Clin. Mol. Teratol.* 2010; 88(9): 743-747.
12. Gordeeva LA, Voronina EN, Sokolova EA, Ermolenko NA, Gareeva JV, Sutulina I.M., et al. Association GSTT1, GSTM1 and GSTP1 (Ile105Val) genetic polymorphisms in mothers with risk of congenital malformations in their children in Western Siberia: a case-control study. *Prenat. Diagn.* 2013; 33(11): 1095-1101.
13. Hayes JD, Flanagan JU, Jowsey IR. Glutathione Transferases. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2005; 45: 51-88.

14. Hirvonen A, Taylor JA, Wilcox A, Berkowitz G, Schachter B, Chaparro C. et al. Xenobiotic metabolism genes and the risk of recurrent spontaneous abortion. *Epidemiology*. 1996; 7(2): 206-208.
15. Hong YC, Lee K-H, Yi C-H, Ha EH, Christiani DC. Genetic susceptibility of term pregnant women to oxidative damage. *Toxicol. Lett*. 2002; 129(3): 255-262.
16. Hozyaszk KK, Mostowska A, Surowiec Z, Zagodzi E. Genetic polymorphisms of GSTM1 and GSTT1 in mothers of children with isolated cleft lip with or without cleft palate. *Przegl. Lek*. 2005; 62(10): 1019-1022.
17. Ivashchenko TE, Partsalis GK, Prokopenko VM, Pavlova NG, Arutyunyan AV, Baranov VS. Genotypical and biochemical analyses of placentas in women with pregnancy miscarriage. *Journal of Obstetrics and Gynecological diseases*. 2006; LV(2): 58-63. Russian (Ивашченко Т.Э., Парцалис Г.К., Прокопенко В.М., Павлова Н.Г., Арутюнян А.В., Баранов В.С. Генотипический и биохимический анализ плацент у женщин с самопроизвольным досрочным прерыванием беременности //Ж. акуш. и жен. болезн. 2006. Т. LV(2). С. 58-63)
18. Jenkins MM, Reefhuis J, Gallagher ML, Mulle JG, Hoffmann TJ, Koontz DA, et al. Maternal smoking, xenobiotic metabolizing enzyme gene variants, and gastroschisis risk. *Am. J. Med. Genet. A*. V. 2014; 164A(6): 1454-1463.
19. Jensen LE, Hoess K, Mitchell LE, Whitehead AS. Loss of function polymorphisms in NAT1 protect against spina bifida. *Hum. Genet*. 2006; 120(1): 52-57.
20. Jensen LE, Hoess K, Whitehead AS, Mitchell LE. The NAT1 C1095A Polymorphism, Maternal Multivitamin Use and Smoking, and the Risk of Spina Bifida. *Birth Defects Res. A Clin. Mol. Teratol*. 2005; 73(7): 512-516.
21. Karkishchenko NN, Petrova NV, Slobodenyuk VV. Highly specific species primers to genes Nat1 and Nat2 for comparative studies in humans and laboratory animals. *Biomedicine*. 2014; (2): 4-24. Russian (Каркищенко Н.Н., Петрова Н.В., Слободенюк В.В. Высокоспецифичные видовые праймеры к генам Nat1 и Nat2 для сравнительных исследований у человека и лабораторных животных //Биомедицина. 2014. № 2. С. 4-24).
22. Krapels IP, Raijmakers-Eichhorn J, Peters WH, Roefols HM, Ras F, Sreegers-Theunissen PR, et al. The I,105V polymorphism in glutathione S-transferase P1, parental smoking and the risk for nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate. *Eur. J. Hum. Genet*. 2008; 16(3): 358-366.
23. Kulinskiy VI. Xenobiotics detoxication. *Soros Educational Journal*. 1999; (1): 8-12. Russian (Кулинский В.И. Обезвреживание ксенобиотиков // Соросовский образовательный журнал. 1999. № 1. С. 8-12)
24. Lammer EJ, Shaw GM, Iovannisci DM, VanWaes J, Finnell RH. Maternal Smoking and the Risk of Orofacial Clefts Susceptibility with NAT1 and NAT2 Polymorphisms. *Epidemiology*. 2004; 15(2): 150-156.
25. Landi S. Mammalian class theta GST and differential susceptibility to carcinogens: a review. *Mutat. Res*. 2000; 463(3): 247-283.
26. Liu Y, Tang Y-B, Chen J, Huang Z-X. Meta-analysis of GSTT1 null genotype and preterm delivery risk. *Int. J. Clin. Exp. Med*. 2014; 7(6): 1537-1541.
27. Mikhaylin ES, Ivashchenko TE, Baranov VS, Aylamazyan EK. The estimation of the frequencies of GSTT1 and GSTM1 0/0 genotype in case of gestosis. *Journal of Obstetrics and Gynecological diseases*. 2010; LVI (6): 79-85. Russian (Михайлин Е.С., Ивашченко Т.Э., Баранов В.С., Айламазян Э.К. Оценка частоты встречаемости «нулевых» аллелей генов GSTT1 и GSTM1 при гестозе //Ж. акуш. и жен. болезн. 2010. Т. LVI(6). С. 79-85)
28. Nair RR, Khanna A, Singh K. (2013) Association of GSTT1 and GSTM1 polymorphisms with early pregnancy loss in an Indian population and a meta-analysis. *Reprod. BioMed. Online*. 26(4): 313-22. Cited 24.09.2014. DOI: 10.1016/j.rbmo.2012.12.004.
29. Nonaka T, Takakuwa K, Tanaka K. Analysis of the polymorphisms of genes coding biotransformation enzymes in recurrent miscarriage in the Japanese population. *J. Obstet. Gynaecol. Res*. 2011; 37(10): 1352-1358.
30. Obolenskaya M, Teplyuk N, Sasonova L, Prima V, Malko M, Bondarenko E, et al. Glutathione S-transferase activity and PAH-DNA adducts in human placenta as a risk factor for newborn in radioactively contaminated regions. *International Journal of Radiation Medicine*. 2004; 6(1-4): 154-166.
31. Parveen F, Faridi RM, Das V, Tripathi G, Agrawal S. Genetic association of phase I and phase II detoxification genes with recurrent miscarriages among North Indian women. *Mol. Hum. Reprod*. 2010; 16(3): 207-214.
32. Polimanti R, Piacentini S, Lazzarin N, Vaquero E, Re MA, Manfredotto D, et al. Glutathione S-transferase genes and the risk of recurrent miscarriage in Italian women. *Fertil. Steril*. 2012; 98(2): 396-400.
33. Qian J, Jing J, Jin G, Wang H, Wang Y, Liu H, et al. Association Between Polymorphisms in the GSTA4 Gene and Risk of Lung Cancer: A Case-Control Study in a Southeastern Chinese Population. *Mol. Carcinog*. 2009; 48(3): 253-259.
34. Ruiz JD, Martinez C, Anderson K, Gross M, Lang NP, Garsia-Martin E, et al. The Differential Effect of NAT2 Variant Alleles Permits Refinement in Phenotype Inference and Identifies a Very Slow Acetylation Genotype. *PLoS ONE*. 2012; 7(9): e44629. Cited 29.09.2015. DOI:10.1371/journal.pone.0044629.
35. Sasaki S, Kondo T, Sata F, Saijo Y, Katoh S, Nakajima S, et al. Maternal smoking during pregnancy and genetic polymorphisms in the Ah receptor, CYP1A1 and GSTM1 affect infant birth size in Japanese subjects. *Mol. Hum. Reprod*. 2006; 12(2): 77-83.
36. Sata F, Yamada H, Kondo T, Gong Y, Tozaki S, Kobashi G, et al. Glutathione S-transferase M1 and T1 polymorphisms and the risk of recurrent pregnancy loss. *Mol. Hum. Reprod*. 2003; 9(3): 165-169.
37. Schmidt RJ, Romitti PA, Burns TL, Murray JC, Browne ML, Druschel CM, et al. Caffeine, Selected Metabolic Gene Variants, and Risk for Neural Tube Defects. *Birth Defects Res. A Clin. Mol. Teratol*. 2010; 88(7): 560-569.
38. Sharma E, Mustafa M, Pathak R, Guleria K, Ahmed RS, Vaid NB, et al. A case control study of gene environmental interaction in fetal growth restriction with special reference to organochlorine pesticides. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol*. 2012; 161(2): 163-169.
39. Sokova EA. Particularities of human drug-metabolizing system in fetoplacental complex. *Biomedicine*. 2008; (1): 14-25. Russian (Сокова Е.А. Особенности системы биотрансформации лекарственных средств в фетоплацентарном комплексе //Биомедицина. 2008. № 1. С. 14-25.)
40. Sommer A, Blanton SH, Weymouth K, Alvarez C, Richards BS, Barnes D., et al. Smoking, the Xenobiotic Pathway, and Clubfoot. *Birth Defects Res A Clin. Mol. Teratol*. 2011; 91(1): 20-28.
41. Sram RJ, Binkova B, Dejmek J, Chvatalova I, Solansky I, Topinka J. Association of DNA adducts and genotypes with birth weight. *Mutat. Res*. 2006; 608(2): 121-128.
42. Stupko EE, Shenin VA, Kolesnikova LI, Labygina AV, Suturina LV. The role of polymorphisms genes of detoxification of xenobiotics in the development of endometriosis and hysteromyoma in women. *Siberian Medical Journal*. 2011; (5): 5-8. Russian (Ступко Е.Е., Шенин В.А., Колесникова Л.И., Лabyгина А.В., Сутурина Л.В. Роль полиморфизмов генов детоксикации ксенобиотиков в развитии миомы матки и эндометриоза //Сибирский медицинский журнал. 2011. № 5. С. 5-8)

43. Tang X, Nick TG, Cleves MA, Erickson SW, Li M, Li J, et al. Maternal Obesity and Tobacco Use Modify the Impact of Genetic Variants on the Occurrence of Conotruncal Heart Defects. *PLoS ONE*. 2014; 9(10): e108903. Cited 11.03.2015. DOI:10.1371/journal.pone.0108903.
44. Taylor KC, Small CM, Dominguez CE, Murray LE, Tang W, Wilson MM, et al. Alcohol, Smoking, and Caffeine in Relation to Fecundability, With Effect Modification by NAT2. *Ann. Epidemiol.* 2011; 21(11): 864-872.
45. Topinka J, Binkova B, Mrackova G, Stavkova Z, Peterka V, Benes I, et al. Influence of GSTM1 and NAT2 Genotypes on Placental DNA Adducts in an Environmentally Exposed Population. *Environ. Mol. Mutagen.* 1997; 30(2): 184-195.
46. Tsai H-J, Liu X, Mestan K, Yu Y, Zhang S, Fang Y, et al. Maternal cigarette smoking, metabolic gene polymorphisms, and preterm delivery: new insights on GxE interactions and pathogenic pathways. *Hum. Genet.* 2008; 123(4): 359-369.
47. Van Rooij IA, Groenen PM, van Drongelen M, Te Morsche RH, Peters WH, Steegers-Tuinissen RP. Orofacial Clefts and Spina Bifida: N-Acetyltransferase Phenotype, Maternal Smoking, and Medication Use. *Teratology*. 2002; 66(5): 260-266.
48. Wang X, Zuckerman B, Pearson C, Kaufmann G, Chen C, Wang G, et al. Maternal cigarette smoking, metabolic gene polymorphism, and infant birth weight. *JAMA*. 2002; 287(2): 195-202.
49. Yamada H, Sata F, Kato EH, Saijo Y, Kataoka S, Morikawa M, et al. A polymorphism in the CYP17 gene and intrauterine fetal growth restriction. *Mol. Hum. Reprod.* 2004; 10(1): 49-53.
50. Zong C, Sha Y, Xiang H, Wang J, Chen D, Liu J, et al. Glutathione S-transferase A1 polymorphism and the risk of recurrent spontaneous abortion in Chinese Han population. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2014; 31(3): 379-382.
51. Zusterzeel PL, Nelen WL, Roelofs HM, Peters WH, Blom HJ, Sreegers EA. Polymorphisms in biotransformation enzymes and the risk for recurrent early pregnancy loss. *Mol. Hum. Reprod.* 2000; 6(5): 474-478.



Статья поступила в редакцию 23.04.2016 г.

Сергеева А.В., Саперкин Н.В.

Нижегородская государственная медицинская академия,
г. Нижний Новгород

РОЛЬ ОПЫТОВ САМОЗАРАЖЕНИЯ В ИСТОРИИ ИЗУЧЕНИЯ ИНФЕКЦИОННОЙ ПАТОЛОГИИ

Статья написана в рамках исследований по истории эпидемиологии, проводимых в НижГМА.

Цель исследования – осмысление значения экспериментов, поставленных врачами и исследователями на себе, в становлении учения о причинах, эпидемиологических и клинических проявлениях, а также мерах профилактики различных инфекционных и паразитарных болезней.

Методы. Поиск и критическая оценка информации, полученной из архивов и электронных ресурсов.

Результаты. Авторами были сформулированы основные характеристики (организационные, этические и пр.) подобных опытов, проведена историко-эпидемиологическая оценка экспериментов по самозаражению. Кроме того, дано оригинальное определение самозаражению как варианту научного эксперимента.

Заключение. Приведены факты, позволяющие говорить о научно-медицинском, педагогическом и социальном значении опытов, основанных на самозаражении.

Ключевые слова: история; эпидемиология; эксперимент; самозаражение; холера; чума; орнитоз; аскаридоз; лихорадка.

Sergeeva A.V., Saperkin N.V.

Nizhniy Novgorod State Medical Academy, Nizhniy Novgorod

HOW SELF-INFECTING OF RESEARCHERS CONTRIBUTED TO STUDY OF INFECTIOUS DISEASES

Objective – to estimate the significance of experiments of self-infecting physicians and researchers for the study of causative agents, epidemiologic and clinical features as well as prevention of infections.

Methods. Search and critical appraisal of the information retrieving from archives and on-line resources.

Results. The authors determined main characteristics (organization, ethical etc) of the experiments of this kind, gave the historic and epidemiologic evaluation of self-infecting. Moreover, they elaborated their own comprehensive definition of the experiment on self-infecting as a type of scientific medical experiments.

Conclusions. The article outlined the medical and scientific, pedagogical, and social significance of the experiments based on self-infecting.

Key words: history of medicine; epidemiology; infection; cholera; plague; ornithosis; lumbricosis; fever.

В истории развития медицинской науки выделяют, в широком смысле, несколько основных периодов: наблюдательный, экспериментальный и доказательный. Применительно к эпидемио-

логии также предложена аналогичная периодизация в истории ее становления.

Вплоть до XVII века, по сути, единственным методом познания в медицине было наблюдение, глав-

ной целью которого являлся сбор, накопление и описание тех или иных фактов, происходящих в обществе или в организме человека. Люди, имеющие отношение к медицине (лекари, ученые и пр.), планомерно и целенаправленно собирали информацию о проявлениях и особенностях различных заболеваний, среди которых особое внимание традиционно уделялось инфекционным, «повальным». Использование таких приёмов, как описание и сравнение, давало возможность получать качественную характеристику явлений. Расширение методов познания, а именно добавление приёмов измерения, повышая объективность данных, позволяло дать количественную оценку не только клиническим проявлениям, но и процессу распространения инфекции в сообществе. Однако и в том, и в другом случае, исследователь или практикующий врач имел возможность только констатировать ход естественных или патологических процессов без каких-либо вмешательств.

С момента появления экспериментального подхода медицина, как известно, приобретает научный характер. Основоположник этого направления К. Бернар изложил основные её положения в своём программном труде «Введение в изучение экспериментальной медицины» [16]. Безусловно, эксперимент является неотъемлемой частью современной медицинской науки и, в том числе, в сфере изучения инфекционной патологии.

Особенность медицинского экспериментирования состоит в необходимости окончательных испытаний на человеческом организме, а это в свою очередь создаёт риски для его жизни и здоровья. Однако эпидемиологические и клинические экспериментальные исследования играют важную роль в развитии науки и, следовательно, обеспечении качества жизни. Малек П. отмечал [11], что «необходимость проведения эксперимента на человеке не подлежит сомнению и признается всеми. Медицина не может идти вперед без этого». Всякий эксперимент требует высокой ответственности исследователя и тщательной подготовки, при этом должно быть получено добровольное согласие участников, а также дана полная информация о цели, задачах и ценности экспериментов [13]. Отметим, что в определении А.П. Зильбера [8] клинический эксперимент трактуется как «... проверка на больном в строго регламентированных условиях новых средств диагностики, лечения и профилактики или старых средств, примененных в новых условиях или для новых целей».

В терминологическом плане медицинские аспекты эксперимента требуют некоторых комментариев. Хорошо известны основные объекты экспериментального исследования (явления природы и общества), а также способы его постановки, а именно, моделирование в искусственных или естественных условиях

[1, 2]. В организационном плане эксперимент может принимать разнообразные формы. Медицинский эксперимент может осуществляться с разными целями и включает в себя опыты *in vitro*, *in vivo*, эксперименты на добровольцах (здоровых людях), в т.ч. клинические эксперименты.

Отдельно следует отметить так называемые эксперименты исследователей на себе или, как их иначе называют, опыты самозаражения или самоэксперимент. В истории профилактической медицины опыты самозаражения медиков и учёных стали яркой иллюстрацией борьбы с инфекционными заболеваниями, т.к. в целом многовековая борьба человечества с инфекционными болезнями представляет собой историю мужества, борьбы и самопожертвования [5].

Целью нашего исследования явилась историко-эпидемиологическая оценка роли опытов самозаражения в становлении учения об инфекционной патологии и осмысления их значения для современной медицинской науки и практики.

Прежде всего важно отметить, что, несмотря на наличие в некоторых европейских языках такой лексической единицы (*рус.* самозаражение, *нем.* Selbstversuche), в литературе отсутствует чёткое научное определение этого явления. Более того, нередко авторы избегают применения существительного «самозаражение» (дабы не путать с понятием «аутоинфекция»), заменяя его словосочетаниями (*англ.* risking own life in research, *узбек.* уз-узини зарарлаш тажрибаси).

Мы систематизировали информацию об экспериментах по самозаражению, проведённых в разных странах. Оказалось, что подобные работы были посвящены широкому спектру вопросов, связанных с инфекционными и паразитарными болезнями (более 20 нозологических форм). Подобные опыты характеризуются, на наш взгляд, следующими особенностями.

Неотъемлемой чертой таких экспериментов всегда оставался высокий потенциальный риск здоровью исследователя. Объектом исследования становился сам врач, который выступал и как исполнитель, и как наблюдатель, регистрировавший результаты опыта. Иногда в подобных экспериментах принимали непосредственное участие родственники и члены семей исследователей (например, работы Н.Ф. Гамалеи, Дж. Солка, Е. Вольмана, А.А. Смородинцева). Важно отметить, что примеры самоэкспериментов имеются не только за рубежом, но и в отечественной науке, о чём в современной медицинской литературе часто умалчивается. В таких работах участвовали как состоявшиеся учёные (в т.ч. будущие Нобелевские лауреаты), так и рядовые врачи, выполнявшие их в рамках своей рутинной деятельности. Подчёркнём, что имена многих постановщиков экспериментов с самозаражением затеряны в узком кругу посвящённых, другие же стали известны широкой общественности. С современных позиций, вероятно, подобные опыты могут характеризоваться низкой «доказательной» базой, хотя, в то же время, их большой вклад в изучение инфекционной патологии не вызывает сомнений.

Корреспонденцию адресовать:

САПЕРКИН Николай Валентинович,
603074, Н.Новгород, ул. Бурнаковская, 53-76,
Тел.: +7 (831) 436-94-81; моб.: +7-903-847-45-89.
E-mail: saperkinnv@mail.ru

Используя полученные данные, мы попытались дать определение опыту самозаражения как научному термину. Оно может быть сформулировано следующим образом. *Самозаражение (самоэксперимент) представляет собой разновидность экспериментального исследования (иногда в клинических условиях) путём сознательного введения в собственный организм возбудителя инфекции и моделирования патологического процесса, а также воздействия предполагаемым фактором передачи возбудителя инфекции, которые проводятся с целью получения новых научных данных или уточнения имеющихся.*

В общечеловеческом смысле, конечно, данные опыты являются примером героизма и самоотверженности. История медицины знает немало примеров таких поступков, связанных с изучением инфекционных заболеваний. Однако некоторые из них являются незаслуженно забытыми.

Рассматривая хронологию опытов самозаражения, можно отметить небольшое количество описаний экспериментов, поставленных во второй половине XVIII века, т.е. сохранились достаточно подробные сведения. Безусловно, подавляющее количество детальных научных описаний экспериментов по самозаражению датируется XIX и XX столетиями. Кроме того, особенностью некоторых опытов, проведенных в прошлом веке, является их существенное влияние на общепринятые представления о причинах соматической патологии (например, исследования В. Marshall).

Одно и то же инфекционное заболевание нередко находилось в фокусе внимания сразу нескольких исследований, поэтому они могли быть проведены одновременно на разных территориях или в группе. Так, в 1916 г. были поставлены опыты самозаражения Е.И. Марциновским и И.И. Широкогоровым в рамках изучения москитной лихорадки. Также известны работы А.Н. Брудастова и А.Н. Лемешева в 1971 г. относительно особенностей эпидемиологии аскаридоза [3, 4]. Кроме того, имеются описания самоэкспериментов, осуществленных в ходе изучения клинических особенностей сыпного тифа в 1930 г. В.А. Кутейщиковым, Ф.Г. Бернгоффом, а также Е.М. Доссер [9, 12, 17, 20] (табл.).

Несомненно, интересны и те эксперименты, которые предполагали многократное введение исследователем возбудителя в собственный организм: например, 2 раза — Н.И. Латышев (1939 г.) и Д.Ф. Корсон, более 3 раз — Guyon, В.А. Знаменский (1966 г.) и И.И. Мечников (с 1907 г.). Отметим и эксперименты, проведенные с большей кратностью: более 10 раз — О.О. Мочутковский (с 1876 г.), более 20 раз — А.Я. Алымов (с 1930-х гг.) и Н.И. Бещева-Струнина.

Рассмотрим эксперименты по самозаражению на примере истории изучения некоторых инфекционных болезней и, в частности, холеры. Сложная эпидемиологическая ситуация по холере, наблюдавшаяся XVIII веке — первой половине XX века, требовала выяснения многих научно-практических вопросов, связанных с этой инфекцией. Важно отметить, что

Таблица
Характеристика некоторых экспериментов по самозаражению
Table
Characteristics of some experiments based on self-infecting

Год постановки опыта	Характер изучаемых вопросов	Авторы	Место проведения опыта
1892	Свойства возбудителя холеры	von Pettenkofer M., Emmerich R.	Мюнхен, в условиях вспышки холеры
1897	Специфическая профилактика холеры; эффективность пероральной вакцины	Заболотный Д.К., Савченко И.Г.	Киев
1898	Механизм передачи возбудителя желтой лихорадки	Agramonte A., Carroll J., Lazear J.W., Reed W.	Куба, в условиях боевой обстановки
1908	Механизм передачи возбудителя сыпного тифа	Клодницкий Н.Н., Мартынов А.	Астрахань
1916	Клинические проявления, специфический переносчик москитной лихорадки	Марциновский Е.И., Широкогоров И.И.	Кавказ, в армейских условиях
1916	Изучение путей заражения возбудителем волынской лихорадки	Werner H., Benzler J.	Германия, в условиях боевой обстановки
1930	Клинические проявления сыпного тифа	Кутейщиков В.А., Бернгоффом Ф.Г., Доссер Е.М.	Москва, Институт эпидемиологии и микробиологии им. И.И. Мечникова
1971	Изучение жизненного цикла возбудителя аскаридоза	Брудастов А.Н., Лемешев А. Н.	Узбекистан, НИИ медицинской паразитологии им. П.М. Исаева

Сведения об авторах:

СЕРГЕЕВА Анжелика Вячеславовна, канд. мед. наук, ст. преподаватель, кафедра эпидемиологии; зав. проблемной научной лабораторией ПЦР-исследований НИИ профилактической медицины, ГБОУ ВПО НижГМА Минздрава России, г. Нижний Новгород, Россия. E-mail: sergeeva-av2013@yandex.ru

САПЕРКИН Николай Валентинович, канд. мед. наук, доцент, кафедра эпидемиологии; зав. орг.-метод. отделом НИИ профилактической медицины, ГБОУ ВПО НижГМА Минздрава России, г. Нижний Новгород, Россия. E-mail: saperkinnv@mail.ru

первые из таких экспериментов произошли в 1832 г. в Варшаве, т.е. задолго до осознания учёными роли холерных вибрионов в возникновении инфекции. Кроме того, необходимо отметить и работы О. Obermaier, L. Thullier, Оргеля, хотя детальные описания проведенных ими опытов немногочисленны и требуют дополнительного изучения [18].

Важнейшие опыты подобного рода происходили в конце XIX века — начале XX века, охватив период с 1873 по 1923 гг., и часто имели целью доказательство или уточнение этиологического значения холерного вибриона. Несмотря на открытие Р. Кохом возбудителя болезни в 1883 году, подавляющее количество экспериментов были поставлены в более позднее время, что отражало не стихающий в науке пристальный интерес к указанной инфекции. Уже через пять лет после открытия Р. Кохом вибрионов Н.Ф. Гамалея в 1888 г. осуществил самоэксперимент в процессе поиска действенных средств защиты от холеры [7]. Крайне важны результаты подобных опытов, поставленных в 1892 г. в нескольких странах такими исследователями, как М.И. von Pettenkofer, R. Emmerich, а также В.А. Хавкин. Необходимо отметить, что в России опыты самозаражения также активно проводились, в особенности Д.К. Заболотным и И.Г. Савченко (1897), И.И. Мечниковым (1907), а также З.В. Ермольевой (1923).

В целом, исследования по холере, включая опыты самозаражения, в этот период, по существу, проводились в двух направлениях: уточнение клинико-эпидемиологических особенностей заболевания и разработка кандидатных вакцин с последующей оценкой их эффективности.

В течение нескольких столетий чума, как известно, оставалась одной из важнейших проблем общественного здравоохранения, что требовало от исследователей разных стран значительных усилий в области установления причины и средств борьбы [13]. Анализ событий, связанных с Московской чумой 70-х годов XVIII века, позволяет нам говорить о большом значении опытов самозаражения, поставленных М.А. Дегио и Д.С. Самойловичем (Сушковский). Тем не менее, важно отметить ограниченность научных данных в открытом доступе, касающихся экспериментов Дегио, которые он осуществил в 1772 году.

Путём самоэкспериментов талантливый отечественный врач Д.С. Самойлович изучал особенности передачи возбудителя чумы, а также оценивал эффективность различных способов дезинсекции одежды и белья. Возбудитель чумы был открыт спустя более ста лет после описанных событий (А. Yersin, К. Сибасабуро, 1894), хотя задолго до этого исследования в отношении чумы нередко принимали характер экспериментов по самозаражению (R. Desgenettes, 1798; E. Valli, 1803; A.F. Bulard, A. Clot,

1834 и др.) [19]. Среди опытов, произошедших в XX веке, важно отметить работы В.И. Турчиновича-Выжниковича в условиях в специально организованной лаборатории в пригороде Санкт-Петербурга, интересные эксперименты И.А. Деминского в 1912 году в Астраханской области и т.д. Факты и обстоятельства проведения им опытов на себе требуют еще дополнительного изучения. Оценка эффективности чумной вакцины также была осуществлена с помощью самозаражения, которое провёл В.А. Хавкин в 1896 г., имеющий приоритет в разработке этого препарата.

Особое научно-практическое значение имеют опыты самозаражения, которые были проведены в ходе изучения различных риккетсиозов. Описания подобных экспериментов относятся к 1878-1989 гг., таким образом, они охватывают многочисленные аспекты нескольких нозологических форм риккетсиозов. Одним из первых подобных самоэкспериментов была работа Г.Н. Минха в 1874 г., который в результате смог продемонстрировать антропонозный характер возвратного тифа. В ходе опытов на себе, поставленных Н.И. Латышевым в 1926 г., была установлена роль клеща *Ornithodoros papillipes* как переносчика возбудителя среднеазиатского возвратного тифа. Чрезвычайно важны для медицинской науки данные по механизму передачи лихорадки паппатачи, полученные в 30-е гг. в опытах самозаражения А.Я. Алымова [10].

Нижегородская научная эпидемиологическая школа также знает примеры самоотверженного изучения инфекционных болезней, а именно эксперименты по самозаражению орнитоза. Профессор А.М. Минеев, работавший в Горьковском медицинском институте, в рамках проведения диссертационного исследования в 1963 году с помощью такого опыта доказал возможность заражения человека *Chlamydia psittaci* пероральным путём [14, 15].

Таким образом, имеются основания полагать, что научные данные в области эпидемиологии и профилактики многих инфекционных болезней существенно обогатились информацией, которая была получена по результатам опытов самозаражения. Проведенная историко-эпидемиологическая оценка экспериментов по самозаражению позволяет говорить об их многогранном значении. Прежде всего, бесспорна их роль в научно-медицинском отношении. В этой связи необходимо отметить такие события, как установление и доказательство этиологии заболевания (например, опыты М.С. Балаяна, В. Marshall и др.), изучение свойств и в некоторых ситуациях — его жизненного цикла (эксперименты Ф.Ф. Талызина и А.Н. Брудастова). Еще одним примером служит уточнение эпидемиологических характеристик заболеваний (эксперименты, связанные с чумой, сонной болезнью, желтой лихорадкой, лепрой и пр.). Кро-

Information about authors:

SERGEeva A.V., senior teacher, at the department of epidemiology, Nizhny Novgorod State Medical Academy, Nizhny Novgorod, Russia.
E-mail: sergeeva-av2013@yandex.ru

SAPERKIN N.V., associate professor, department of epidemiology, Nizhny Novgorod State Medical Academy, Nizhny Novgorod, Russia.
E-mail: saperkinnv@mail.ru

ме того, существенным для науки является вклад экспериментальных работ по самозаражению в уточнение классификации инфекционных болезней (опыты D.A. Carriup, С.С. Андреевского), а также разработку, обоснование и оценку эффективности мер профилактики (опыты Д.С. Самойловича, R. Desgenettes и др.).

Особо следует подчеркнуть педагогическое и социальное значение результатов и последствий опытов самозаражения, поставленных учеными и рядо-

выми врачами. Материалы, связанные с подобными экспериментами, на наш взгляд, важно использовать в сложном процессе воспитания медицинских кадров и формирования подобающего отношения к выбранной профессии. Важно отметить отношение современников к самому факту постановки опыта на себе. Подобные эксперименты часто оказывали эффект «социальной рекламы», т.е., по сути, способствовали устранению панической боязни инфекций среди населения разных стран.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Large encyclopedia on medicine: in 30 vol. AMN USSR; Petrovskiy B. editor. Moscow: Sovetskaya encyclopedia, 1998; 28: 554. Russian (Большая медицинская энциклопедия: в 30-ти т. //АМН СССР; гл. ред. Б.В. Петровский. Изд-е 3-е. М.: Советская энциклопедия, 1985. Т. 28. 554 с.)
2. Borisov AB. Large dictionary on economics. Moscow: Knizhny mir, 2003. 895 p. Russian (Борисов А.Б. Большой экономический словарь. М.: Книжный мир, 2003. 895 с.)
3. Brudastov AN. Infestation of guinea pigs and humans with *Ascaris lumbricoides* eggs after staying in earth for 10 years. *Medical parasitology and parasitic diseases*. 1970; (4): 447-450. Russian (Брудастов А.Н. Инвазивность яиц аскарид (*Ascaris lumbricoides*) после 10-летнего периода пребывания в почве для морских свинок и человека //Медицинская паразитология и паразитарные болезни. 1970. № 4. С. 447-450)
4. Brudastov AN, Krasnonos LN. Ecologic aspects of the lumbricosis epidemiology. *The Medical Journal of Uzbekistan*. 1976; (39): 53-56. Russian (Брудастов А.Н., Краснонос Л.Н. Экологические аспекты эпидемиологии аскаридоза //Медицинский журнал Узбекистана. 1976. № 39. С. 53-56)
5. Glaser H. The Drama of medicine. V. Khorokhordin transl. Moscow: Editorial URSS, 2014. 224 p. Russian (Глязер, Г. Драматическая медицина. Опыт врачей на себе /Пер. В. Хорохордин. М.: Едиториал УРСС, 2014. 224 с.)
6. Gorelova LE. Plague in Moscow (1771-1773). *RMJ*. 2002; (16): 738-741. Russian (Горелова Л.Е. Чума в Москве (1771-1773 гг.) //РМЖ. 2002. № 16. С. 738-741.)
7. Gotstein A, Dobreizer I. Concept on epidemics (a textbook for studying epidemiology). Moscow: State medical press, 1933. 312 p. Russian (Готштейн А., Добрейцер И. Учение об эпидемиях (пособие к изучению эпидемиологии). М.: Государственное медицинское издательство, 1933. 312 с.)
8. Zilber AP. Ethics and law in medicine of critical conditions. Petrozavodsk: Petrozavodsk University Press, 1998. 560 p. Russian (Зильбер, А.П. Этика и закон в медицине критических состояний. Петрозаводск: Изд-во Петрозаводского университета, 1998. 560 с.)
9. Klodnitskiy NN. Observations of louse-borne typhus in Astrakhan' in 1907-1909. *Russian doctor*. 1910; 27. Russian (Клодницкий Н.Н. Наблюдения над сыпным тифом в Астрахани в 1907-1909. //Русский Врач. 1910. С. 27.)
10. Knopov MSh, Taranukha VK. Professor A.Ya. Alymov and Russian epidemiology (for the 120th anniversary of his birthday). *Epidemiology and infectious diseases*. 2013; (5): 56-57. Russian (Кнопов М.Ш., Тарануха В.К. Профессор А.Я. Алымов и отечественная эпидемиология (к 120-летию со дня рождения) //Эпидемиология и инфекционные болезни. 2013. № 5. С. 56-57.)
11. Malek P. Moral and right aspects of clinical experiment: medical ethics. Moscow: Medicine, 1983. 91-99 p. Russian (Малек П. Морально-правовые аспекты клинического эксперимента: медицинская этика и деонтология. М.: Медицина, 1983. С.91-99.)
12. Petrishcheva IA. Research of mosquitoes *Phlebotomida* in the USSR. *Parasitology*. 1967; 1(6): 455-464. Russian (Петрищева И.А. Изучение москитов семейства *Phlebotomida* в СССР // Паразитология. 1967. Т.1, №6. С. 455-464.)
13. Helsinki declaration by the World Medical Association. Ethical principles in medical studies involving human. *Medical ethics*. 2014; (1/2): 3-6. Russian (Хельсинкская декларация Всемирной медицинской ассоциации. Этические принципы при проведении медицинских исследований с привлечением человека //Медицинская этика. 2014. № 1(2). С. 3-6.)
14. Shkarin VV, Mineev AM. NNSMA Department of Epidemiology is 65 years. Shkarin V.V. editor. In: *Modern problems of epidemiology*. Nizhny Novgorod: NGMA Publishing House, 2007. p. 4-17. Russian (Шкарин В.В., Минеев А.М. Кафедре эпидемиологии Нижегородской государственной медицинской академии – 65 лет //Современные проблемы эпидемиологии: сборник статей, посвященный 65-летию кафедры эпидемиологии НижГМА /Под ред. чл.-корр. РАМН, проф. В.В. Шкарина. Н.Новгород: Изд-во НижГМА, 2007. С.4-17.)
15. 90th birthday of NNSMA. Nizhny Novgorod scientific medical schools: history and our days. Shkarin V.V. editor. Nizhny Novgorod: Nizhny Novgorod State Medical Academy Press, 2012. 328 p. Russian (90 лет НижГМА. Нижегородские научные медицинские школы: история и современность //Под общ. ред. проф. В.В. Шкарина. Н.Новгород: Изд-во НижГМА, 2012. 328 с.)
16. Bernard C. Introduction a l'etude de la medecine experimentale. Champs classiques, Paris. 2013. 190 p.
17. Benzler J, Zur A. Etiologie des Funftagefiebers. *Munch. Med. Wochenschr*. 1916; 4: 192.
18. Cutler SJ. Relapsing fever – a forgotten disease revealed. *Journal of applied microbiology*. 2010; (108): 1115-1122.
19. De la peste orientale d'apres les materiaux recueillis a Alexandrie, au Caire, a Smyrne et a Constantinople, pendant les annees 1833-38. Paris: [Bechet & Labe] 1839.
20. Jungmann P. Das Wolhynische fieber. Berlin. – Verlag von Julius Springer, 1919. 127p.



Статья поступила в редакцию 02.02. 2016 г.

Волкова Ю.В., Титова З.А.

Алтайский государственный медицинский университет,
г. Барнаул

ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОКИНЕТИКИ ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ У ДЕТЕЙ

Повышение эффективности и безопасности противоэpileптической терапии у детей является одной из актуальных задач педиатрической неврологии. Проанализированы особенности организма ребенка, определяющие отличные от взрослых процессы фармакокинетики противоэpileптических лекарственных средств. В статье обсуждается проблема рациональной противосудорожной терапии, и приводятся примеры взаимодействия антиконвульсантов с другими препаратами.

Ключевые слова: фармакокинетика; взаимодействие; дети; эпилепсия;
противоэpileптические лекарственные средства; метаболизм.

Volkova Y.V., Titova Z.A.

Altai State Medical University, Barnaul

PHARMACOKINETICS OF ANTIEPILEPTIC DRUGS IN CHILDREN

Improving the effectiveness and safety of antiepileptic therapy in children is one of the urgent problems of pediatric neurology. The article analyses the peculiarities of the child's body, than adults determine the processes of the pharmacokinetics of antiepileptic drugs. The article discusses the problem of rational anticonvulsant therapy and provides examples of the interactions of anticonvulsants with other drugs.

Key words: pharmacokinetics; interactions; children; epilepsy; antiepileptic drugs; metabolism.

В связи с развитием клинической нейрофармакологии возможности фармакотерапии эпилепсии в последнее время значительно расширились. Количество противоэpileптических средств увеличивается, что повышает возможности персонализированного выбора препаратов [1].

Лекарственная терапия эпилепсии предполагает многолетний или пожизненный прием препаратов с узким терапевтическим диапазоном. Это подразумевает назначение потенциально токсичных лекарственных средств, для которых разница между минимальной эффективной и минимальной токсической дозировками невелика [2, 3]. Возможность развития нежелательных побочных эффектов фармакотерапии должны учитываться в каждом конкретном случае и контролироваться в процессе лечения [4]. Фармакологический ответ у детей может значительно отличаться от взрослых, прежде всего, из-за «незрелости» систем распределения, метаболизма и выведения лекарственных средств. Возрастные изменения фармакокинетических процессов оказывают значительное влияние на чувствительность к лекарственным средствам, что необходимо учитывать как при выборе самого препарата, так и при режиме его дозирования [5, 6].

В жизни ребенка выделяют несколько периодов, во время которых фармакокинетика лекарственных средств имеет существенные особенности: антенатальный, интранатальный (период родов), неонатальный — период новорожденности (до 28 дней), грудной воз-

раст (до 1 года), период раннего детства (от 1 года до 3 лет). Основные физиологические изменения, влияющие на фармакокинетику противосудорожных средств у детей, отмечаются в течение первого года жизни [1, 7].

АБСОРБЦИЯ (ВСАСЫВАНИЕ)

При рождении ребенка желудочная pH ближе к нейтральной, затем концентрация ее постепенно уменьшается, достигая значений, характерных для взрослых после двухлетнего возраста. Уровень pH влияет на ионизацию и растворимость лекарственных средств. При снижении pH лучше всасываются слабые кислоты, а при повышении — слабые основания [8].

В результате высоких значений pH желудка новорожденных препараты-кислоты (фенобарбитал, фенитоин) более интенсивно ионизируются, что приводит к замедлению и уменьшению их абсорбции [6, 9].

У детей старшего возраста процесс абсорбции противоэpileптических средств более быстрый, чем у младенцев, но при этом может отличаться значительной индивидуальной вариабельностью [10].

На всасывание препаратов из желудка оказывают влияние одновременно назначенные антациды, содержащие алюминий, кальций, цинк или магний, образующие с лекарственными средствами нерастворимые комплексы. Большое значение имеют и висмут-содержащие препараты, которые могут образовывать с лекарственными препаратами хелатные соединения. Фармакокинетического взаимодействия на уровне всасывания можно избежать при соблюдении промежутка не менее 4 часов между приемом лекарственных препаратов [3, 6]. Нельзя забывать о способности пищи, в том числе и смесей для энтерального питания, снижать абсорбцию лекарственных средств. Так, абсорбция фенитоина при приеме его во время еды

Корреспонденцию адресовать:

ВОЛКОВА Юлия Васильевна,

656038, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 40,

ГБОУ ВПО АГМУ Минздрава России.

Тел.: 8 (3852) 20-12-75; +7-923-717-27-01.

E-mail: julst3101@mail.ru

снижается практически вдвое, особенно если в пище присутствует много мяса [5, 8].

Функция желудочно-кишечного тракта у новорожденных значительно отличается от таковой у детей более старших возрастных групп. Особенно быстро она изменяется в течение первых дней жизни. Желудочная секреция начинается вскоре после рождения и достигает своего полного объема в течение 2-3 дней. У недоношенных этот процесс более длительный — до 5 дней. Активность ряда ферментов у новорожденных и детей раннего возраста чрезвычайно низкая. Так, активность альфа-амилазы становится полноценной лишь к четвертому месяцу жизни. У новорожденных наблюдается также пониженные концентрации желчных кислот и липазы, что отражается на всасывании жирорастворимых препаратов [3, 11, 12].

Изменение моторики желудочно-кишечного тракта может приводить к изменению скорости всасывания лекарственных препаратов, однако редко влияет на количество всосавшегося вещества. Увеличение скорости опорожнения желудка в большинстве случаев увеличивает скорость всасывания препаратов, поскольку лекарство быстрее достигает тонкого кишечника, где площадь поверхности всасывания значительно больше. Моторику кишечника усиливают метоклопрамид, домперидон, эритромицин, рокситромицин, клавулановая кислота [6-8]. Увеличение времени опорожнения желудка приводит к замедлению всасывания большинства принимаемых через рот препаратов. Такой эффект, в частности, наблюдается при одновременном назначении с другими ЛС антихолинэргических веществ и наркотических анальгетиков. Большинство антиэпилептических препаратов плохо всасываются в желудке, поэтому замедление эвакуации содержимого из желудка может оказывать определенное влияние на скорость их всасывания [3, 13, 14].

Более быстрая абсорбция у детей младшего и среднего возраста приводит к возрастанию концентрации препаратов в крови, что в свою очередь способствует быстрому достижению клинического эффекта или появлению побочных эффектов (в случае превышения концентрации индивидуального порога переносимости). У подростков скорость абсорбции постепенно снижается и стремится к значению, характерному для взрослых [15, 16].

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ

После того, как лекарство всосалось, оно должно достичь рецепторов-мишеней действия в органах и тканях. У детей кажущийся объем распределения больше, чем у взрослых, что влияет на концентрацию препаратов в крови [6]. Внеклеточное пространство играет важную роль в распределении большинства

препаратов. У недоношенных детей количество жидкости составляет около 85 % от массы тела, у доношенных — 70 %, в то время как у взрослых оно составляет 50-60 %. Напротив, количество жировой ткани у новорожденных меньше, чем у детей более старшего возраста. Водорастворимые препараты распределяются в организме детей раннего возраста быстрее, однако, их концентрация в определенном месте может быть ниже предполагаемой из-за большого объема внеклеточного пространства. Жирорастворимые препараты в организме детей раннего возраста не накапливаются [5, 13, 17].

Распределение препаратов зависит также от их связывания с белками плазмы, при этом кислоты связываются с альбумином, а основания — с кислым альфа-гликопротеином. Максимальной связывающей способностью обладает альбумин. Содержание альбумина у новорожденных обычно ниже 35 г/л, оно медленно растет до уровня взрослого человека к 10-15 годам. У детей до 10 лет связывание препаратов с белками снижено по сравнению с более старшими детьми и взрослыми пациентами. В связи с этим концентрация свободного (несвязанного) препарата повышается, что может приводить к большему эффекту или даже токсическому действию препарата, поскольку фармакологический ответ многих препаратов (диазепам, фенobarбитал, фенитоин) обусловлен главным образом их свободной концентрацией [2, 9, 18].

Особенно высоким сродством к белкам обладает диазепам — 95 %, которому несколько уступает фенитоин — 90 %. У карбамазепина связь с белком составляет 75 %, у клоназепама — 86 %, у фенobarбитала — 50 %, в то время как у активного метаболита фенobarбитала — примидона и препарата этосуксимиды связь с белками плазмы отсутствует [7].

Часть лекарственных средств конкурируют с билирубином сыворотки за связывание с альбумином. Назначение данных препаратов (например, фенитоина) новорожденному с физиологической неонатальной желтухой может привести к проникновению билирубина в мозг и к развитию ядерной желтухи вследствие большей проницаемости гематоэнцефалического барьера в неонатальном периоде. Напротив, билирубин может вытеснять препарат из связи с альбумином (например, фенитоин), что способствует повышению концентрации свободного препарата и увеличению риска токсических реакций. При этом общая концентрация препарата может оставаться неизменной [3, 13].

МЕТАБОЛИЗМ

Метаболизм или биотрансформация лекарственного препарата приводит к превращению жирорастворимых веществ в более полярные и, наконец, во-

Сведения об авторах:

ВОЛКОВА Юлия Васильевна, канд. мед. наук, доцент, кафедра факультетской терапии и профессиональных болезней с курсом клинической фармакологии, ГБОУ ВПО АГМУ Минздрава России, г. Барнаул, Россия. E-mail: julst3101@mail.ru

ТИТОВА Зоя Александровна, канд. мед. наук, доцент, кафедра факультетской терапии и профессиональных болезней с курсом клинической фармакологии, ГБОУ ВПО АГМУ Минздрава России, г. Барнаул, Россия. E-mail: zoy.t22@yandex.ru

дорастворимые. Эти метаболиты менее биологически активны, биотрансформация облегчает их экскрецию с мочой или желчью. Большинство препаратов метаболизируется в печени с участием микросомальных ферментов, которые содержатся в микросомах гепатоцитов [6, 8]. У новорожденных и детей раннего возраста активность многих ферментов печени, участвующих в метаболизме лекарственных средств, относительно низкая. Это касается, прежде всего, цитохромзависимых оксидаз и конъюгирующих ферментов, активность которых у детей раннего возраста составляет 50-70 % от таковой у взрослых. Созревание большинства ферментных систем происходит быстро. В определенный период времени метаболизм некоторых препаратов (фенобарбитал, фенитоин) может происходить даже быстрее, чем у взрослых. Этот период начинается в конце первого месяца жизни и продолжается в течение всего раннего детства [17, 19, 20].

Ряд ЛС обладают способностью активизировать деятельность окислительно-восстановительных ферментов гепатоцитов. Эта способность получила название ферментного индуцирования. Сутью индукции микросомальных ферментов печени является ускорение метаболизма, снижение концентрации в сыворотке крови и ослабление терапевтического действия других лекарственных средств, назначаемых в сочетании с препаратом-индуктором [7, 11].

Особую практическую значимость имеет индукция микросомальных ферментов, вызываемая противосудорожными средствами — фенитоином, карбамазепином, примидоном, фенобарбиталом. Индуцируемая активность этих препаратов достаточна для того, чтобы ощутимо влиять на сывороточную концентрацию и терапевтическую активность других препаратов. Необходимо отметить, что фенобарбитал обладает еще и самоиндукцией, т.е. способностью ускорять собственный метаболизм. Индукторы ферментов могут усиливать выведение назначаемых одновременно с ними других противосудорожных лекарственных средств, например, ламотриджина [10, 12]. Серьезные проблемы могут возникать вследствие усиления метаболизма эндогенных веществ, например, холекальциферола (витамина Д3), что приводит к развитию рахита. Индукция ферментов под влиянием противоэpileптических лекарственных средств может стать причиной дефицита фолиевой кислоты; витамин К зависимых геморагий у новорожденных, матери которых страдают эпилепсией; нарушений метаболизма стероидных и тиреоидных гормонов; повышения уровня α 1-кислотного гликопротеина, глобулина, связывающего половые гормоны, γ -глутаминтрансферазы и щелочной фосфатазы; способствовать обострению порфирии [1, 2, 21].

Карбамазепин индуцирует микросомальные ферменты печени, ускоряя тем самым биотрансформацию

не только одновременно назначаемых препаратов, но и собственный метаболизм. Период полувыведения карбамазепина уменьшается с 35 до 10 часов и менее. Карбамазепин ускоряет метаболизм доксициклина, оральных антикоагулянтов, циклоспорина, стероидных гормонов. Очень сложное взаимодействие карбамазепина с вальпроевой кислотой. Индуцирующая активность карбамазепина может потенциально ослабить эффект вальпроевой кислоты, но ферментингибирующее действие вальпроата может уменьшить или даже нивелировать микросомальную активность карбамазепина и увеличить его терапевтическое и токсическое действие [3, 10, 21].

При совместном использовании индуктора с другим препаратом дозу последнего необходимо увеличивать, а при отмене индуктора — снижать, поскольку существует опасность резкого повышения концентрации препарата в крови, вплоть до токсической [8].

Сложным образом действуют лекарственные средства, угнетающие активность ферментов. Ингибиторы микросомальных ферментов замедляют метаболизм многих препаратов и увеличивают их концентрацию в плазме крови. Среди противосудорожных средств основным ингибитором микросомальных ферментов является вальпроевая кислота. Кинетика фенитоина может значительно изменяться под влиянием ингибиторов ферментов, вследствие чего при одновременном назначении вальпроевой кислоты и фенитоина в относительно низких дозах возможно развитие токсических эффектов. Под влиянием вальпроевой кислоты увеличивается концентрация, терапевтическое и/или токсическое действие карбамазепина, фенобарбитала, ламотриджина, диазепам, примидона, этосуксимида. В свою очередь угнетать метаболизм вальпроевой кислоты могут другие ферментингибирующие препараты: эритромицин, кларитромицин, ципрофлоксацин, пефлоксацин, верапамил, дилтиазем, имидазол, изониазид. Эти же ЛС могут увеличить концентрацию карбамазепина [4, 9, 21, 22].

У противоэpileптических препаратов новой генерации печеночный метаболизм занимает определенное место в общем метаболизме. Так, у лакосамида он составляет 30 %, у топирамата 15-20 %, у ламотриджина — 85 %. Как правило, в их метаболизме принимают участие другие оксигеназы, что снижает риск взаимодействия с другими противосудорожными средствами. В связи с этим, новые антиконвульсанты, как правило, не проявляют свойств индукторов или ингибиторов CYP p450 [11, 23].

ЭКСКРЕЦИЯ

Клубочковая фильтрация у новорожденных значительно снижена, по сравнению с детьми раннего

Information about authors:

VOLKOVA Yulia, PhD, associate professor, department of faculty therapy with occupational diseases and clinical pharmacology course, Altai State Medical University, Barnaul, Russia. E-mail: julst3101@mail.ru

TITOVA Zoya, PhD, associate professor, department of faculty therapy with occupational diseases and clinical pharmacology course, Altai State Medical University, Barnaul, Russia. E-mail: zoy.t22@yandex.ru

и старшего возраста и взрослыми. В течение первых дней жизни она достигает лишь 30-40 % от таковой у взрослых. Скорость фильтрации быстро повышается в течение первых недель жизни, после 3-й недели жизни составляет 50-60 % от таковой у взрослых, а к 6-12 месяцам достигает уровня взрослых. Таким образом, в течение первых недель жизни препараты выводятся почками из организма очень медленно [1, 5, 24].

Для выведения лекарственных препаратов, которые по своей химической формуле являются кислотами или щелочами, имеет определенное клиническое значение рН мочи. Известно, что при подкислении мочи активно выводятся лекарства-щелочи и, наоборот, в щелочной моче выводятся препараты-кислоты

[3, 8]. Наиболее активно повышает рН мочи ингибитор фермента карбоангидразы — диакарб. Этот препарат, широко назначаемый в целях коррекции внутричерепного давления, способен интенсивно выводить и снижать активность барбитуратов. В то же время диакарб усиливает действие фенитоина, карбамазепина, вальпроевой кислоты [7].

Таким образом, фармакотерапия эпилепсии должна базироваться на понимании процессов фармакокинетики противоэпилептических препаратов, включая их абсорбцию, распределение, биотрансформацию и выведение. Учет особенностей фармакокинетики данной группы лекарственных средств позволяет существенно оптимизировать и повысить эффективность лечения эпилепсии у детей.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

- Malphrus AD, Wilfong AA. Use of the newer antiepileptic drugs in pediatric epilepsies. *Curr Treat Options Neurol*. 2007; 9 (4): 256-267.
- Shorvon S, Perucca E, Engel J Jr. (eds). The treatment of epilepsy. 3 rd ed. Chichester (UK). Wiley-Blackwell/A John Wiley & Sons, Ltd, 2009. 1076 p.
- Clinical pharmacology: national guidelines. Belousov YB, Kukes VG, editors. Moscow: GEOTAR-Media Publ., 2012. 976 p. Russian (Клиническая фармакология: национальное руководство/под ред. Ю.Б. Белоусова, В.Г. Кукеса и др. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. 976 с.)
- Volkova YV, Sidorenkova NB, Titova ZA, Fefelkina NS. The role of therapeutic drug monitoring in the optimization of antiepileptic therapy on the example of a clinical case. *Mother and child in Kuzbass*. 2015; (4):46-49. Russian (Волкова Ю.В., Сидоренкова Н.Б., Титова З.А., Фефелькина Н.С. Роль терапевтического лекарственного мониторинга в оптимизации антиэпилептической терапии на примере клинического случая // Мать и дитя в Кузбассе. 2015. № 4. С. 46-49).
- Kosarev VV, Babanov SA. Especially the use of drugs in different age and physiological periods. *Medical Bulletin*. 2009. 21 (490): 14-16. Russian (Косарев В.В., Бабанов С.А. Особенности применения лекарственных средств в различные возрастные и физиологические периоды // Медицинский вестник. 2009. № 21(490). С. 14-16).
- Kukes VG, Andreev DA, Archipov VV, Belyakova GA, Berdnikova NG, Ignatiev IV and other. Clinical pharmacokinetics: theoretical, applied and analytical aspects. Moscow: GEOTAR-Media Publ., 2009. 432 p. Russian (Кукес В.Г., Андреев Д.А., Архипов В.В., Белякова Г.А., Бердникова Н.Г., Игнатьев И.В. и др. Клиническая фармакокинетика: теоретические, прикладные и аналитические аспекты. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 432 с.)
- Patsalos PN. Drug Interactions With the Newer Antiepileptic Drugs (AEDs) – Part 1: Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Interactions Between AEDs. *Clinical Pharmacokinetics*. 2013a; 52: 927-966.
- Belousov YB. Clinical pharmacology and pharmacotherapy (3rd ed.) Moscow: Medical information Agency, 2010. 884 p. Russian (Белоусов Ю.Б. Клиническая фармакология и фармакотерапия (3-е изд.). М.: МИА, 2010. 884 с.)
- Guillet R, Kwon J.M. Prophylactic phenobarbital administration after resolution of neonatal seizures: survey of current practice. *Pediatrics*. 2008; 122: 4: 731-735.
- Patsalos PN. Drug Interactions with the Newer antiepileptic drugs (AEDs) – Part 2: Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Interactions Between AEDs and Drugs Used to Treat Non-epilepsy Disorders. *Clinical Pharmacokinetics*. 2013b; 52: 1045-1061.
- Hwang H, Kim KJ. New antiepileptic drugs in pediatric epilepsy. *Brain Dev*. 2008; 30 (9): 549-555.
- AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M et al. The SANAD study of effectiveness of carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine, or topiramate for treatment of partial epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet*. 2007; 369(9566): 1000-1015.
- Panayiotopoulos CP. Principles of Therapy in the Epilepsies / In: Panayiotopoulos C.P. Clinical Guide to Epileptic Syndromes and their Treatment. Springer, 2007. P. 155-184.
- Volkova YV, Sidorenkova NB, Azarova ES. Status epilepticus – algorithm of emergency aid in pediatrics. In: *Actual problems of medicine in Russia and abroad: collection of scientific works to the international scientific-practical conference*. 2015: 190-192. Russian (Волкова Ю.В., Сидоренкова Н.Б., Азарова Е.С. Эпилептический статус – алгоритм неотложной помощи в педиатрической практике // Актуальные проблемы медицины в России и за рубежом: сборник научных трудов по итогам международной научно-практической конференции. 2015. С. 190-192).
- Mula M, Sander JW. Negative effects of antiepileptic drugs on mood in patients with epilepsy. *Drug Saf*. 2007; 30(7): 555-567.
- Schmidt D, Loscher W. Drug resistance in epilepsy: putative neurobiological and clinical mechanisms. *Epilepsia*. 2005; 46: 858-877.
- Kantemirova BI, Starodubtsev AK, Sychev DA. Ways to improve the pharmacotherapy of epilepsy in children: focus on the individual characteristics of bio-transformation of drugs. *Epilepsy and paroxysmal states*. 2012; (3):14-18. Russian (Кантемирова Б.И., Стародубцев А.К., Сычев Д.А. Пути совершенствования фармакотерапии эпилепсии у детей: фокус на индивидуальные особенности био-трансформации лекарственных средств // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2012. № 3. С. 14-18).
- Lowenstein DH. The management of refractory status epilepticus: an update. *Epilepsia*. 2006; 47 (Suppl. 1): 35-40.
- Garaizar Axpe C, Villaverde Bello A, Perez Concha T, et al. Antiepileptic drugs used in childhood. New products and new concepts. *An Pediatr (Barc)*. 2003; 58(2): 136-145.
- Wolf NI, Bast T, Surtees R. Epilepsy in inborn errors of metabolism. *Epileptic Disord*. 2005; 7: 67-81.
- Johannessen SI, Landmark CJ. Antiepileptic drug interactions – principles and clinical implications. *Current Neuropharmacology*. 2010; 8: 254-267.

22. Saruwatari J, Ishitsu T, Nakagawa K. Update on the genetic polymorphisms of drug-metabolizing enzymes in antiepileptic drug therapy. *Pharmaceuticals*. 2010; 3: 2709-2732.
23. Kukes VG, Sychev DA, Shih EV. The study of biotransformation of drugs – a way to improve the efficiency and safety of pharmacotherapy. *Vrach (The Doctor)*. 2007; 1: 6-8. Russian (Кукес В.Г., Сычев Д.А., Ших Е.В. Изучение биотрансформации лекарственных средств – путь к повышению эффективности и безопасности фармакотерапии // Врач. 2007. № 1. С. 6-8).
24. Perucca E. The pharmacology of new antiepileptic drugs: does a novel mechanism of action really matter? *CNS Drugs (Auckland)*. 2011; 25: 907-912.



Статья поступила в редакцию 01.03.2016 г.

Примкулова М.В., Копылова И.Ф.

Кемеровский государственный медицинский университет,
г. Кемерово

СЛУЧАЙ ПОЗДНЕЙ ДИАГНОСТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗНОГО МЕНИНГОЭНЦЕФАЛИТА У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННОЙ БОЛЬНОЙ

Приводится описание и анализ случая генерализованного милиарного туберкулеза с поражением легких, центральной нервной системы и органов брюшной полости у ВИЧ-инфицированной больной с летальным исходом. У пациентки имелся выраженный иммунодефицит, длительный синдром интоксикации, отсутствовали изменения на рентгенограмме легких и при ультразвуковом исследовании органов брюшной полости, ликвор имел гнойный характер. Обследование данной категории пациентов требует комплексного подхода и применения углубленных методов диагностики на туберкулез, а при высокой его вероятности назначения противотуберкулезной терапии.

Ключевые слова: туберкулезный менингоэнцефалит; генерализованный туберкулез; ВИЧ-инфекция; лихорадка неясного генеза.

Primkulova M.V., Kopylova I.F.

Kemerovo State Medical Academy, Kemerovo

THE CASE OF LATE DIAGNOSIS OF TUBERCULOUS MENINGOENCEPHALITIS IN AN HIV-INFECTED PATIENT

The description and analysis of a case of generalized miliary tuberculosis with lung involvement, Central nervous system and organs of the abdominal cavity in a HIV-infected patient with a fatal outcome. The patient had a pronounced immunodeficiency, syndrome prolonged intoxication, there was no changes on the radiograph of the lungs and ultrasound examination of the abdominal cavity, cerebrospinal fluid was purulent. Examination of this category of patients requires a comprehensive approach and application of advanced diagnostic methods.

Conclusions. This example clearly shows the need for careful screening for tuberculosis in HIV-infected patients with prolonged fever of unspecified origin in regions with high prevalence of tuberculosis. This test should be obligatory before prescribing HAART. In the absence of reliable data of TB should prescribe a trial of anti-TB therapy before obtaining culture results for *Mycobacterium tuberculosis*.

Key words: tuberculous meningoencephalitis; generalized tuberculosis; HIV infection; fever of unknown origin.

В Кемеровской области отмечается неуклонный рост сочетания туберкулеза и ВИЧ-инфекции [1]. Ко-инфекция сопровождается развитием генерализованного туберкулеза, нередко с поражением центральной нервной системы (ЦНС) и атипичным течением [2, 4]. Затрудняет диагностику милиарной туберкулезной диссеминации отсутствие в ряде случаев видимых очаговых теней на обзорной рентгенограмме. Микобактерии туберкулеза (МБТ) часто не обнаруживаются как в мокроте, так и в ликворе.

В соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями [3], больным с ВИЧ-инфекцией с

лихорадкой неясного генеза, при отсутствии данных за туберкулез при традиционном обследовании, показаны мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) органов грудной клетки и брюшной полости, а также исследование мокроты и других материалов на ДНК МБТ молекулярно-генетическими методами. Следует отметить, что иногда мелкая субмилиарная диссеминация в легких не видна даже на МСКТ. Отрицательный результат исследования на ДНК МБТ также не исключает туберкулез. Туберкулез ЦНС протекает преимущественно в виде менингоэнцефалита и часто не сопровождается характерным для туберкулеза составом ликвора. При отсутствии достоверных признаков туберкулеза и невозможности исключения данного диагноза в случаях, угрожающих жизни пациента, целесообразно прибегать к пробной противотуберкулезной терапии [3, 5].

Представляем случай сложной диагностики генерализованного туберкулеза с менингоэнцефалитом у

Корреспонденцию адресовать:

ПРИМКУЛОВА Марина Викторовна,
650036, г. Кемерово, пр. Химиков, д. 5,
ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России.
Тел.: 8 (3842) 54-56-51; +7-904-376-47-23.
E-mail: prima-mara@mail.ru

больной ВИЧ-инфекцией. Пациентка В., 21 год, ранее туберкулезом не болела. С 16 лет употребляла внутривенно наркотики. В 17 лет у нее выявлены ВИЧ-инфекция и гепатит С. Противовирусную терапию не получала. С 05.2011 г. стала отмечать повышение температуры тела до 39°C, потливость ночью, снижение веса более чем на 20 кг, диффузные боли в животе. Обследовалась амбулаторно у терапевта, причина лихорадки не была установлена. В ноябре 2011 г. переехала в г. Кемерово. С 01.12.11 г. по 29.12.11 г. находилась на обследовании в отделении иммунодефицитов стационарной базы ЦБ и ПВ г. Прокопьевска, где при дообследовании уровень СД₄ клеток от 02.12.11 г. составил 48, вирусная нагрузка — менее 500 копий; обзорная рентгенограмма легких — без особенностей. Учитывая низкий уровень СД₄ клеток, с 08.12.11 г. начато лечение высокоактивной антиретровирусной терапией (ВААРТ): абакавир + ламивудин 1 т × 1 р/д и эфавиренз 1 т × 1 р/д, а также Ко-тримоксазол 960 мг × 3 раза в неделю. Выписана без улучшения самочувствия, с рекомендациями наблюдения инфекциониста центра СПИД. На фоне АРВТ уровень СД₄ клеток от 31.01.12 г. увеличился до 135. С 03.2012 г. присоединились жалобы на головную боль, в связи с чем с 22.03.12 г. по 03.04.12 г. находилась в инфекционной больнице г. Кемерово, где проводилось неспецифическое антибактериальное лечение. Состояние больной прогрессивно ухудшалось: появились менингеальные знаки, птоз правого века, угнетение сознания до оглушения. 28.03.12 г. выполнено исследование ликвора: бесцветный, мутноватый, белок 0,033 г/л, цитоз 9216/з, 75 % сегментов, 25 % лимфоцитов, сахар ликвора — 0,8 ммоль/л, хлориды — 102 ммоль/л; обзорная рентгенограмма легких от 02.04.12 г. — без очагов и инфильтратов.

Учитывая отрицательную динамику на фоне неспецифического противовоспалительного и антибактериального лечения, низкий сахар ликвора, поражение черепно-мозговых нервов (птоз века), заподозрен туберкулезный менингоэнцефалит. Больная после осмотра фтизиатра переведена в Кемеровский областной клинический противотуберкулезный диспансер. При поступлении: состояние тяжелое за счет неврологической симптоматики, уровень сознания — оглушение, положительные менингеальные знаки, птоз правого века. Кожные покровы бледные, отеков нет, питание пониженное. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет, частота дыхания — 16 в минуту. Тоны сердца ясные, ритмичные, частота сердечных сокращений — 72 в минуту. АД — 110/70 мм. рт. ст. Живот при пальпации мягкий, печень и селезенка не пальпировались, перитонеальные знаки не определялись. Общий анализ крови от 04.04.12 г: гемоглобин 104 г/л; лейкоциты $3,1 \times 10^9$ /л; эозинофилы 4 %; палочкоядерные 4 %; сегментоядерные 62 %;

лимфоциты 25 %; моноциты 5 %, СОЭ 21 мм/ч. Общий анализ мочи: цвет — желтый; реакция — щелочная; удельный вес — 1010; белок — 0,35 г/л; сахар — 0; лейкоциты — 1-2 в поле зрения; эритроциты — 18-20; эпителий — 1-2 в поле зрения. Биохимический анализ крови: билирубин — 8,5 мкмоль/л; аспартатаминотрансфераза — 28 МЕ; аланин-аминотрансфераза — 10 МЕ; мочевины — 4,8 ммоль/л; креатинин — 40 мкмоль/л; общий белок — 65 г/л; сахар — 4,8 г/л; фибриноген — 4,22 г/л. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости (УЗИ ОБП) — структурных изменений не выявлено. Исследование ликвора от 05.04.12 г: бесцветный, прозрачный, белок 2,66 г/л, цитоз 165/з, 40 % нейтрофилов, 60 % лимфоцитов, сахар ликвора 0,2 ммоль/л, хлориды 111 ммоль/л. При микроскопии (с окраской по Цилю-Нильсену) ликвора и мазка из зева — кислотоустойчивые микобактерии не обнаружены. ПЦР методом (ТБ-биочип мазка из зева и ликвора) ДНК МБТ также не обнаружены. Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга выполнена 04.04.12 г. с контрастированием омнисканомом: отмечалось смещение срединных структур влево на 6,0 мм. В базальных отделах правой височной доли, распространяясь на лобно-теменную область (кортикальные и субкортикальные отделы), передние отделы мозолистого тела, перивентрикулярно боковым желудочкам, визуализировались обширные зоны гиперинтенсивного МР-сигнала на T2 ВИ и flair, гипоинтенсивного МР-сигнала на T1 ВИ, с гиперинтенсивным ободком в кортикальных отделах правой височной и теменной долей, имеющие гиперинтенсивный сигнал в режиме ДВИ; при внутривенном контрастировании определен корковый тип контрастирования. В левой гемисфере (максимально в теменной доле), преимущественно кортикально, визуализировались участки гиперинтенсивного МР-сигнала в режимах T2 ВИ и flair, на ДВИ не накапливающие контраст. Твердая мозговая оболочка была утолщена в правой гемисфере на уровне височной и теменной долей, имела умеренно гиперинтенсивный МР-сигнал в режимах T2 ВИ и flair, умеренно накапливающие контраст. Субарахноидальное конвекситальное пространство, базальные ликворные цистерны расширены. Боковые желудочки расширены, на уровне тел и задних рогов симметричны, III желудочек до 10,0 мм. Дифференциация белого и серого вещества не нарушена (рис.).

Таким образом, у больной ВИЧ-инфекцией с выраженным иммунодефицитом и ярким синдромом интоксикации достоверных признаков туберкулеза обнаружено не было. На основании косвенных признаков (тяжелое общее состояние, резкое снижение содержания сахара в ликворе, поражение черепно-мозговых нервов и отсутствие эффекта от неспецифического антибактериального лечения) был уста-

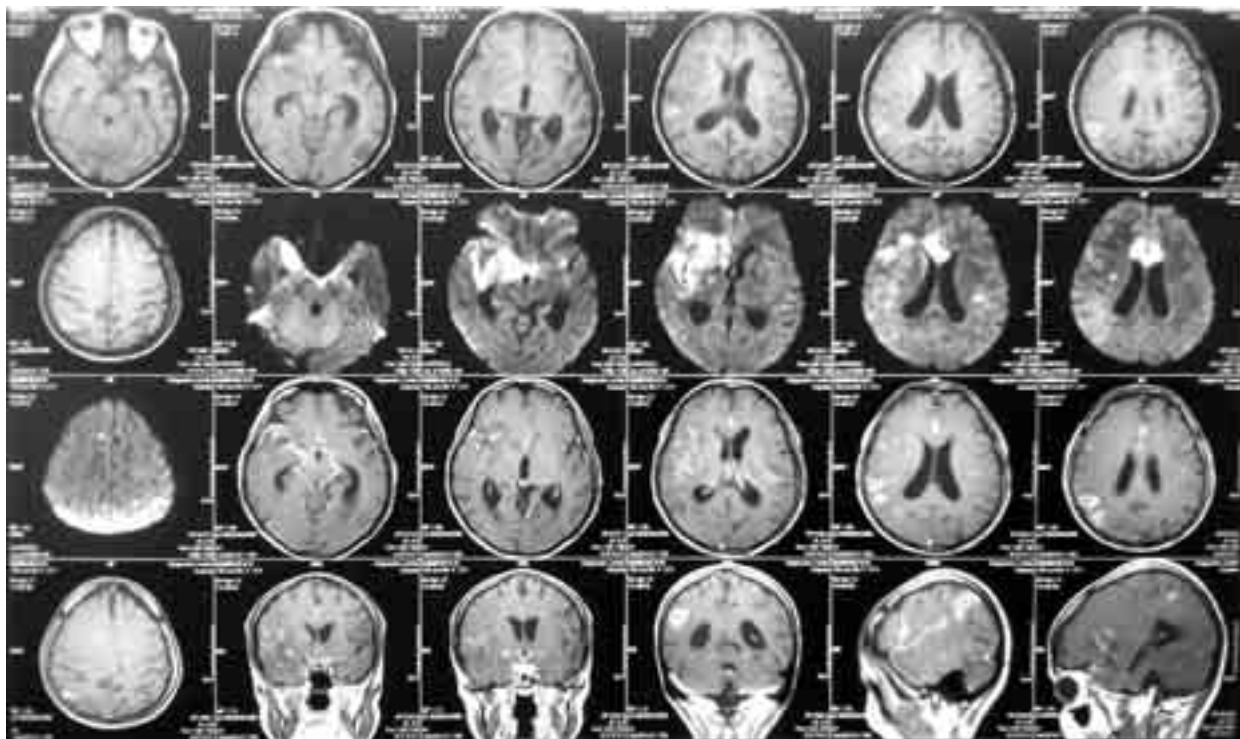
Сведения об авторах:

ПРИМКУЛОВА Марина Викторовна, аспирант, кафедра фтизиатрии, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия.

E-mail: prima-mara@mail.ru

КОПЫЛОВА Инна Федоровна, доктор мед. наук, профессор, кафедра фтизиатрии, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия.

Рисунок
МРТ головного мозга. Описание выявленной патологии приведено в тексте
Figure
MRI of the brain. Description of the revealed pathology is given in the text



новлен клинический диагноз: основной — ВИЧ-инфекция IVB, в стадии вторичных заболеваний: туберкулезный менингоэнцефалит. МБТ(-). Осложнения: Отек головного мозга. Сопутствующий диагноз: Хронический гепатит С, минимальной степени активности. Синдром зависимости от наркотических веществ. Проводилось лечение антибиотиками широкого спектра действия, противотуберкулезными препаратами, симптоматической терапией, продолжена ВААРТ. На фоне лечения состояние прогрессивно ухудшалось, 10.04.12 г. констатирована биологическая смерть больной. По результатам аутопсии выставлен патологоанатомический диагноз: ВИЧ-инфекция (с 2007 г. по клиническим данным), в стадии СПИД, милиарный туберкулез с поражением легких, печени, почек, селезенки, тонкого кишечника, парааортальных и внутрибрюшных лимфатических узлов, диафрагмы, с поражением белого и серого вещества теменно-височных долей правого полушария головного мозга, мягкой мозговой оболочки базальных и конвексимальных поверхностей.

18.05.12 г. получен положительный результат посева ликвора на твердые питательные среды (посмертно), выявлен рост *Micobacterium tuberculosis* до 20 колоний.

Антиретровирусная терапия (АРВТ), назначенная больной с ВИЧ-инфекцией с выраженным иммунодефицитом, сопровождалась, на фоне повышения иммунитета, резким прогрессированием имевшегося у нее недиагностированного туберкулезного процесса. Такую реакцию организма назвали воспалительным синдромом восстановления иммунной системы (ВСВИС).

Иммунодефицит, обусловленный ВИЧ, в значительной степени снижает воспалительные реакции при различных вторичных заболеваниях. При восстановлении клеточного иммунитета на фоне АРВТ воспалительные процессы приобретают прогрессирующее бурное течение, с яркой клинической картиной и, нередко, летальным исходом.

В соответствии с Федеральными методическими рекомендациями, «крайне важно в период диагностического поиска у пациента с выраженным иммунодефицитом и лихорадкой неясного генеза воздержаться от антиретровирусной терапии в связи с высокой вероятностью прогрессирования туберкулеза с летальным исходом на фоне ВСВИС». При установленном диагнозе остро прогрессирующего туберкулеза, или невозможности его исключить, лечение следует начинать с противотуберкулезных препаратов, и лишь

Information about authors:

PRIMKULOVA Marina, postgraduate student, phthysiology department, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: primamara@mail.ru

KOPYLOVA Inna, doctor of medical sciences, professor, phthysiology department, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia.

после стихания ярких клинических проявлений туберкулеза присоединять АРВТ. Следовательно, в данном случае были допущены ошибки, как в диагностическом обследовании больной с ВИЧ-инфекцией, так и в лечении. Больной ВИЧ-инфекцией с выраженным иммунодефицитом и лихорадкой неясного генеза не проведена МСКТ органов дыхания и брюшной полости, назначена АРВТ, что привело к бурному прогрессированию недиагностированного туберкулеза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный случай демонстрирует атипичность проявлений генерализованного милиарного туберкулеза с поражением ЦНС, легких, печени, селезенки, почек, внутригрудных и внутрибрюшных лимфоузлов у больной ВИЧ-инфекцией с выраженным иммунодефицитом.

Туберкулез проявлялся синдромом интоксикации без видимых на обзорной рентгенограмме очаговых

теней в легких. УЗИ органов брюшной полости также не выявило патологии.

При проведении диагностического обследования больной ВИЧ-инфекцией с выраженным иммунодефицитом и с лихорадкой неуточненного генеза допущены дефекты: не проведена МСКТ органов дыхания и брюшной полости. Лихорадка неуточненного генеза явилась поводом для назначения АРВТ, что вызвало развитие ВСВИС в виде выраженного прогрессирования недиагностированного туберкулеза с развитием остро прогрессирующего диссеминированного генерализованного процесса с поражением ЦНС. Атипичность туберкулеза ЦНС на фоне ВИЧ-инфекции проявилась в развитии тотального менингоэнцефалита и гнойном характере ликвора.

У больных ВИЧ-инфекцией с выраженным иммунодефицитом и лихорадкой неуточненного генеза при отсутствии достоверных данных за туберкулез следует проводить пробную противотуберкулезную терапию до получения результатов посевов на МБТ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Revyakina OV, Alekseeva TV, Filippova OP. et al. Key indicators of TB activities in Siberian and far Eastern Federal districts. Novosibirsk, 2014. 87 p. Russian (Ревякина О.В., Алексеева Т.В., Филиппова О.П. и др. Основные показатели противотуберкулезной деятельности в Сибирском и Дальневосточном федеральных округах. Новосибирск, 2014. 87 с.).
2. Bartlett J, Galante D. Clinical aspects of HIV infection. M.: R. Valent, 2010. 490 p. Russian (Барлетт Дж., Галант Д. Клинические аспекты ВИЧ-инфекции. М.: Р. Валент, 2010. 490 с.).
3. Federal clinical recommendations on diagnostics and treatment of tuberculosis in patients with HIV infection. Moscow – Tver: LLC «Publishing house «Triada», 2014. 56 p. Russian (Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией. М. – Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2014. 56 с.).
4. Filippov TP, Novitskaya ON, Bykov YN, Kornilova ZH. HIV-associated tuberculosis of the Central nervous system in a region with high prevalence of tuberculosis and HIV infection. M.: R. Valent, 2012. 132 p. Russian (Филиппова Т.П., Новицкая О.Н., Быков Ю.Н., Корнилова З.Х.. ВИЧ-ассоциированный туберкулез центральной нервной системы в регионе с высоким уровнем распространения туберкулеза и ВИЧ-инфекции. М.: Р. Валент, 2012. 132 с.).
5. Zimina VN, Koshechkin VA, Kravchenko AV. Tuberculosis and HIV infection in adults. Guide. GEOTAR-Media, 2014. 224 p. Russian (Зими́на В.Н., Кошечкин В.А., Кравченко А.В. Туберкулез и ВИЧ-инфекция у взрослых. Руководство. Гэотар-Медиа, 2014. 224 с.).

Статья поступила в редакцию 06.02.2016 г.

Волков А.Н., Цуркан Е.В.
ФГБОУ ВПО «Кемеровский государственный университет»,
ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет»,
ГАУЗ «Кемеровская областная клиническая больница»,
г. Кемерово

ПЦР-ДИАГНОСТИКА AZF-МИКРОДЕЛЕЦИЙ ПРИ УСТАНОВЛЕНИИ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ПРИЧИН МУЖСКОГО БЕСПЛОДИЯ

Представлены результаты лабораторной апробации коммерческой тест-системы «Микроделеции AZF-локуса Y-хромосомы».

Цель исследования – оценка целесообразности использования диагностикума в клинической практике.

Материалы и методы. С использованием набора реагентов «Микроделеции AZF-локуса Y-хромосомы» проведен ПЦР-анализ AZF-микроделеций у 10 мужчин. Постановка методики осуществлялась как в формате электрофоретической детекции продуктов ПЦР, так и с детекцией в «реальном времени».

Результаты. Установлено, что тест-система выполнена на современном научно-методическом уровне, надежна и проста в исполнении и интерпретации результатов. Объем данных, получаемых в тесте, достаточен для вынесения клинического заключения.

Заключение. Можно рекомендовать диагностикум «Микроделеции AZF-локуса Y-хромосомы» для внедрения в лабораторную практику медицинских учреждений при выявлении генетических причин мужского бесплодия.

Ключевые слова: ПЦР-диагностика; мужское бесплодие; AZF.

Volkov A.N., Tsurkan E.V.

Kemerovo State University,
Kemerovo State Medical Academy,
Kemerovo Regional Clinical Hospital, Kemerovo

PCR DIAGNOSTICS OF AZF MICRODELETIONS IN DISCOVERING OF GENETIC CAUSES OF MALE INFERTILITY

Here we present the results of laboratory approbation of a commercial test system «Microdeletions in AZF-locus of Y-chromosome».

Study aim. To assess the expediency of using the diagnosticum in clinical practice.

Materials and methods. With applying the kit «Microdeletions in AZF-locus of Y-chromosome» we performed PCR analysis of AZF-microdeletions in 10 men. The technique was executed in the format of electrophoretic detection of PCR products and with real-time detection.

Results. It was found that the test system was designed on the modern scientific and methodological level, reliable and easy to perform and interpret the results. The volume of data received in the test is sufficient for making clinical judgment.

Conclusion. The diagnosticum «Microdeletions in AZF-locus of Y-chromosome» can be recommended for implementation into laboratory practice of medical institutions when detecting the genetic causes of male infertility.

Key words: PCR diagnostics; male infertility; AZF.

Микроделеции в длинном плече Y-хромосомы являются распространенной причиной снижения репродуктивного статуса у мужчин, определяя в некоторых группах населения земли до 10 % случаев мужского бесплодия [1]. В выборках пациентов с идиопатической олигозооспермией эта величина увеличивается до 15 %, а среди мужчин с идиопатической необструктивной азооспермией — до 20 % [2].

Локусы Y-хромосомы, ассоциированные с бесплодием, были объединены в т.н. «фактор азооспермии» (AZF), в соответствии с клиническим эффектом, вызываемым делециями в этой области. AZF-регион включает ряд генов, отвечающих за сперматогенез, и подразделяется на три субрегиона: AZFa, AZFb и AZFc.

Делеции в разных субрегионах AZF-области могут иметь различное проявление, от умеренного сни-

жения продукции сперматозоидов (гипосперматогенез) до полного их отсутствия во всех или в части семенных канальцев (синдром «только клетки Сертоли») [3, 4]. Считается, что наиболее тяжелые клинические последствия имеет повреждение субрегиона AZFa, в то время как делеции в AZFb- и, особенно, AZFc-субрегионе дают шансы на обнаружение в тестикулярной ткани сперматозоидов, годных для проведения процедуры ICSI (ICSI, Intracytoplasmic Sperm Injection). Молекулярно-генетический анализ AZF-области позволяет определить необходимость использования вспомогательных репродуктивных технологий и шансы на репродуктивный успех в каждом клиническом случае [1, 2, 5].

Цель работы — лабораторная апробация коммерческой тест-системы «Микроделеции AZF-локуса Y-хромосомы» (ООО НПФ «Литех», г. Москва) и оценка целесообразности ее использования в практической медицине.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для выполнения исследования использовались образцы цельной венозной крови с ЭДТА, полученные от 10 мужчин, обследуемых по поводу бесплодия

Корреспонденцию адресовать:

ВОЛКОВ Алексей Николаевич,
650029, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22а,
ФГБОУ ВО КеГМУ Минздрава России.
Тел.: 8 (3842) 73-48-56; +7-905-949-32-85.
E-mail: volkov_alex@rambler.ru

Сведения об авторах:

ВОЛКОВ Алексей Николаевич, к.б.н., доцент, ФГБОУ ВПО КеГМУ; с.н.с., ЦНИЛ, ФГБОУ ВО КеГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия.
ЦУРКАН Елена Владимировна, биолог, медико-генетическая консультация, ГАУЗ «Кемеровская областная клиническая больница», г. Кемерово, Россия.

Information about authors:

VOLKOV Aleksey, PhD Biology, associate professor, Kemerovo State University; the senior research assistant, Central research laboratory, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia.
TSURKAN Elena, biologist, medical-genetic consultation department, Kemerovo Regional Clinical Hospital, Kemerovo, Russia.

в медико-генетической консультации ГАУЗ КОКБ (г. Кемерово).

Выделение ДНК проводилось термокоагуляционным методом с помощью набора реагентов «ДНК-экспресс-кровь» производства ООО НПФ «Литех». Каждый из полученных образцов исследовался в ходе ПЦР с использованием коммерческой тест-системы «Микроделеции AZF-локуса Y-хромосомы» указанного производителя.

Основные манипуляции осуществлялись в ЦНИЛ ГБОУ ВПО КемГМА Минздрава России.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Для выполнения ПЦР-диагностики AZF-микроделеций в Y-хромосоме ООО НПФ «Литех» разработаны два формата тест-системы: с электрофоретической детекцией результатов ПЦР и с детекцией динамики ПЦР в «реальном времени». В такой ситуации технические возможности ЛПУ, проводящих соответствующие исследования, позволяют сделать выбор в пользу одного из предложенных форматов.

В обоих вариантах диагностикума реализован общий принцип выбора амплифицируемых STS-маркеров (sequence-tagged site markers) Y-хромосомы. Такие участки ДНК могут не являться кодирующими элементами, но их структура известна на основании результатов секвенирования, т.е. прямого анализа нуклеотидной последовательности. В данном случае в качестве мишеней для ПЦР используются STS-маркеры, локализованные в субрегионах AZFa (sY84 и sY86), AZFb (sY127 и sY134), AZFc (sY254 и sY255). Эти маркеры рекомендованы Европейской академией андрологии для анализа AZF-микроделеций [1]. Мишенями внутреннего контроля являются участки генов SRY (ген Y-хромосомы, определяющий пол) и ZFX/Y (ген «цинковых пальцев», присутствующий как на X, так и на Y хромосоме). Для каждого исследуемого образца одновременно выполняются 2 теста (система А и система В), что повышает надежность исследования.

Рассматриваемая схема ПЦР-анализа является мультипраймерной (мультиплексной), в каждой из ПЦР-смесей одновременно протекают 4 процесса амплификации. В системе А амплифицируются 3 STS-маркера (sY86 (AZFa), sY127 (AZFb), sY254 (AZFc)) и участок ZFX/Y в качестве внутреннего контроля. В системе В также амплифицируются 3 STS-маркера (sY84 (AZFa), sY134 (AZFb), sY255 (AZFc)) и участок SRY в качестве внутреннего контроля. У фер-

Рисунок 1
Амплификация AZF-субрегионов и локусов внутреннего контроля с использованием тест-системы «Микроделеции AZF-локуса Y-хромосомы» с электрофоретической детекцией продуктов ПЦР

Figure 1
Amplification of AZF-subregions and loci of internal control applying the test system «Microdeletions in AZF-locus of Y-chromosome» with electrophoretic detection of PCR products

Примечание: K+ - положительный контрольный образец;

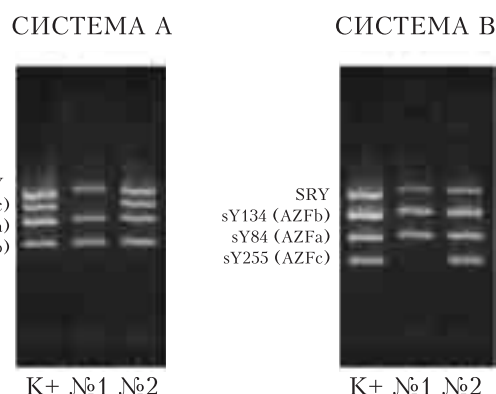
№ 1 - микроделеция в субрегионе AZFc;

№ 2 - отсутствие микроделеций в AZF-регионе.

Note: K+ - positive control;

№ 1 - microdeletion in the subregion AZFc;

№ 2 - no microdeletions in AZF-region.



тильного мужчины без AZF-делеций в ходе ПЦР в системах А и В образуются по 4 ПЦР-продукта (рис. 1, 2).

Делеция в любом из субрегионов приведет к потере одного или нескольких ПЦР-продуктов как в системе А, так и в системе В (рис. 1, 3). Это связано с тем, что выбранные разработчиками STS-маркеры каждого из субрегионов тесно сцеплены и при делеции, как правило, утрачиваются оба одновременно. Отсутствие одного или нескольких ПЦР-продуктов только в одной из систем будет означать, вероятнее всего, ингибирование амплификации данных участков, а не их делецию. Таким образом, наличие дублирующей системы не позволит неверно истолковать результат неудачной ПЦР.

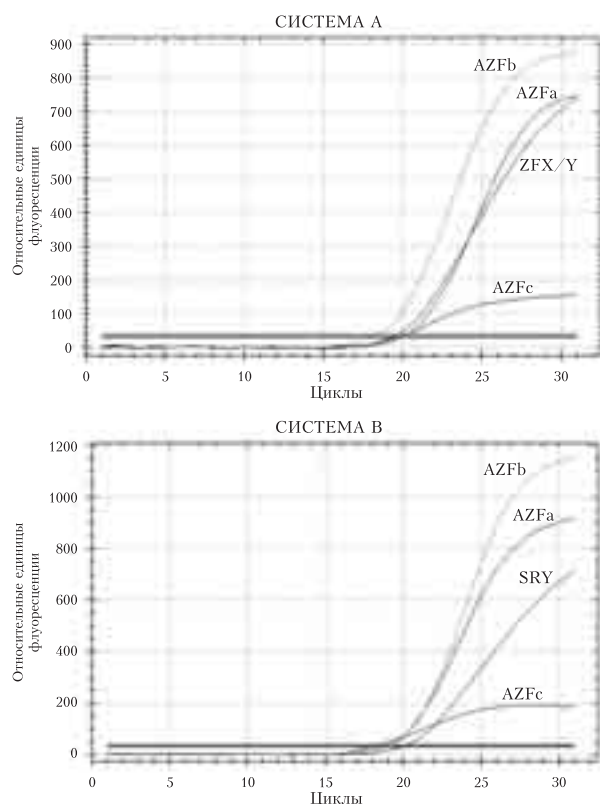
Не менее важно наличие в системе внутреннего контроля. Участки генов ZFX/Y и SRY не могут отсутствовать у мужчины, т.к. первый кодирует жизненно необходимый белок, а второй определяет половую дифференцировку организма по мужскому типу. Даже при полной делеции AZF-реги-

Конфликт интересов

Авторы заявляют о следующем конфликте интересов, возникшем в ходе выполнения работы:

- участие ФГБОУ ВПО "Кемеровский государственный университет" в работе связано с предоставлением приборной базы для выполнения части исследования;
- участие ФГБОУ ВО "Кемеровский государственный медицинский университет" связано с финансированием исследования и предоставлением приборной базы для выполнения части исследования;
- участие ГАУЗ "Кемеровская областная клиническая больница" связано с предоставлением коллекции биологических образцов и приборной базы для выполнения части исследования.

Рисунок 2
Амплификация AZF-субрегионов и локусов
внутреннего контроля с использованием тест-системы
«Микроделеции AZF-локуса Y-хромосомы»
в режиме ПЦР в «реальном времени»
при отсутствии микроделеций
Figure 2
Amplification of AZF-subregions and loci
of internal control applying the test system
«Microdeletions in AZF-locus of Y-chromosome»
with real-time PCR in the absence
of microdeletions



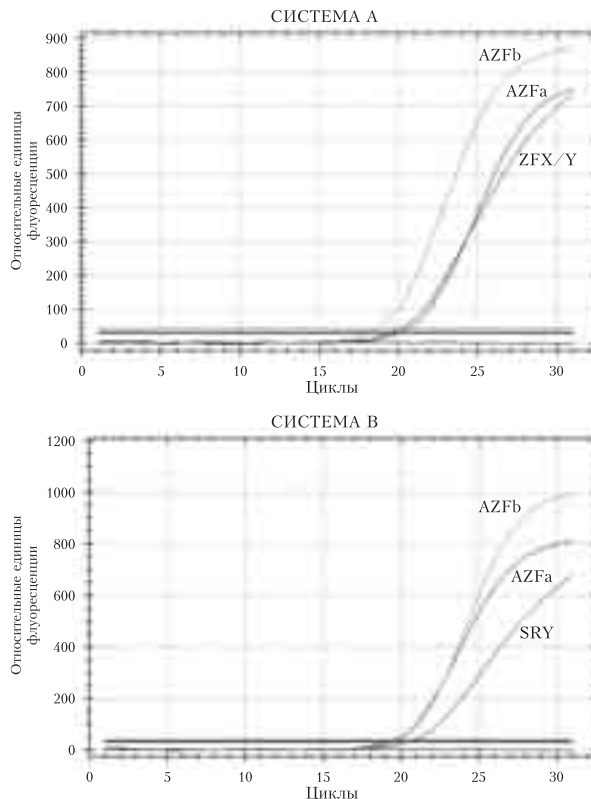
она в ходе амплификации такого образца ДНК будут образовываться продукты, соответствующие маркерам внутреннего контроля. Их отсутствие будет означать нарушение хода ПЦР и, как и в предыдущем случае, не позволит сделать ложное заключение о делеции, а потребует повторного проведения анализа.

Следует отметить, что разработчик тест-системы «Микроделеции AZF-локуса Y-хромосомы» не предоставляет информации о чувствительности, специфичности и других аналитических характеристиках диагностикума. Данные показатели могут быть установлены только в ходе масштабных клинических испытаний, которые, на наш взгляд, должны стать предметом дальнейших исследований.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Krausz C, Hoefsloot L, Simoni M et al. EAA/EMQN best practice guidelines for molecular diagnosis of Y-chromosomal microdeletions: state-of-the-art 2013. *Andrology*. 2014; 2: 5-19.

Рисунок 3
Амплификация AZF-субрегионов и локусов
внутреннего контроля с использованием тест-системы
«Микроделеции AZF-локуса Y-хромосомы»
в режиме ПЦР в «реальном времени»
при микроделеции в субрегионе AZFc
Figure 2
Amplification of AZF-subregions and loci
of internal control applying the test system
«Microdeletions in AZF-locus of Y-chromosome»
with real-time PCR while detecting
microdeletion in the subregion AZFc



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Тест-система «Микроделеции AZF-локуса Y-хромосомы» выполнена на современном научно-методическом уровне, проста в исполнении и интерпретации результатов, обладает высокой надежностью. Производимый в двух форматах, диагностикум доступен лабораториям с различным уровнем технического оснащения. Объем информации, получаемой при проведении исследования достаточен для вынесения заключения о наличии или отсутствии у пациента делеций субрегионов AZFa, AZFb, AZFc Y-хромосомы. Учитывая это, можно рекомендовать данную тест-систему для внедрения в практику здравоохранения при выяснении генетических причин мужского бесплодия.

2. Foresta C, Ferlin A, Gianaroli L et al. Guidelines for the appropriate use of genetic tests in infertile couples. *Europ J of Human Genetics*. 2002; 10: 303-312.
3. Chernykh VB, Kurilo LF, Shileiko LV et al. Microdeletion analysis of AZF locus in infertile males: cooperative experience of research work. *Medical genetics*. 2003; 2(8): 367-379. Russian (Черных В.Б., Курило Л.Ф., Шилейко Л.В. и др. Анализ микроделетий в локусе AZF у мужчин с бесплодием: совместный опыт исследований // Медицинская генетика. 2003. Т. 2, № 8. С. 367-379.)
4. Longepied G, Saut N, Aknin-Seifer I et al. Complete deletion of the AZFb interval from the Y chromosome in an oligozoospermic man. *Human Reproduction*. 2010; 25(10): 2655-2663.
5. Jungwirth A, Giwercman A, Tournaye H. European Association of Urology guidelines on male infertility: The 2012 Update. *European urology*. 2012; 62: 324-332.



Статья поступила в редакцию 31.03.2016 г.

Крючкова О.Г., Голомидов А.В., Великанова Е.А., Григорьев Е.В.
 Областной клинический перинатальный центр им. Л.А. Решетовой,
 Детская городская клиническая больница № 5,
 НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний,
 Кемеровский государственный медицинский университет,
 г. Кемерово

С-РЕАКТИВНЫЙ БЕЛОК И TREM-1 КАК РАННИЕ МАРКЕРЫ ОСЛОЖНЕННОГО СИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ

Предмет исследования. Определение уровня С-реактивного белка (СРБ) и TREM-1 (триггерный рецептор, экспрессируемый на миелоидных клетках) у недоношенных новорожденных с дыхательными расстройствами.

Цель исследования – определение эффективности маркеров TREM-1 и СРБ для ранней диагностики осложненного неинфекционного системного воспалительного ответа (СВО) у недоношенных новорожденных с респираторным дистресс-синдромом (РДС).

Методы исследования. У 50 недоношенных новорожденных с РДС исследованы уровни маркеров инфекции СРБ и TREM-1 на 1-е, 3-и, 5-е сутки жизни.

Основные результаты. Количество лейкоцитов в группах детей не имело статистически достоверной разницы, нейтрофильный индекс (НИ) у детей с сепсисом был достоверно выше, чем в группе с РДС, но значения НИ были в пределах нормы. Тромбоцитопения у большинства детей с подтвержденной инфекцией отмечалась только при рождении. При дальнейшем наблюдении различия по количеству тромбоцитов в группах не выявлялись. Уровень TREM-1 и СРБ имел статистически достоверные различия, начиная с 3-х суток жизни.

Область применения. Неонатология.

Выводы. У детей с РДС в первые сутки жизни (при явлениях неинфекционного системного воспалительного ответа) наибольшая диагностическая чувствительность среди маркеров инфекции отмечалась у тромбоцитов. В последующем все маркеры имели низкую диагностическую чувствительность, но высокую специфичность, которая составляла 80-95 %. У детей с сепсисом наиболее высокую диагностическую чувствительность и специфичность показали СРБ и TREM-1. На 3-й день жизни их диагностическая чувствительность составляла 86 %. Диагностическая специфичность оставалась стабильно высокой с первых суток жизни (от 76 до 95 %).

Ключевые слова: критические состояния у недоношенных новорожденных; респираторный дистресс-синдром; системный воспалительный ответ; СРБ; TREM-1.

Kruchkova O.G., Golomidov A.V., Velikanova E.A., Grigoryev E.V.
 Regional Clinical Perinatal Center,
 Children's City Clinical Hospital 5,
 Research Institute of Complex Problems of Cardiovascular Diseases,
 Kemerovo State Medical University, Kemerovo

CRP AND TREM-1 AS EARLY MARKERS OF NONINFECTIOUS SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE IN PRETERM NEONATES

Objective – to assess the efficiency of CRP and TREM-1 markers for early diagnosis of noninfectious systemic inflammatory response (SIR) in preterm neonates with respiratory distress syndrome (RDS).

Methods. The levels of CRP and TREM-1 markers of infection were studied in preterm neonates with respiratory distress syndrome on the 1st, 3rd and 5th day of their life.

Results. The number of leucocytes in the babies' groups did not have any statistically significant difference, neutrophil index (NI) in babies with sepsis being significantly higher than in the group with RDS but the NI values were normal. Thrombocytopenia in the majority of babies with confirmed infection was observed only at birth. No difference in the number of platelets in the groups was revealed later. The CRP and TREM-1 level had statistically significant difference from the 3d day of life.

Conclusions. Among the markers of infection, the highest diagnosis sensitivity was observed in platelets of the neonates with RDS in their 1st day of life. Later all markers had low diagnosis sensitivity but high specificity that made up 80-90 %. CRP and TREM showed the highest diagnosis sensitivity in babies with sepsis. Their diagnosis sensitivity on the 3rd day was 86 %. Diagnosis specificity was persistently high from the first day of life (from 76 % to 95 %).

Key words: *critical condition in preterm infants; respiratory distress syndrome; systemic inflammatory response; CRP; TREM-1.*

Несмотря на достижения в области неонатологии, сепсис продолжает оставаться основной причиной смертности в отделениях реанимации и интенсивной терапии новорожденных [1]. В клинической практике всегда встает вопрос дифференциальной диагностики тяжелого респираторного дистресс-синдрома и сепсиса у недоношенного ребенка, поскольку клинические симптомы неспецифичны или могут отсутствовать, в то время как чувствительность и специфичность рутинных лабораторных тестов низка [2, 3].

Системный воспалительный ответ (СВО) изначально диагностируется у большинства детей (70-80 %), поступающих в отделения реанимации, при этом прогрессирование СВО в сепсис отмечается у 15-30 % [4]. Бактериальные эндо- и экзотоксины являются важнейшими триггерными механизмами иммунного ответа при сепсисе. Патогенетическим звеном гиперергической фазы острого системного воспаления является гиперпродукция провоспалительных цитокинов.

Ключевыми факторами, запускающими механизмы врожденного ответа на внедрение многочисленных микроорганизмов, являются Толл-подобные рецепторы (ТПР), которые относятся к группе трансмембранных рецепторов, способных распознавать молекулярный образ патогена. Взаимодействие между бактериями и иммунными клетками приводит к экспрессии специфических Toll-like рецепторов (TLR) на поверхности последних. Рецептор TREM-1 (триггерный рецептор, экспрессируемый на миелоидных клетках), расположенный на нейтрофилах и моноцитах, регулирует эффекторные механизмы врожденного иммунитета. Рецепторы активируют межклеточные сигнальные пути и факторы транскрипции, в результате чего усиливается продукция цитокинов, происходит дегрануляция нейтрофилов и фагоцитоз, что может приводить как к компенсаторной, так и чрезмерной системной воспалительной реакции с повреждением органов и тканей. Выявлена связь развития ранней инфекционной СВР с TREM-1, увеличение экспрессии мембранной и растворимой форм TREM-1 (Strem-1) при бактериальной, вирусной и грибковой инфекции [5].

На сегодняшний день исследовано более 300 медиаторов воспаления, часть из них испытаны клинически, в основном в качестве прогностических мар-

керов, но ни один не обладает достаточной специфичностью или чувствительностью для использования в клинической практике. Наиболее широко используются прокальцитонин (ПКТ) и С-реактивный белок (СРБ), но даже они имеют ограниченную способность дифференцировать сепсис от других воспалительных заболеваний.

Цель исследования — определить эффективность маркеров TREM-1 и СРБ для ранней диагностики осложненного неинфекционного СВО у недоношенных новорожденных, рожденных с РДС.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе отделений реанимации и интенсивной терапии новорожденных ГБУЗ КО «ОКПЦ им. Л.А. Решетовой» и Детской городской клинической больницы № 5 г. Кемерово в период с сентября 2014 г. по март 2015 г. В исследование были включены 50 недоношенных новорожденных, у которых с первых суток жизни имелись признаки респираторного дистресс-синдрома (тяжелая дыхательная недостаточность, требующая дыхательной поддержки в виде искусственной вентиляции легких или назального постоянного положительного давления в дыхательных путях (СРАР), и рентгенологические признаки РДС).

Из них в последующем врожденная пневмония диагностирована у 23 новорожденных (46 %), внутриутробный сепсис — у 6 детей (12 %), РДС — у 21 ребенка (42 %). При этом все новорожденные имели критерии СВО. Дети были разделены на 2 группы: в первую группу вошли дети с внутриутробным сепсисом и внутриутробной пневмонией (n = 29), вторую группу составили новорожденные с РДС (n = 21).

Дети были рождены при сроке гестации от 26 до 36 недель, в среднем 32 недели (28-33) и имели массу тела при рождении от 700 до 2540 г, в среднем 1630 г (1130-1925 г). По массе тела дети распределились следующим образом: менее 1000 г — 7 детей (из них 2 ребенка из группы с сепсисом), от 1000 до 1499 г — 16 детей, от 1500 до 1999 г — 17 детей, от 2000 до 2500 г — 9 детей, более 2500 г — 1 ребенок. Распределение по гестационному возрасту было следующее: 26-29 недель гестации — 14 детей, 30-33 недели — 27 детей, 34-36 недель — 9 детей. Детей, рожденных в асфиксии с оценкой по Апгар на первой минуте жизни менее 7 баллов, было 15 (30 %), из них в тяжелой асфиксии с оценкой по Апгар менее 3 баллов — 3 ребенка (6 %). Дети были рождены от матерей в возрасте от 17 до 40 лет, средний возраст 29 лет (24-32). От первой беременности родились 7 детей (14 %), от повторных беременностей

Корреспонденцию адресовать:

КРЮЧКОВА Ольга Георгиевна,
650066, г. Кемерово, пр. Октябрьский, д. 22В,
ГБУЗ КО «ОКПЦ».
Тел.: +7 (3842) 39-21-07; +7-960-900-94-58.
E-mail: kruchkova.og@mail.ru

(2-9) — 43 ребенка (86 %), первыми родами — 14 детей (28 %). У 39 матерей (78 %) из 50 выявлен отягощенный соматический анамнез: хронический тонзиллит, пиелонефрит, цистит, гастрит, бронхит, артериальная гипертензия, вегето-сосудистая дистония, ожирение. У детей в группе с сепсисом отягощенный соматический анамнез матери отмечался в 100 % случаев.

Отягощенный гинекологический анамнез отмечался у 33 женщин (66 %): воспалительные заболевания органов малого таза, первичное и вторичное бесплодие, привычное невынашивание. Урогенитальная инфекция выявлена у 13 женщин (26 %) — хламидиоз, уреаплазмоз, микоплазмоз, гарднереллез, трихомониаз. Носительство хронических инфекций (ЦМВ, ВПГ) выявлено у 17 женщин (34 %), 8 матерей (16 %) не обследовались и не наблюдались.

Настоящая беременность имела осложненное течение в следующих случаях: угроза прерывания беременности у 22 женщин (44 %), анемия была зарегистрирована у 27 женщин (54 %), тяжелая преэклампсия развилась у 10 женщин (20 %), фетоплацентарная недостаточность — у 38 (76 %), внутриутробная гипоксия плода — у 40 женщин (80 %). Роды были самостоятельными у 21 женщины (42 %), оперативными — у 29 (58 %); в 26 случаях из 29 (90 %) кесарево сечение было экстренным. Длительность безводного промежутка более 12 часов отмечалась в 9 случаях (18 %), инфицирование плаценты — в 14 случаях (28 %).

Состояние всех детей с момента поступления оценивалось как тяжелое, обусловленное наличием дыхательной недостаточности, недостаточности кровообращения, церебральных нарушений. Определение тяжести состояния проводилось с использованием шкал NEOMOD и NTISS, с оценкой в динамике на 3-и, 5-е сутки жизни.

Всем детям в родильном зале был оказан полный комплекс первичной реанимационной помощи в соответствии с Методическим письмом «Первичная и реанимационная помощь новорожденным детям» от 21.04.2010 г. С первых минут жизни всем детям проводился непрерывный мониторинг жизненно важных функций.

Из 50 детей, поступивших в отделение реанимации новорожденных с дыхательными нарушениями, в первые 72 часа жизни диагноз РДС выставлен 21 ребенку (42 %), у 23 новорожденных (46 %) диагностирована врожденная пневмония, у 6 детей (12 %) — внутриутробный сепсис. Диагноз «неонатальный сеп-

сис» устанавливался при наличии очага инфекции (одного или более), признаков полиорганной недостаточности и критериев системной воспалительной реакции. Все дети получали инфузионную терапию, парентеральное питание, антибактериальную, противогрибковую и посиндромную терапию.

Регулярно проводилось лабораторное обследование детей, включающее общий клинический анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, рентгенографию органов грудной клетки и брюшной полости, УЗИ головного мозга, органов брюшной полости, эхокардиографическое исследование. Всем детям с первых суток поступления проводили микробиологическое исследование аспирата из трахеи (при интубации трахеи), желудочного содержимого, стула с определением чувствительности флоры к антибиотикам. Забор крови для определения уровней СРБ и TREM проводился на 1-е, 3-и, 5-е сутки жизни из центральной вены. Кровь центрифугировали в течение 15 мин, сыворотку немедленно замораживали и хранили при температуре -20°C.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием компьютерных программ STATISTICA (версия 10.0 лицензионное соглашение STA999K347150-W). Для каждого признака, измеренного в интервальной шкале, вычислялись медиана и интерквартильный размах. Нормальность распределения признака определялась с помощью теста Шапиро-Уилка. Учитывая отсутствие нормального распределения признаков, статистическая значимость различий в сравниваемых группах измерялась с помощью непараметрического U-критерия Манна-Уитни для независимых выборок. Статистическая значимость полученных результатов принималась при вероятности ошибки не более 5 % ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ

При поступлении в отделение все исследованные новорожденные были в тяжелом состоянии с дыхательной недостаточностью. Тяжесть состояния по шкале NEOMOD составляла от 1 до 9 баллов, в среднем 2 балла (2-3), по шкале NTISS — 15-35 баллов, в среднем 21 балл (18-23). Исследовался уровень TREM-1 и СРБ (на 1-е, 3-и, 5-е сутки жизни).

Мы сравнивали 2 группы: 1 группа — дети с внутриутробной пневмонией и внутриутробным сепсисом; 2 — новорожденные с РДС. Клинико-анамнестические данные в обеих группах были сходными и не имели достоверных отличий ($p > 0,05$).

Сведения об авторах:

КРЮЧКОВА Ольга Георгиевна, зав. отделением анестезиологии-реанимации № 2, ГБУЗ КО «ОКПЦ»; аспирант, ФГБНУ «НИИ КПССЗ» СО РАМН, г. Кемерово, Россия. E-mail: kruchkova.og@mail.ru

ГОЛОМИДОВ Александр Владимирович, канд. мед. наук, зав. отделением реанимации и интенсивной терапии новорожденных, МАУЗ «ДГКБ № 5», г. Кемерово, Россия. E-mail: alex_oritn@mail.ru

ВЕЛИКАНОВА Елена Анатольевна, мл. науч. сотрудник, лаборатория клеточных технологий, ФГБНУ «НИИ КПССЗ» СО РАМН, г. Кемерово, Россия. E-mail: veliea@kemcardio.ru

ГРИГОРЬЕВ Евгений Валерьевич, доктор мед. наук, профессор, зам. директора по научной и лечебной работе, ФГБНУ «НИИ КПССЗ» СО РАМН; зав. курсом анестезиологии и реанимации, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: grigoriev@hot-mail.com

Важным патогенетическим звеном в развитии СВО является активация ранних воспалительных реакций с сопутствующей гиперцитокинемией, которую осуществляют моноциты, нейтрофилы, тканевые и сосудистые макрофаги. Множество данных свидетельствует о том, что у новорожденных ответ нейтрофилов на инфекцию является недостаточным [6]. Новорожденные имеют количественные и качественные недостатки нейтрофилов, значительно уменьшая их способность борьбы с инфекцией. При этом у новорожденных нейтрофилы рассматриваются в качестве одного из основных компонентов врожденной иммунной системы, реагирующих на патоген-индуцированное воспаление.

Было выявлено, что в группах у детей с РДС и подтвержденной инфекцией количество лейкоцитов не имело разницы. При этом нейтрофильный индекс (НИ) имел значимые различия в группах: у детей с РДС НИ был ниже, чем у детей с инфекцией, но в обеих группах значения были ниже диагностических. В первый день достоверно отличались значения по количеству тромбоцитов в группах: у детей с подтвержденной инфекцией уровень тромбоцитов был значимо ниже, по сравнению с детьми с РДС. У большинства детей с подтвержденной инфекцией с рождения отмечалась тромбоцитопения. В последующем, на 3-й и 5-й день жизни в группах не было выявлено различий по количеству лейкоцитов, НИ и тромбоцитов (табл. 1). Наши результаты подтверждаются данными литературы, которые свидетельствуют о том, что ответ нейтрофилов на инфекцию у новорожденных является недостаточным [6].

Врожденная иммунная система является основной защитой от бактериальной инфекции. Являясь одним из крупнейших компонентов врожденного иммунитета, нейтрофилы отвечают за поглощение и уничтожение патогенных бактерий во время инфекции. Согласно современным исследованиям, маркерами системной воспалительной реакции принято считать не только измененные уровни лейкоцитарной формулы крови, но и уровни провоспалительных цитокинов и белков острой фазы воспаления. Важным патогенетическим звеном в развитии СВО является активация ранних воспалительных реакций с сопутствующей гиперцитокинемией, появлением в кровотоке большого количества протеиназ, активных форм кислорода и т.д. Основной синтез этих факторов осуществляют не только ней-

трофилы, а также моноциты, тканевые и сосудистые макрофаги.

Макрофаги являются важнейшими акцепторами и эффекторами врожденного иммунитета, обладающими чувствительными Toll-like рецепторами, которые представляют жизненно-важную группу трансмембранных рецепторов, инициирующих врожденный, генетически детерминированный иммунный ответ, направленный на большинство микроорганизмов. С открытием данных рецепторов существенно улучшилось понимание механизмов взаимодействия микроорганизма с возбудителем заболевания [7]. Кроме того, указанные рецепторы играют важную роль в механизмах патогенеза многочисленных состояний у новорожденного, в частности, таких как сепсис.

TREM-1 расположен на нейтрофилах и моноцитах и осуществляет регуляцию врожденного иммунного ответа. Связывание TREM с лигандом вызывает сильную и немедленную стимуляцию всех эффекторных механизмов. Одновременная активация TLR и TREM-1 многократно усиливает продукцию цитокинов, что может приводить как к компенсаторной, так и чрезмерной системной воспалительной реакции [5]. TREM-1 играет важную роль в ответе врожденной иммунной системы на бактериальную инвазию, но мало что известно о его деятельности у новорожденных. В отечественной литературе практически от-

Таблица 1
Изменения показателей крови у новорожденных детей в группах первые 5 дней жизни
Table 1
Changes in blood counts in groups infants in the first 5 days of life

Признаки		1 группа (пневмония, сепсис)	2 группа (РДС)	p
1-й день	Лейкоциты	8,8 (6,7-14,3)	8,9 (6,4-11,6)	0,61
	Нейтрофильный индекс	0,06 (0,03-0,08)	0,04 (0,03-0,04)	0,04*
	Тромбоциты	163 (125-225)	233 (194-279)	0,01*
3-й день	Лейкоциты	9,2 (5,8-14,8)	10,7 (8,4-11,9)	0,91
	Нейтрофильный индекс	0,04 (0,02-0,09)	0,03 (0,02-0,06)	0,45
	Тромбоциты	144 (102-215)	151 (113-268)	0,41
5-й день	Лейкоциты	10,5 (10,3-18,1)	10,4 (7,8-16,8)	0,71
	Нейтрофильный индекс	0,07 (0,03-0,09)	0,05 (0,03-0,07)	0,41
	Тромбоциты	199 (137-281)	260 (174-387)	0,14

Information about authors:

KRUCHKOVA Olga Georgievna, head of the department of anesthesiology and resuscitation, Regional Clinical Perinatal Center; postgraduate student, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia. E-mail: kruchkova.og@mail.ru

GOLOMIDOV Alexander Vladimirovich, PhD, head of the intensive care unit newborns, Children's City Clinical Hospital N 5, Kemerovo, Russia. E-mail: alex_oritn@mail.ru

VELIKANOVA Elena Anatolievna, junior researcher, laboratory of cell technologies, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia. E-mail: veliea@kemcardio.ru

GRIGORIEV Evgeniy Valerievich, MD, professor, deputy CEO for research and treatment, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; head of the department of anesthesiology and intensive care, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: grigoriev@hotmail.com

существуют публикации, посвященные изучению уровня TREM-1 у новорожденных.

В нашем исследовании мы получили следующие результаты по уровню TREM-1: в исследованных группах имелись статистически значимые различия, начиная с 3-х суток жизни. У новорожденных 1-й группы уровень TREM-1 был значимо выше и на 3-й день составлял 286,4 (64,7-727,5); у детей во 2-й группе — 62,8 (45,8-99,7), $p = 0,03$; на 5-й день жизни — 112,3 (47,8-185) и 43,2 (32,3-58,2), соответственно, $p = 0,02$. По некоторым данным, TREM-1 считается маркером дифференциации сепсиса от воспалительных состояний неинфекционной природы. Роль TREM-1 в активации клеток миелоидного роста и секреции провоспалительных молекул была установлена при нескольких микробных заболеваниях. Экспрессия мембранной и растворимой форм TREM-1 (sTREM-1) значительно возрастает во время инфекций, вызванных бактериями, вирусами и грибами, что совпадает с результатами, полученными в нашем исследовании. Однако в некоторых публикациях были представлены доказательства повышения растворимой формы TREM-1 в плазме пациентов при состояниях и заболеваниях, не связанных с инфекционным процессом. Поэтому, несмотря на полученные достоверные результаты более высокого уровня TREM-1 у новорожденных с пневмонией или сепсисом, необходимы дальнейшие исследования по эффективности данного маркера у этой категории пациентов.

В исследуемых группах нами также был определен уровень СРБ, который является наиболее широко изученным и используемым в клинической практике маркером инфекционного процесса. В первые сутки жизни нами не было выявлено различий у детей в группах. Уровень СРБ достоверно отличался на 3-и сутки жизни и у детей с внутриутробной пневмонией и сепсисом составлял 30,2 (2,8-93,2), с РДС — 3,5 (1,6-4,3), $p = 0,02$. Более высокий уровень СРБ в 1-й группе достоверно подтверждал наличие у них инфекционного процесса, по сравнению с группой неинфицированных новорожденных с РДС. СРБ увеличивается в несколько раз во время острой фазы воспаления в ответ на бактериальную инфекцию, что делает его полезным диагностическим тестом для подтверждения наличия у новорожденных текущей инфекции.

Несмотря на многообещающие характеристики данного теста, в литературе сообщались случаи об угрожающих жизни кандидозах центральной нервной системы, которые не были определены СРБ и другими маркерами инфекции. Наоборот, повышенные концентрации СРБ были отмечены у неинфицированных новорожденных при таких состояниях, как аспирация мекония, недавняя вакцинация, и у детей с хирургической патологией. Описаны более низкие уровни СРБ у недоношенных детей по сравнению с доношенными при респираторных нарушениях в отделениях реанимации новорожденных, что может быть отражением незрелости или угнетения механизмов продукции острофазовых белков печенью недо-

ношенных детей. Отмечено, что терапия дексаметазоном вызывает достоверное снижение уровня СРБ, и может приводить к неправильной интерпретации результатов тестов при сепсисе [8].

По литературным данным, СРБ в качестве диагностического маркера у новорожденных имеет высокую чувствительность и специфичность, в отличие от общего количества нейтрофилов и соотношения зрелых форм к незрелым. Изменения уровня лейкоцитов и нейтрофилов являются хорошими тестами в течение первых 3-х дней жизни, в то время как концентрации СРБ увеличиваются довольно медленно в начальной фазе воспаления. Чувствительность в этот период составляет лишь 60 %. Последовательные измерения уровня СРБ через 24 и 48 часов после начала заболевания значительно улучшают чувствительность (82 % и 84 %, соответственно). Специфичность и положительная прогностическая ценность СРБ в диапазоне от 93 % до 100 % на протяжении всего периода исследования.

В нашем исследовании диагностическая чувствительность лейкоцитоза с уровнем выше $20 \times 10^9/\text{л}$ или лейкопенией менее $5 \times 10^9/\text{л}$ в 1-е сутки составила 28 %, при этом специфичность — 86 %; на 3-и сутки диагностическая чувствительность оставалась прежней — 28 %, специфичность составила — 95 %; к 5-м суткам жизни диагностическая чувствительность увеличилась до 38 %, специфичность оставалась на высоком уровне и составила 90 %. Диагностическая чувствительность тромбоцитов (менее 150 г/л) в 1-й день была выше, чем у лейкоцитов и составляла 48 %, при специфичности 95 %. К 3-м суткам диагностическая чувствительность увеличилась до 52 %, однако к 5-м составила 28 %. Специфичность была 62 % и 76 %, соответственно.

При исследовании диагностической чувствительности СРБ мы не получили высоких значений, по сравнению с литературными данными. В 1-й и 3-й день чувствительность составила 28 %, на 5-й день — 34 %. Специфичность СРБ на протяжении 5 дней оставалась на одном уровне и составила 80 %. Диагностическая чувствительность TREM-1 в 1-е сутки была такой же низкой, как и СРБ, но TREM-1 обладал значительно большей специфичностью — 95 %. На 3-й и 5-й день чувствительность TREM-1 возросла до 41 % и имела более высокие значения, чем у СРБ.

Таким образом, в первые сутки жизни наибольшую диагностическую чувствительность имеют тромбоциты, которые сохраняют свою диагностическую значимость до 3-х суток жизни. При этом в первые 3 суток жизни такие маркеры, как лейкоциты СРБ и TREM-1, имеют низкую диагностическую чувствительность для определения наличия инфекции у новорожденных. Все маркеры имели высокую специфичность, которая составляла от 80 % до 95 %.

Lei Qian с соавт. [9] в своем исследовании показали, что почти все моноциты новорожденных экспрессируют TREM-1, что, в конечном итоге, сопоставимо со взрослыми пациентами. Однако новорожденные с инфекцией экспрессируют значительно более низкий

процент TREM-1 по сравнению со взрослыми пациентами ($82,3 \pm 7,1$ против $98,6 \pm 4,8$, $t = 8,51$, $P = 0,001$). Снижение экспрессии TREM-1 может быть связано с тем, что в стерильной внутриутробной среде исключается активация TREM-1 микроорганизмами, а также с относительно незрелым врожденным иммунитетом у новорожденных [10].

Однако, Garofoli F. с соавт. сообщают даже об экспрессии TREM-1 на лейкоцитах недоношенных детей из образцов периферической крови, забранных между 5 и 25 сутками после родов [11].

В нашем исследовании у детей с генерализованной инфекцией высокую диагностическую чувствительность показали такие маркеры, как СРБ и TREM-1 (табл. 2). Если в первые сутки жизни чувствительность составляла 43 % и 42 %, соответственно, то к 3-му дню жизни диагностическая чувствительность была 86 %. Диагностическая специфичность оставалась стабильно высокой с первых суток жизни (от 76 % до 95 %).

Многие исследования показывают, что растворимая форма TREM-1, которая высвобождается в жидкостях организма при активации TREM, может быть ценным диагностическим биомаркером при различных инфекционных заболеваниях. Его уровень в сыворотке отражает тяжесть сепсиса более точно, чем уровни С-реактивного белка и прокальцитонина, и является более чувствительным при динамической оценке течения сепсиса и прогноза [12].

Однако, Су и др. [13, 14] сообщают, что, хотя растворимая форма имеет высокую чувствительность и специфичность в диагностике инфекции, но данные характеристики ниже, чем у ПКТ или СРБ.

Таким образом, учитывая противоречивые данные в отношении СРБ и TREM-1, отсутствие публикаций относительно уровня TREM-1 у недоношенных новорожденных детей, требуются дальнейшие изучения и исследования в данном направлении.

ВЫВОДЫ:

1. Ответ нейтрофилов является недостаточным у новорожденных детей с пневмонией и сепсисом. Количество лейкоцитов в 1 и 2 группах не имело статистически значимой разницы, при этом нейтрофильный индекс (НИ) у детей с пневмонией или сепсисом был значимо выше, чем в группе

Таблица 2

Диагностическая чувствительность и специфичность СРБ и TREM-1 для определения осложненного системного воспалительного ответа у новорожденных

Table 2

The diagnostic sensitivity and specificity of CRP and TREM-1 to determine the complicated systemic inflammatory response in infants

	Чувствительность			Специфичность		
	1-й день	3-й день	5-й день	1-й день	3-й день	5-й день
СРБ	43	86	71	80	80	80
TREM-1	42	86	86	95	76	76

детей с РДС, но значения НИ были в пределах нормы.

2. У большинства детей с подтвержденной инфекцией с рождения отмечалась тромбоцитопения ($p = 0,01$). В последующем, на 3-и и 5-е сутки жизни, различий по количеству тромбоцитов в группах не было выявлено ($p = 0,41$).
3. Уровень TREM-1 и СРБ отличался в группах, начиная с первых суток жизни, но статистически значимые различия выявлялись с 3-х суток жизни и сохранялись в последующем. В связи с чем такие маркеры, как TREM-1 и СРБ, целесообразно исследовать при рождении и в динамике каждые 48-72 часа жизни.
4. Среди исследуемых нами маркеров инфекции в первые сутки жизни наибольшая диагностическая чувствительность отмечалась у тромбоцитов. В последующем все маркеры имели низкую диагностическую чувствительность.
5. Все маркеры (лейкоциты, тромбоциты, нейтрофильный индекс, TREM-1 и СРБ) имели высокую специфичность, которая составляла 80-95 %.
6. У детей с пневмонией и сепсисом СРБ и TREM-1 показали высокую диагностическую чувствительность и специфичность. В первые сутки жизни чувствительность составляла 43 % и 42 %, соответственно, к 3-му дню жизни диагностическая чувствительность была 86 %. Диагностическая специфичность оставалась стабильно высокой с первых суток жизни (от 76 % до 95 %). Такие диагностические тесты, как СРБ и TREM-1 в сочетании с лейкоцитами, тромбоцитами и НИ, могут достоверно свидетельствовать о наличии у новорожденного текущего инфекционного процесса.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Stoll BJ, Hansen NI, Sanchez PJ, Faix RG, Poindexter BB, Van Meurs KP et al. Early onset neonatal sepsis: the burden of group B Streptococcal and E. coli disease continues. *Pediatrics*. 2011; 127(5): 817-826.
2. Cherneskaja EA, Beloborodova NV, Cydenzhapov EC. Biomarkers of infections in critical conditions in children. *Russian Vestnik of Pediatric Surgery, Anesthesiology and Intensive Care*. 2011; 2: 90-94. Russian (Черневская Е.А., Белобородова Н.В., Цыденжапов Е.Ц. Биомаркеры инфекций, при критических состояниях у детей // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. 2011. № 2. С. 90-94.)
3. Lebedeva OV. The prognostic value of anti-inflammatory cytokines to assess the risk of pneumonia in extremely premature infants with respiratory distress syndrome. *Questions of Diagnostics in Pediatrics*. 2012; 1: 24-27. Russian (Лебедева О.В. Прогностическое значение противовоспалительных цитокинов для оценки риска развития пневмоний у глубоко недоношенных новорожденных с респираторным дистресс-синдромом // Вопросы диагностики в педиатрии. 2012. № 1. С. 24-27.)
4. Wynn MD, Cornell TT, Wong HR, Shanley TP, Wheeler DS. The host response to sepsis and developmental. *Impact Pediatrics*. 2010; 125(5): 1031-1041.

5. Matveeva VG, Golovkin AS, Grigor'ev EV, Ponasenkov AV. The role of the trigger receptor expressed on myeloid cells, in activation of innate immunity. *General Reanimatology*. 2011; 3: 70-74. Russian (Матвеева В.Г., Головкин А.С., Григорьев Е.В., Понасенко А.В. Роль триггерного рецептора, экспрессируемого на миелоидных клетках, в активации врожденного иммунитета //Общая реаниматология. 2011. № 3. С. 70-74.)
6. John Nicholas Melvan, Gregory J. Bagby, David A. Welsh, Steve Nelson, and Ping Zhang. Neonatal Sepsis and Neutrophil Insufficiencies. *Int Rev Immunol*. 2010 June; 29(3): 315-348. doi:10.3109/08830181003792803
7. Wynn JL, Levy O. Role of innate host defenses in susceptibility to early-onset neonatal sepsis. *Clin Perinatol*. 2010; 37: 307-337.
8. Birjukova TV, Soldatova IG, Volodin NN, Mileva OI, Prodeus AP, Galeeva EV et al. Comparative informative value determination the levels of procalcitonin, interleukin 8, and serum CRP as the criteria for systemic inflammatory response during the early neonatal sepsis. *Pediatrics*. 2007; 86(4): 43-50. Russian (Бирюкова Т.В., Солдатова И.Г., Володин Н.Н., Милева О.И., Продеус А.П., Галеева Е.В. и др. Сравнительная информативность определения уровней прокальцитонина, интерлейкина-8 и СРБ в сыворотке крови как критериев системного воспалительного ответа при раннем неонатальном сепсисе //Педиатрия. 2007. Т. 86, № 4. С. 43-50).
9. Qian L, Weng XW, Chen W, Sun CH, Wu J. TREM-1 as a potential therapeutic target in neonatal sepsis. *Int J Clin Exp Med*. 2014; 7(7): 1650-1658.
10. Tissieres P, Ochoda A, Dunn-Siegrist I, Drifte G, Morales M, Pfister R et al. Innate immune deficiency of extremely premature neonates can be reversed by interferon- γ . *PLoS One*. 2012; 7: 32863.
11. Garofoli F, Borghesi A, Mazzucchelli I. Preterm newborns are provided with triggering receptor expressed on myeloid cells-1. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2010; 23: 1297-1301.
12. Zhang J, She D, Feng D, Jia Y, Xie L. Dynamic changes of serum soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (sTREM-1) reflect sepsis severity and can predict prognosis: a prospective study. *BMC Infect Dis*. 2011; 11: 53.
13. Su L, Han B, Liu C, Liang L, Jiang Z, Deng J et al. Value of soluble TREM-1, procalcitonin, and C-creative protein serum levels as biomarkers for detecting bacteremia among sepsis patients with new fever in intensive care units: a prospective cohort study. *BMC Infect Dis*. 2012; 12: 157.
14. Su LX, Feng L, Zhang J, Xiao YJ, Jia YH, Yan P et al. Diagnostic value of urine sTREM-1 for sepsis and relevant acute kidney injuries: a prospective study. *Crit Care*. 2011; 15(5): 250.

Статья поступила в редакцию 01.02.2016 г.

Демченко Д.О., Артамонова Г.В., Магарилл Ю.А.
Кемеровский государственный медицинский университет,
НИИ Комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний,
г. Кемерово

МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ИНФОРМИРОВАННОСТИ ЖЕНСКОГО НАСЕЛЕНИЯ О ВОЗМОЖНОСТИ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ПЕРЕДАЧИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Актуальность. На сегодняшний день остается актуальным вопрос наследственного рака молочной железы, как ранней диагностики, так и лечения.

Предмет исследования. Информированность о наследственном раке молочной железы и способах его лечения, профилактики.

Цель исследования – оценить информированность женского населения о наследственной передаче злокачественных новообразований молочной железы.

Методы. Проведен социологический опрос на базе ГБУЗ КО ОКОД по оригинальной анкете по двум группам вопросов. Исследование по первой группе вопросов (6 вопросов) проведено среди 1739 респондентов, по второй (9 вопросов) – у 1189 женщин. По каждой группе вопросов сформированы две подгруппы: женщины с гистологически верифицированным диагнозом рака молочной железы (1) и отсутствием онкологической патологии в анамнезе (2). Опрос проводили и протоколировали по стандартам этического комитета.

Результаты. В первом исследовании выявлено, что хотят знать о риске развития злокачественных опухолей молочных желез подавляющее большинство женщин, независимо от возраста и наличия у них РМЖ. Согласны на профилактическую мастэктомию при положительном результате исследования на мутации в генах BRCA 1/2 и CHEK2, женщины до 50 лет, как в I группе, так и во II-й. Из не болевших РМЖ на профилактическую мастэктомию согласны в основном жительницы села, а в группе, где верифицирован РМЖ, согласны сельские и городские жительницы в равной пропорции.

Во втором социологическом исследовании выявлено, что многие также знают о наследственном раке и хотели бы пройти генетическое исследование для выявления наличия генетической предрасположенности к заболеваниям молочной железы. Однако согласны проходить генетические исследования платно незначительное количество до 60 лет, с высшим образованием, что скорее связано с уровнем достатка в семье.

Заключение: Большинство женщин согласны на проведение генетических исследований, но в основном за счёт бюджета. На профилактическую двустороннюю мастэктомию согласна малая часть женщин. Это связано с их низкой ин-

формированностью о наследственном РМЖ и с высокой ценой на восстановительную пластическую операцию. Однако необходимость внедрения генетического тестирования и восстановительной реконструктивной маммопластики с оплатой из средств ОМС не вызывает сомнений.

Ключевые слова: наследственный рак молочной железы; мутации в генах *BRCA 1/2* и *CHEK2*.

Demchenko D.O., Artamonova G.V., Magarill Y.A.

Kemerovo State Medical Academy,

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo

HEALTH AND SOCIAL ASPECTS AWARENESS AMONG FEMALE POPULATION ABOUT THE POSSIBILITY OF HEREDITARY TRANSMISSION OF MALIGNANT NEOPLASMS OF THE BREAST

Relevance. To date, the question remains hereditary breast cancer, as early diagnosis so treatment.

Subject of research. Knowledge about hereditary breast cancer and how to treat it, prevention.

The purpose of this study was to assess the awareness among female population about the transmission of hereditary malignant tumors of the breast.

Methods. We carried out a sociological survey on the basis of State Budgetary Healthcare Institution Kemerovo Oblast Regional Clinical Oncology Center, in the original questionnaire by two groups of questions. A study on the first group of questions (6 questions) was conducted among the respondents 1739, in the second (9 questions) – 1189 women. For each cluster formed two subgroups: women with a histologically verified diagnosis of breast cancer (1) and absence of oncologic pathology in anamnesis (2). The survey was conducted and recorded by the standards of the ethics Committee.

Results. In the first study revealed that I want to know about the risk of developing malignant mammary tumors the vast majority of women, regardless of age and whether they have breast cancer. Agree to prophylactic mastectomy, in case of positive result of the study on mutations in the genes *CHEK2* and *BRCA 1/2* women up to 50 years in group I and II. Without a history of breast cancer on prophylactic mastectomy agree mostly inhabitant of the village, and in the group where verified BC – I agree rural and urban female residents in equal proportions.

In the second sociological study revealed that many also know about hereditary cancer and would undergo a genetic test to detect the presence of genetic predisposition to diseases of the breast. However, I agree to undergo genetic studies charge a small amount to 60 years, with higher education that relates more to the level of family wealth.

Conclusion. The Majority of women agree to carry out genetic studies, but mostly at the expense of the budget. On prophylactic bilateral mastectomy I agree a small part of women. This is due to their low awareness of hereditary breast cancer and with a higher price tag on reconstructive plastic surgery. However, the need for the introduction of genetic testing and reconstructive mammoplasty with payment of funds is not in doubt.

Key words: hereditary breast cancer; mutations in the genes *CHEK2* and *BRCA 1/2*.

Рак молочной железы (РМЖ) — одна из самых крупных проблем в онкологии и занимает 1-е место в структуре онкологической заболеваемости (19,8 %) и смертности (17,4 %) женщин в России с тенденцией к росту. В настоящее время у 30-40 % больных диагноз РМЖ впервые устанавливают в III-IV стадиях, когда результаты лечения оказываются малоэффективными [1, 2]. Как следствие, смертность при запущенных стадиях достигает 44,2 на 100 тыс. женщин. За последние 10 лет в России заболеваемость РМЖ выросла на 16 %, а смертность — на 19 % [1, 3]. Среди причин роста заболеваемости ведущее место занимают изменение возрастной структуры населения, генетические факторы, неблагоприятная экологическая обстановка [4-6]. Актуальна эта проблема и для Кузбасса. Рак молочной железы является одной из основных локализаций среди злокачественных опухолей у женщин региона, а показатели заболеваемости и смертности (41,0 и 16,4 соответственно), соотносимы с данными по России, и имеют тенденцию к росту [7]. Злокачественные опухоли молочной железы занимают ведущие позиции в определении уровня временной и стойкой утраты трудоспособности, сокращают среднюю продолжительность жизни женского населения, наносят невос-

полнимый экономический ущерб обществу [7]. Из причин смерти женского населения России РМЖ стоит на первом месте (17,3 %). Показатель пяти-летней выживаемости с момента подтверждения диагноза РМЖ в России не превышает 57 %, в США этот показатель равен 90,3 %! В Америке раком молочной железы ежегодно заболевают примерно 200 тысяч женщин. Это в четыре раза больше, чем в России, но при этом уровень смертности там составляет 42 тысячи. В Штатах от этого заболевания погибает каждая пятая женщина, а в России — каждая вторая. Несмотря на рост заболеваемости раком молочной железы в мире, за последние 8 лет в США смертность снизилась на 23 %, в Великобритании — на 20 %, а в России — увеличилась на 13 %. Основные причины столь неутешительных статистических цифр не только в отсутствии четкой системы скрининга и неудовлетворительной ранней диагностики, но и в наследовании предрасположения к РМЖ [4,5,7].

Предмет исследования: информированность женского населения о наследственном раке молочной железы и способах его лечения и профилактики.

Цель исследования — оценить информированность женского населения о возможности наследственной передачи злокачественных новообразований молочной железы

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведен социологический опрос на базе ГБУЗ КО ОКОД по оригинальной анкете по двум груп-

Корреспонденцию адресовать:

ДЕМЧЕНКО Дмитрий Олегович,

650000, г. Кемерово, пр. Ленина, д. 556, кв. 342.

Тел.: +7-913-303-62-42.

E-mail: D-V777@mail.ru

пам вопросам. Исследование по первой группе вопросов (6 вопросов) проведено среди 1739 респондентов, по второй (9 вопросов) — у 1189 женщин. В свою очередь по каждой группе вопросов сформированы две подгруппы: женщины с гистологически верифицированным диагнозом рака молочной железы (1) и отсутствием онкологической патологии в анамнезе (2). Опрос проводили с согласия больных протоколировали по стандартам этического комитета Российской Федерации, разработанным в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2013 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266. Работа проведена с соблюдением принципов добровольности и конфиденциальности в соответствии с федеральным законом от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (с изменениями и дополнениями). От каждого исследуемого было получено информированное согласие. При анализе качественных данных строились таблицы сопряженности, рассчитывались частоты показателей. Для оценки различий качественных данных использовался Хи-квадрат Пирсона. Критическим уровнем статистической значимости принимался 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На I этапе в I группе протестированы 1217 пациенток, из них в возрасте до 39 лет — 101 пациентка (8,2 %), 40-49 лет — 210 пациенток (17,2 %), 50-59 лет — 507 больных (41,6 %), 60-69 лет — 326 (2,8 %), 70 лет и старше — 73 женщины (6,2 %). Во II группе опрошены 522 пациентки без онкологической патологии, в возрасте до 39 лет — 123 пациентки (23,5 %), 40-49 — 172 пациентки (33 %), 50-59 — 159 пациенток (30,5 %), 60-69 — 68 пациенток (13 %), 70 лет и старше — 0 пациенток (0 %).

Хотели бы знать о риске развития злокачественных опухолей молочных желез и яичников в I группе 1058 пациенток, что составляет 87 % от всех опрошенных женщин, в возрасте до 39 лет — 8,2 % пациенток, 40-49 лет — 16,3 % пациенток, 50-59 лет — 36,9 % пациенток, 60-69 лет — 21,1 % пациенток, старше 70 лет — 4,4 % пациенток. Во II группе 497 пациенток (95,2 %), в возрасте до 39 лет — 23,1 % пациенток, 40-49 — 30 % пациенток, 50-59 — 27,9 % пациенток, 60-69 — 13,2 % пациенток, старше 70 лет — 0,0 % пациенток.

В I группе из опрошенных женщин положительно но ответили: жительницы города — 66 % пациенток,

жительницы села — 21 % пациенток; $p = 0,00001$. А во II группе — 58,2 % пациенток проживают в городе, а 37 % — в селе; $p = 0,00001$.

Готовы и хотели бы пройти обследование на наличие мутаций гена BRCA (фактора риска развития рака молочной железы и яичников) в I группе 960 пациенток (78,9 %), из них в возрасте до 39 лет — 8,2 % пациенток, 40-49 — 16,1 % пациенток, 50-59 лет — 34,6 % пациенток, 60-69 — 15,1 % пациенток, старше 70 лет — 4,8 % пациенток. Во II группе 474 пациенток (90,8 %), в возрасте до 39 лет — 23,1 % пациенток, 40-49 — 33 % пациенток, 50-59 лет — 26,3 % пациенток, 60-69 — 8,4 % пациенток, старше 70 лет — 0,0 % пациенток.

В I группе хотели бы пройти обследование на наличие мутаций в генах BRCA жительницы города — 63,4 %, жительницы села — 15,5 %; $p = 0,00001$. Во II группе 57,4 % положительно ответивших пациенток проживают в городе, а 33,4 % — в селе; $p = 0,00001$.

При положительном результате считают целесообразным проведение профилактического хирургического лечения в I группе 329 пациенток (27 %), в возрасте до 39 лет — 5,3 % пациенток, 40-49 лет — 11,8 % пациенток, 50-59 — 7,7 % пациенток, 60-69 — 2,1 % пациенток, старше 70 лет — 0,0 % пациенток. Во II группе 292 пациентки (56 %), в возрасте до 39 лет — 18,6 % пациенток, 40-49 лет — 21,8 % пациенток, 50-59 — 11,1 % пациенток, 60-69 — 4,4 % пациенток, старше 70 лет — 0,0 % пациенток.

В I группе 21 % положительно ответивших пациенток проживают в городе, а 5,3 % — в селе; $p = 0,00001$. А во II группе при положительном результате считают целесообразным проведение профилактического хирургического лечения 35 % пациенток проживающих в городе, а 21 % — в селе; $p = 0,00001$.

При положительном результате согласны на проведение профилактического хирургического лечения — в I группе 146 пациенток (12 %). Из них в возрасте до 39 лет — 4,7 % пациенток, 40-49 — 4,1 % пациенток, 50-59 лет — 2,5 % пациентки, 60-69 лет — 0,7 % пациенток, старше 70 лет — 0,0 % пациенток. Во II группе 125 пациенток (24 %), в возрасте до 39 лет — 7,7 % пациенток, 40-49 — 10 % пациенток, 50-59 лет — 4 % пациенток, 60-69 лет — 2,3 % пациенток, старше 70 лет — 0,0 % пациенток.

В I группе согласны на проведение профилактического хирургического лечения 6,7 % пациенток проживающих в городе, и 5,3 % — в селе; $p = 0,00001$. А во II группе 11,4 % положительно ответивших пациенток проживают в городе, а 12,6 % — в селе; $p = 0,00001$ (табл. 1).

Из проведенного исследования видно, что хотят знать о риске развития злокачественных опухолей

Сведения об авторах:

ДЕМЧЕНКО Дмитрий Олегович, ассистент, кафедра лучевой диагностики, лучевой терапии и онкологии, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: D-V777@mail.ru

АРТАМОНОВА Галина Владимировна, доктор мед. наук, профессор, зам. директора, зав. отделом оптимизации медицинской помощи при сердечно-сосудистых заболеваниях, ФГБНУ НИИ КПССЗ, г. Кемерово, Россия.

МАГАРИЛЛ Юрий Абрамович, канд. мед. наук, доцент, зав. курсом онкологии кафедры лучевой диагностики, лучевой терапии и онкологии, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия.

Таблица 1
Сравнительный анализ ответов на I-ую группу вопросов
Table 1
A comparative analysis of the responses to the I-th cluster

Группы		Количество	1-ая группа вопросов			
			Хотели бы знать о риске развития злокачественных опухолей молочных желез и яичников	Готовы и хотели бы пройти обследование на наличие мутаций гена BRCA (фактора риска развития рака молочной железы и яичников)	При положительном результате считают целесообразным проведение профилактического хирургического лечения	При положительном результате, согласны на проведение профилактического хирургического лечения
До 39 лет	1 группа	101 (8.2%)	101 (8.2%)	101 (8.2%)	65 (5.3%)	57 (4.7%)
	2 группа	123 (23.5%)	121 (23.1%)	121 (23.1%)	97 (18.6%)	35 (6.7%)
	р-уровень		0,20	0,20	0,017	0,00001
40-49 лет	1 группа	210 (17.2%)	198 (16.3%)	196 (16.1%)	144 (11.8%)	51 (4.2%)
	2 группа	172 (33%)	172 (33%)	172 (33%)	114 (21.8%)	42 (8%)
	р-уровень		0,0016	0,0006	0,63	0,98
50-59 лет	1 группа	507 (41.6%)	449 (36.9%)	421 (34.6%)	94 (7.7%)	30 (2.5%)
	2 группа	159 (30.5%)	156 (29.9%)	150 (29.3%)	58 (11.1%)	37 (3%)
	р-уровень		0,0003	0,0004	0,00001	0,00001
60-69 лет	1 группа	326 (26.8%)	257 (21.1%)	184 (15.1%)	26 (2.1%)	8 (0.7%)
	2 группа	68 (13%)	42 (13%)	31 (8%)	23 (4.4%)	11 (2.1%)
	р-уровень		0,0031	0,10	0,00001	0,00001
70 лет и старше	1 группа	73 (26.8%)	53 (4.4%)	58 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	2 группа	-	-	-	-	-
	р-уровень		-	-	-	-
Город	1 группа	820 (67.4%)	803 (66%)	771 (63.4%)	265 (21%)	82 (6.7%)
	2 группа	308 (59%)	304 (58.2%)	300 (57.4%)	182 (34.9%)	59 (11.4%)
	р-уровень		0,38	0,021	0,00001	0,00001
Село	1 группа	418 (34.6%)	255 (21%)	189 (15.5%)	64 (5.3%)	67 (5.5%)
	2 группа	214 (41%)	193 (37%)	174 (33.3%)	110 (21%)	66 (12.6%)
	р-уровень		0,00001	0,00001	0,00001	0,00001

молочных желез и яичников подавляющее большинство женщин, независимо от возраста и установленного ранее диагноза РМЖ. Согласны на проведение профилактического хирургического лечения при наличии положительного результата исследования на мутации в генах BRCA^{1/2} и CHEK2 немногие женщины, в основном молодого возраста до 50 лет, как в I-й группе так и во II-й. Однако среди не болевших РМЖ на проведение профилактического хирургического лечения согласились бы, в основном, жительницы села. В группе, где верифицирован РМЖ, согласны на профилактическую мастэктомию жительницы сельской местности и проживающие в городе в равной пропорции.

Во 2-й части тестовых вопросов в I группе были опрошены 892 пациентки, из них в возрасте до 39 лет — 39 пациенток (4,4 %), 40-49 лет — 149 па-

циенток (16,7 %), 50-59 лет — 371 больная (41,6 %), 60-69 лет — 259 (29 %), 70 лет и старше — 74 женщины (8,3 %). Из 892 пациенток, 758 — жительницы города (85 %), а 134 — села (15 %). 608 пациенток с высшим образованием (68,1 %) и 284 — со средне-техническим (31,9 %). Во II группе были протестированы 297 пациенток, из них в возрасте до 39 лет — 134 (45,2 %), 40-49 лет — 85 пациенток (28,6 %), 50-59 лет — 42 больных (14,1 %), 60-69 лет — 36 (12,1 %), 70 лет и старше — пациенток не было (0,0 %). Из 297 пациенток, 273 — жительницы города (92 %), 24 — села (8 %). 222 пациентки с высшим образованием (74,7 %) и 75 — со средне-техническим (25,3 %).

Проходили когда-либо исследования для выявления заболеваний молочных желез в I группе 848 пациенток (95 %), в возрасте до 39 лет — 4 % пациенток, 40-49 лет — 16,7 % пациенток, 50-59 лет — 41 %

Information about authors:

DEMCHENKO Dmitry, assistant professor, department of radiation diagnosis, radiotherapy and oncology, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: D-V777@mail.ru

ARTAMONOVA Galina, MD, professor, deputy director of research, head of the department optimization of medical care for cardiovascular diseases, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia.

MAGARILL Yuri, PhD, associate professor, head of the course of oncology the department of radiation diagnosis, radiotherapy and oncology, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia.

пациенток, 60-69 лет — 27,5 %, 70 лет и старше — 5,8 % женщин. Во II группе — 269 пациенток, в возрасте до 39 лет — 39 % пациенток, 40-49 лет — 25,2 % пациенток, 50-59 лет — 14,1 % пациенток, 60-69 лет — 12,1 %, 70 лет и старше — 0,0 % женщин.

Знают о возможной передаче заболеваний молочной железы по наследству в I группе 822 пациентки (92,1 %), в возрасте до 39 лет — 3,8 % пациенток, 40-49 лет — 14,1 % пациенток, 50-59 лет — 36 % пациенток, 60-69 лет — 23,8 %, 70 лет и старше — 4,1 % женщин. Во II группе 50 пациенток, в возрасте до 39 лет — 43,8 % пациенток, 40-49 лет — 28,6 % пациенток, 50-59 лет — 14,1 % пациенток, 60-69 лет — 0,7 %, 70 лет и старше — 0,0 % женщин.

Если бы знали о факторе наследственности злокачественных заболеваний, хотели бы пройти генетическое исследование в I группе 797 пациенток, в возрасте до 39 лет — 4,4 % пациенток, 40-49 лет — 16,7 % пациенток, 50-59 лет — 40,6 % пациенток, 60-69 лет — 23,5 %, 70 лет и старше — 4,1 % женщин. Во II группе — 297 пациенток, в возрасте до 39 лет — 45,2 % пациенток, 40-49 лет — 28,6 % пациенток, 50-59 лет — 14,1 % пациенток, 60-69 лет — 12,1 %, 70 лет и старше — 0,0 % женщин.

В I группе 84 % положительно ответивших пациенток проживают в городе, а 15 % — в селе; $p = 0,00001$. А во II группе 92 % проживают в городе и 8 % — в селе; $p = 0,00001$.

Согласились бы проходить генетические исследования платно немногие. В I группе 268 пациенток, в возрасте до 39 лет — 2,6 % пациенток, 40-49 лет — 11 % пациенток, 50-59 лет — 7 % пациенток, 60-69 лет — 9,5 %, 70 лет и старше — 0 % женщин. Во II группе 84 пациентки, в возрасте до 39 лет — 10,1 % пациенток, 40-49 лет — 11,7 % пациенток, 50-59 лет — 3,7 % пациенток, 60-69 лет — 0 %, 70 лет и старше — 0 % женщин.

В I группе согласились бы проходить генетические исследования платно 27,1 % пациенток проживающих в городе, а 2,9 % — в селе; $p = 0,0037$. А во II группе 25,6 % положительно ответивших пациенток проживают в городе, а 2,9 % — в селе; $p = 0,00001$.

В I группе согласных проходить генетические исследования платно 28,6 % с высшим образованием и 13,5 % со средне-техническим; $p = 0,00001$. А во II группе 23,6 % с высшим образованием и 2 % со средне-техническим образованием; $p = 0,00001$.

Согласилась бы проходить обследование/лечение методами, которые прошли апробацию в Исследовательских институтах, но еще не утверждены для использования в медицинской практике, в I группе 223 пациентки, в возрасте до 39 лет — 1,6 % пациенток, 40-49 лет — 5,3 % пациенток, 50-59 лет — 9,4 % пациенток, 60-69 лет — 8,9 %, 70 лет и старше — 0 % женщин. Во II группе 68 пациенток, в возрасте до 39 лет — 8,4 % пациенток, 40-49 лет — 8,4 % пациенток, 50-59 лет — 6 % пациенток, 60-69 лет — 0 %, 70 лет и старше — 0 % женщин.

В I группе 23,8 % положительно ответивших пациенток проживают в городе, а 1,2 % — в селе; $p =$

0,00001. А во II группе 21,9 % проживают в городе и 1 % — в селе; $p = 0,00001$.

В I группе согласилась проходить обследование/лечение методами, которые прошли апробацию в Исследовательских институтах, но еще не утверждены для использования в медицинской практике, 23 % пациенток с высшим образованием и 2 % со средне-техническим; $p = 0,00001$. А во II группе 17,8 % пациенток с высшим образованием и 5 % — со средне-техническим образованием; $p = 0,00001$ (табл. 2).

В проведенном исследовании выявлено, что большинство женщин, независимо от возраста, проходили когда-либо исследования для выявления заболеваний молочных желёз. Также многие знают о возможной передаче заболеваний молочной железы по наследству и хотели бы пройти генетическое исследование для выявления наличия предрасположенности к заболеваниям молочной железы. Однако согласны проходить генетические исследования платно незначительное количество опрошенных, в основном до 60 лет, с высшим образованием, что скорее связано с уровнем достатка в семье. Согласились бы проходить обследование/лечение методами, которые прошли апробацию в Исследовательских институтах, но еще не утверждены для использования в общей медицинской практике, также незначительное число городских жителей, имеющие высшее образование, в возрасте до 60 лет.

ОБСУЖДЕНИЕ

В первом социологическом исследовании выявлено, что хотят знать о риске развития злокачественных опухолей молочных желез и яичников подавляющее большинство женщин, независимо от возраста и наличия у них РМЖ. Согласны на проведение профилактического хирургического лечения при наличии положительного результата исследования на мутации в генах BRCA1/2 и CHEK2 немногие женщины, в основном молодого возраста до 50 лет, как в I-й группе, так и во II-й. Однако среди не болевших РМЖ на проведение профилактического хирургического лечения согласны в основном жительницы села, а в группе, где верифицирован РМЖ — согласны и жительницы сельской местности, и проживающие в городе в равной пропорции.

Во втором социологическом исследовании выявлено, что большинство женщин, независимо от возраста, проходили когда-либо исследования для выявления заболеваний молочных желёз. Также многие знают о возможной передаче заболеваний молочной железы по наследству и хотели бы пройти генетическое исследование для выявления наличия генетической предрасположенности к заболеваниям молочной железы. Однако согласны проходить генетические исследования платно незначительное количество опрошенных, в основном до 60 лет, с высшим образованием, что скорее связано с уровнем достатка в семье.

Согласились бы проходить обследование/лечение методами, которые прошли апробацию в научно-исследовательских институтах, но еще не утверждены для использования в медицинской практике, также

Таблица 2
Сравнительный анализ ответов на II-ую группу вопросов
Table 2
Comparative analysis of the responses to II-th cluster

Группы		Количество	2-ая группа вопросов				
			Проходили когда-либо исследования для выявления заболеваний молочной железы	Знают о возможной передаче заболеваний молочной железы по наследству	Если бы знали о факторе наследственности злокачественных заболеваний, хотели бы пройти генетическое исследование	Согласились бы проходить генетические исследования платно	Согласились бы проходить обследование/ лечение методами, которые прошли апробацию в НИИ, но еще не утверждены для использования в медицинской практике
До 39 лет	1 группа	39 (4.4%)	36 (4%)	34 (3,8%)	39 (4,4%)	23 (2,6%)	13 (1,6%)
	2 группа	134 (45.2%)	116 (39%)	130 (43,8%)	134 (45,2%)	30 (10,1%)	25 (8,4%)
	p-уровень		0,34	0,016	1,0	0,00001	0,054
40-49 лет	1 группа	149 (16.7%)	149 (16,7%)	126 (14,1%)	149 (16,7%)	98 (11%)	47 (5,3%)
	2 группа	85 (28.6%)	75 (25,2%)	85 (28,6%)	85 (28,6%)	35 (11,7%)	25 (8,4%)
	p-уровень		0,00001	0,0002	1,0	0,0003	0,74
50-59 лет	1 группа	371 (41.6%)	366 (41%)	321 (36%)	362 (40,6%)	62 (7%)	84 (9,4%)
	2 группа	42 (14.1%)	42 (14,1%)	42 (14,1%)	42 (14,1%)	11 (3,7%)	18 (6%)
	p-уровень		0,46	0,011	0,31	0,13	0,0040
60-69 лет	1 группа	259 (29%)	245 (27,5%)	212 (23,8%)	210 (23,5%)	85 (9,5%)	79 (8,9%)
	2 группа	36 (12.1%)	36 (12,1%)	2 (0,7%)	36 (12,1%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	p-уровень		0,15	0,00001	0,0046	0,0001	0,0001
70 лет и старше	1 группа	74 (8.3%)	52 (5,8%)	37 (4,1%)	37 (4,1%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	2 группа	-	-	-	-	-	-
	p-уровень		-	-	-	-	-
Город	1 группа	758 (85%)	-	-	750 (84%)	242 (27,1%)	212 (23,8%)
	2 группа	273 (92%)	-	-	273 (92%)	76 (25,6%)	65 (21,9%)
	p-уровень		-	-	0,082	0,21	0,18
Село	1 группа	134 (15%)	-	-	47 (15%)	26 (2,9%)	11 (1,2%)
	2 группа	24 (8%)	-	-	24 (8%)	0 (0,0%)	3 (1%)
	p-уровень		-	-	0,00001	0,019	0,50
Высшее образование	1 группа	608 (68.1%)	-	-	-	255 (28,6%)	205 (23%)
	2 группа	222 (74.7%)	-	-	-	70 (23,6%)	53 (17,8%)
	p-уровень		-	-	-	0,0067	0,0071
Среднее образование	1 группа	284 (31.9%)	-	-	-	13 (1,5%)	18 (2%)
	2 группа	75 (25.3%)	-	-	-	6 (2%)	15 (5%)
	p-уровень		-	-	-	0,24	0,0003

немногие, в основном это городские жители (в I группе город – 23,8 %, село – 1,2 %; $p = 0,00001$, а во II группе город – 21,9 %, село – 1 %; $p = 0,00001$), имеющие высшее образование в I группе город – 23,8 %, село – 1,2 %; $p = 0,00001$, а во II группе город – 21,9 %, село – 1 %; $p = 0,00001$), и в основном до 60 лет.

Какова цель диагностики возможных наследственных раков? В данном контексте следует выделить 2 категории людей, которые нуждаются в подобных мероприятиях [1, 5]. Первую составляют сами онкологические больные; при установлении наследственного характера заболевания может заметно измениться тактика лечения, в частности, объем операции

(двусторонняя мастэктомия) и/или характер назначаемой терапии (так, при наличии мутаций в генах BRCA1 стандартные схемы химиотерапии не эффективны, а необходимо использовать схемы с препаратами платины). Вторую группу формируют здоровые люди, у которых предполагается наличие генетической предрасположенности к раку; в случае подтверждения присутствия соответствующей мутации организуется комплекс мероприятий на длительный период жизни, направленных на предупреждение и раннюю диагностику онкологической патологии. Наследственный рак молочной железы (РМЖ) является самой частой разновидностью семейных опухолевых заболеваний [3, 8, 10, 11].

В голландском исследовании Meijers-Heijboer и соавторы сравнивали женщин, которые после генетического тестирования выбрали профилактическую радикальную мастэктомию, и тех, кто выбрал наблюдение (ежегодная маммография, осмотр маммолога и ежемесячное самообследование молочных желёз). Было выявлено, что большинство молодых женщин предпочли профилактическую двустороннюю мастэктомию [1, 3, 4, 10]. В проведенном нами исследовании выявлено, что среди женщин, выбравших профилактическую мастэктомию, преобладали пациентки более молодого возраста до 40 лет, и имеющие родственников I-й и II-й линии, которые уже заболели раком молочной железы. Однако большинство пациенток (60-70 %), прошедших генетическое тестирование, предпочли наблюдение [1, 3, 10]. В результате данные, полученные в голландских исследованиях, имеют расхождение с результатами в нашем исследовании. Это обусловлено тем, что в Нидерландах профилактическая и восстановительная хирургия полностью покрывается страховкой здравоохранения.

Для здоровых женщин, наследственно отягощённых РМЖ и РЯ, генетическое тестирование на мутации BRCA предлагает возможность выбрать стратегии снижения риска, основанные на более точной оценке отдельного риска, чем было доступно в прошлом. Рекомендуемая стратегия влечет за собой частое интенсивное наблюдение, что включает в себя ежегодную маммографию или МРТ молочных желёз, полугодовой осмотр молочных желез маммологом, и ежемесячное самообследование молочных желёз, начиная с 25-35 лет [2, 4, 12]. Принимая во внимание, что усиленное наблюдение не может предотвратить развитие рака молочной железы, это увеличивает ве-

роятность раннего обнаружения и эффективного лечения [3, 11-13]. Однако в нашем исследовании было выяснено отношение к профилактическому лечению (профилактическая мастэктомия обеих молочных желёз), в основном на него согласны женщины молодого возраста до 40 лет, это свидетельствует о том, что молодые женщины в Кузбассе готовы к профилактическому лечению.

Таким образом, за последнее десятилетие разработка ДНК-диагностических методик позволила идентифицировать пациенток с генетической предрасположенностью к развитию РМЖ, что обосновывает необходимость проведения в группах онкологического риска профилактических мероприятий, таких как профилактическая мастэктомия с одномоментной реконструкцией, использование которых в клинической практике лечебно-профилактических учреждений России позволит снизить заболеваемость раком контралатеральной молочной железы и, возможно, наметить тенденцию к сокращению смертности от РМЖ в целом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В проведенном исследовании доказано, что большинство женщин согласны на проведение генетических исследований, но в основном за счёт бюджета. На профилактическую двустороннюю мастэктомию согласна малая часть женщин. Это связано с их низкой информированностью о наследственном РМЖ и с высокой ценой на восстановительную пластическую операцию. Однако необходимость внедрения генетического тестирования и восстановительной реконструктивной маммопластики с оплатой из средств ОМС не вызывает сомнений.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Gershtein ES, Bassaleg LS, Letyagin VP. Clinical value of the study of receptors epidermalnogo growth factor in breast cancer. *Problems in oncology*. 1994; 40(7-12): 266-275. Russian (Герштейн Е.С., Бассалык Л.С., Лetyагин В.П. Клиническое значение исследования рецепторов эпидермального фактора роста при раке молочной железы // Вопр. онкол. 1994. Т. 40(7-12). С. 266-275.)
2. Couch FJ, DeShano M L, Blackwood MA et al. BRCA1 mutations in women attending clinics that evaluate the risk of breast cancer. *N. Engl. J. Med*. 1997; 336: 1409-1415.
3. Dobrovic A, Simpfendorfer D. Methylation of the BRCA1 gene in sporadic breast cancer. *Cancer Res*. 1997; 57: 3347-3350.
4. Meijers-Heijboer H, Van Geel B, Van Putten WJL et al. Breast cancer after prophylactic bilateral mastectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N. Engl. J. Med*. 2001; 345: 159-164.
5. Bershtein LM. Hormonal carcinogenesis. SPb.: Science, 2000. P. 199. Russian (Берштейн Л.М. Гормональный канцерогенез. СПб.: Наука, 2000. С. 199.)
6. Gershtein ES, Muawiya MA, Letyagin VP, Kushlinskii NE. Prognostic value of determination of receptors of epidermal growth factor in patients with breast cancer stages I-II: rezultati six-year monitoring. *Problems in oncology*. 1998; 44(4): 383-389. Russian (Герштейн Е.С., Муавия М.А., Лetyагин В.П., Кушлинский Н.Е. Прогностическое значение определения рецепторов эпидермального фактора роста у больных раком молочной железы I-II стадий: результаты шестилетнего наблюдения // Вопр. онкол. 1998. Т. 44, № 4. С. 383-389.)
7. Albertson DG, Ylstra B, Segraves R et al. Quantitative mapping of amplicon structure by array CGH identifies CYP24 as a candidate oncogene. *Nat. Genet*. 2000; 25: 144-146.
8. Imyaninov EN, Pozharitskii KM, Hanson KP. Molecular approaches to prevention, diagnosis and treatment of genetic tumors. *Kazan medical journal*. 2000; 81 (4): 322-326. Russian (Имянитов Е.Н., Пожариский К.М., Хансон К.П. Молекулярные подходы к профилактике, диагностике и лечению генетические новообразований. Казан, мед. журн. 2000. Т.81, №4. С. 322-326.)
9. Imyaninov E. N., Hanson K. P. Molecular aspects of the pathogenesis of multiple primary tumors. *Russian oncological journal*. 1998; (5): 47-51. Russian (Имянитов Е.Н., Хансон К.П. Молекулярные аспекты патогенеза первично-множественных опухолей // Росс. онкол. журн. 1998. №5. С. 47-51.)
10. Brekelmans TM, Seynaeve C, Bartels CC et al. Effectiveness of breast cancer surveillance in BRCA1/2 gene mutation carriers and women with high familial risk. *J. Clin.Oncol*. 2001; (19): 924-930.

11. Imyanitov EN, Komochkov IV, Lishev AA. Molecular and clinical Oncology: common grounds. *Keeping up to date. oncol.* 1993; 15 (5): 3-8. Russian (Имянитов Е.Н., Комочков И.В., Лышев А.А., Того А.В. Молекулярная и клиническая онкология: точки соприкосновения // Экспер. онкол. 1993. Т. 15, № 5 С 3-8.)
12. Imyanitov EN. Molecular genetic aspects of the pathogenesis of bilateral breast cancer. Doctor. med. sci. abstracts diss. St. Petersburg, 2001. p. 6-11. Russian (Имянитов Е.Н. Молекулярно-генетические аспекты патогенеза билатерального рака молочной железы. Автореф. дис. докт. мед. наук. СПб., 2001. С. 6-11.)
13. Imyanitov EN. Hereditary breast cancer. *Practical Oncology.* 2010; 11 (4): 258-266. Russian (Имянитов Е.Н. // Наследственный рак молочной железы // Практическая онкология. 2010. Т. 11, № 4. С. 258-266.)

Статья поступила в редакцию 07.12.2015 г.

Кореновский Ю.В., Кудинов А.В., Сузопов Е.В., Поповцева А.В.
Алтайский государственный медицинский университет,
г. Барнаул

СРАВНЕНИЕ КОМПЬЮТЕРНЫХ ПРОГРАММ ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ ОПИСАТЕЛЬНОЙ СТАТИСТИКИ И ROC-АНАЛИЗА

Предмет исследования (наблюдения). Представлены результаты исследования наиболее распространенных статистических программ, предназначенных для описания количественных данных и проведения ROC-анализа.

Цель исследования – изучить и оценить возможности наиболее распространенных статистических программ для описания количественных данных и проведения ROC-анализа.

Методы исследования. Изучено пять статистических пакетов (JMP 12.1, Medcalc 15.8, SigmaPlot 13.0, SPSS 23.0, Statistica 12.7) на примере ранее опубликованных данных о способе диагностики гипоксии плода в родах по концентрации лактата в амниотической жидкости. Использованные критерии: ввод данных, вывод данных, точность, полнота и удобство программных продуктов.

Основные результаты. Все изученные программные продукты позволяют сделать базовые вычисления, необходимые для описания количественных данных и построения ROC-кривых. Более полную информацию о ROC-кривой дают программы Medcalc 15.8 и SigmaPlot 13.0, включая возможность сравнения ROC-кривых между собой.

Область применения. Результаты исследования могут быть использованы для проведения статистического анализа в различных областях медицины, включая клиническую лабораторную диагностику.

Выводы: Статистические пакеты Medcalc 15.8 и SigmaPlot 13.0 могут быть рекомендованы в качестве универсальных инструментов для описания данных и ROC-анализа.

Ключевые слова: описательная статистика; ROC-анализ; гипоксия; лактат; амниотическая жидкость.

Korenovsky Yu.V., Kudinov A.V., Suzopov E.V., Popovtseva A.V.
Altai State Medical University, Barnaul

COMPARISON OF COMPUTER PROGRAMS FOR DESCRIPTIVE STATISTICS AND ROC-ANALYSIS

Objective – to investigate and evaluate possibility of the most common statistical programs to describe quantitative data and conducting ROC-analysis.

Methods. Five statistical packages (JMP 12.1, Medcalc 15.8, SigmaPlot 13.0, SPSS 23.0, Statistica 12.7) on the example of the previously published data of method of diagnosis of fetal hypoxia during labor in the concentration of lactate in the amniotic fluid. Used criteria: input data, output data, accuracy, completeness and usability of software products.

Results. All investigates software products allow to make basic calculations needed to describe quantitative data and conducting ROC-analysis. For more information about the ROC-curve give Medcalc 15.8 and SigmaPlot 13.0, including the possibility of comparing the ROC-curves between them.

Conclusions. Statistical packages Medcalc 15.8 and SigmaPlot 13.0 could be recommended as a universal tool for data description and ROC-analysis.

Key words: descriptive statistics; ROC-analysis; hypoxia; lactate; amniotic fluid.

Методы описательной статистики и ROC-анализ (receiver operating characteristic) являются стандартными инструментами для определения и сравнения диагностической значимости лабораторных тестов и других видов исследования [1]. Развитие вычислительной техники в последние 30 лет позволило существенно изменить подходы к анализу данных. Однако для проведения описательной статистики и ROC-анализа различные програм-

мы используют различные алгоритмы, обладают различным спектром возможностей для проведения статистических тестов, а также имеют различный интерфейс. Все это влияет на качество проводимых исследований и эффективность работы исследователя [2].

Целью настоящего исследования явилось сравнение последних версий наиболее распространенных статистических программ для проведения описательных статистических тестов и ROC-анализа.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проанализированные статистические программы и данные для анализа

Существующие коммерческие программные продукты значительно различаются по возможностям их использования в исследовательской практике. С целью сравнения инструментов для проведения описательной статистики и ROC-анализа мы изучили последние версии статистических пакетов JMP 12.1, Medcalc 15.8, SigmaPlot 13.0, SPSS 23.0 и Statistica 12.7 (табл. 1) и проанализировали ранее опубликованные нами данные по диагностике гипоксии плода в родах — концентрации лактата в амниотической жидкости ($n = 130$) [3, 4].

Критерии оценки

В сравнительном анализе компьютерных программ мы использовали пять простых критериев [2]: 1) ввод данных (ручной ввод и копирование из других статистических программ); 2) вывод данных (возможность экспорта результатов исследования в другие программные продукты); 3) анализ данных (спектр проводимых тестов: для описательной статистики — среднее арифметическое, стандартная ошибка, доверительный интервал, минимум, максимум, 2,5 %, 25 %, медиана, 75 %, 97,5 %, нормальность распределения); для ROC-анализа — площадь под кривой, стандартная ошибка, доверительный интервал, возможность сравнения ROC-кривых); 4) удобство работы с компьютерной программой; 5) наличие справки и возможности контакта с разработчиком программного продукта.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

JMP 12.1

Статистический пакет JMP представляет собой универсальный инструмент для анализа различных данных. Этот программный продукт дает исчерпывающую информацию о характере распределения количественных признаков, включая распределение по процентиллям — 2,5 %, 25 %, 50 %, 75 % и 97,5 %. Мы выявили два существенных недостатка этого пакета: 1) неудобство ввода данных — каждому типу данных перед анализом необходимо указать их тип; 2) затруднение вывода графических результатов из программы, что критично для проведения ROC-анализа.

Medcalc 15.8

Программный продукт Medcalc — это специализированная программа для анализа биомедицинских данных. Она позволяет проводить достаточно подробный анализ характера распределения количественных

признаков, строить ROC-кривые, а также сравнивать ROC-кривые для разных маркеров между собой. Как и в JMP, в программе Medcalc затруднен экспорт графической информации в текстовый редактор. Также затруднен механизм изменения графиков, получаемых при ROC-анализе данных.

SigmaPlot 13.0

Программа SigmaPlot обладает разработанным статистическим аппаратом, а также мощным инструментом для создания графиков. Недостатком программы SigmaPlot является отсутствие полной информации о характере распределения количественных величин. В частности, отсутствует детализация характера распределения на 2,5 % и 97,5 %, что критично для установления референтных пределов исследуемого показателя. SigmaPlot позволяет проводить ROC-анализ и сравнивать полученные ROC-кривые для разных показателей между собой.

SPSS 23.0

SPSS — мощный инструмент для социологических исследований. Однако этот программный продукт широко используется и для решения медико-биологических задач. SPSS обладает развитой системой анализа количественных данных и проведения ROC-анализа, мощной системой ввода и редактирования исходных данных, а также экспорта полученных текстовых, табличных и графических результатов в текстовые и табличные редакторы. Основным недостатком является высокая сложность программы, требующая специализированной подготовки.

Statistica 12.7

Статистический пакет Statistica имеет много общего с программой SPSS — также позволяет проводить мощный анализ количественных данных, имеет удобную систему ввода, редактирования и вывода результатов исследования. Недостатком является подход к ROC-анализу, для которого необходимо предварительно создание виртуальной нейронной сети. Это существенно повышает точность расчетов [5], но значительно затрудняет использование данного инструмента без достаточной подготовки исследователя.

Описание количественных данных — первый этап их анализа [6]. Анализ начинается с определения характера распределения показателей. Наиболее распространенным инструментом для этих расчетов являются критерии Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова. При параметрическом (нормальном) распределении показателя и при объеме выборки 30 наблюдений и более чаще используют среднюю величину, ошибку средней и стандартное квадратичное отклонение, а при непараметрическом распределении показателя и при малой выборке чаще используют медиану, 25-й и 75-й процентиля [6]. В клинической лабораторной диагностике с целью определения референтных пределов дополнительно используют такие расчетные величины, как 2,5-й и 97,5-й процентиля [6].

Анализ возможностей изученных пяти статистических программных продуктов для описания данных

Корреспонденцию адресовать:

КОРЕНОВСКИЙ Юрий Владимирович,
656038, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 40,
ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России.
Тел.: +7 (3852) 24-13-92.
E-mail: timidin@gmail.com

Таблица 1
Обзор изученных программных продуктов
Table 1
Survey of soft ware studied

	JMP 12.1	Medcalc 15.8	SigmaPlot 13.0	SPSS 23.0	Statistica 12.7
Разработчик	SAS Institute Inc (США)	MedCalcSoftware (Бельгия)	Systat Soft ware Inc. (США)	IBM Corp. (США)	Dell Inc. (США)
Веб-сайт	www.jmp.com	www.medcalc.org	www.sigmaplot.com	http://www-01.ibm.com/software/analytics/spss/	www.statsoft.ru
Системные требования (по данным разработчика)	Windows 7 и выше; 1 Гб оперативной памяти; 775 Мб на жестком диске	Windows XP и выше; 512 Мб оперативной памяти; 20 Мб на жестком диске	Windows 7 и выше; 2 Гб оперативной памяти; 200 Мб на жестком диске	Windows XP и выше; 1 Гб оперативной памяти; 800 Мб на жестком диске	Windows 7 и выше; 512 Мб оперативной памяти; 2 Гб на жестком диске
Наличие справки	Имеется	Имеется	Имеется	Имеется	Имеется
Наличие учебника	Имеется	Имеется	Имеется	Имеется	Имеется
Наличие русской локализации	Отсутствует	Имеется	Отсутствует	Имеется	Отсутствует в пробной версии
Пробная версия	Имеется	Имеется	Имеется	Имеется	Имеется
Цена	1540 \$	445 \$	599 \$	1140 \$	Более 1000 \$ в зависимости от комплектации

показал, что большая их часть хорошо справляется с рутинными задачами для оценки характера распределения и основных расчетных величин. Расчеты, необходимые для определения референтных величин изучаемых показателей 2,5-й и 97,5-й процентиля,

отсутствуют только в программе SigmaPlot 13.0. В программе JMP 12.1 отсутствует оценка вероятности нормального распределения по критерию Колмогорова-Смирнова, что не сказывается на остальных аспектах описательной статистики.

Таблица 2
Результаты описательной статистики концентрации лактата в амниотической жидкости женщин в родах (n = 96), неосложненных гипоксией плода, в изученных программных продуктах
Table 2
Results of descriptive statistics of lactate concentrations in amniotic fluid of women in labor (n = 96), uncomplicated with fetal hypoxia, in the studied software products

Расчетная величина	JMP 12.1	Medcalc 15.8	SigmaPlot 13.0	SPSS 23.0	Statistica 12.7
Среднее	2,98	2,98	2,98	2,98	2,98
Ошибка средней	0,138	0,138	0,138	0,138	0,138
Стандартное квадратичное отклонение	1,247	1,247	1,247	1,247	1,247
95% доверительный интервал	2,71-3,26	2,71-3,26	2,71-3,26	2,71-3,26	2,71-3,26
Медиана	2,85	2,85	2,85	2,85	2,85
2,5 %	0,45	0,79	Нет	0,79	1,10
25 %	2,10	2,10	2,10	2,10	2,10
75 %	3,80	3,80	3,80	3,80	3,80
97,5 %	5,89	5,79	Нет	5,76	5,70
Нормальность по критерию Шапиро-Уилка, W (p)	0,985 (0,457)	0,985 (0,457)	0,985 (0,457)	0,985 (0,457)	0,985 (0,457)
Нормальность по критерию Колмогорова-Смирнова, D (p)	Отсутствует	0,058 (> 0,100)	0,058 (0,657)	0,058 (0,200)	0,058 (0,200)

Сведения об авторах:

КОРЕНОВСКИЙ Юрий Владимирович, канд. мед. наук, доцент, кафедра биохимии и клинической лабораторной диагностики, ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России, г. Барнаул, Россия. E-mail: timidin@gmail.com

КУДИНОВ Алексей Владимирович, канд. биол. наук, ассистент, кафедра фармакологии, ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России, г. Барнаул, Россия. E-mail: kudinovalexej@gmail.com

СУЗОПОВ Егор Валерьевич, студент лечебного факультета, ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России, г. Барнаул, Россия. E-mail: suzopovlegor@gmail.com

ПОПОВЦЕВА Анна Валентиновна, канд. мед. наук, доцент, кафедра биохимии и клинической лабораторной диагностики, ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России, г. Барнаул, Россия. E-mail: popovceva@gmail.com

Таблица 3
Результаты ROC-анализа при использовании концентрации лактата в амниотической жидкости женщин в родах в качестве маркера гипоксии плода в изученных программных продуктах

Table 3
Results of ROC-analysis using lactate concentration in amniotic fluid of women in labor as a marker of hypoxia in fetal in investigated software products

Расчетная величина	JMP 12.1	Medcalc 15.8	SigmaPlot 13.0	SPSS 23.0	Statistica 12.7
Площадь под ROC-кривой	0,592	0,592	0,593	0,617	Имеется*
Ошибка расчета площади под ROC-кривой	Отсутствует	0,0603	0,0603	0,0640	Имеется*
Доверительный интервал площади под ROC-кривой	Отсутствует	0,505-0,676	0,474-0,711	0,492-0,743	Имеется*
Возможность сравнения ROC-кривых	Отсутствует	Имеется	Имеется	Отсутствует	Отсутствует

Примечание: * В статистическом пакете Statistica 12.7 ROC-анализ осуществляется через интерфейс нейронных сетей, что требует предварительного их создания и обучения. Результаты вычислений и использованием нейронных сетей зависят от количества используемых узлов.

Note: * The statistical package Statistica 12.7 ROC-analysis is performed through the interface of neural networks that require prior their construction and training. Results of calculations with using neural network depends on the number of nodes.

Проведение ROC-анализа в настоящее время является обязательным критерием для оценки точности новых методов диагностики, а также для сравнения с другими существующими методиками [7]. Помимо стандартных чувствительности и специфичности лабораторных и других тестов, необходимо указывать диагностический порог количественного показателя, выше или ниже которого диагностируется заболевание. Построение характеристических кривых позволяет проводить эти расчеты, при этом большая площадь под ROC-кривой указывает на более высокие диагностические характеристики теста.

Изученные нами программные продукты обладают существенно значимыми различиями в возможностях проведения ROC-анализа. Кроме статистического пакета JMP 12.1, все программные продукты,

помимо расчета площади под характеристической кривой, позволяют рассчитать ошибку этого параметра. Кроме того, в статистических пакетах Medcalc 15.8 и SigmaPlot 13.0 имеется возможность сравнить различные характеристические кривые между собой, причем пакет Medcalc 15.8 позволяет одновременно сравнить до шести характеристических кривых. Возможность сравнения площадей под ROC-кривыми позволяет выявить наиболее точный показатель, который может быть использован в качестве диагностического маркера. В статистическом пакете Statistica 12.7 имеется довольно обширный арсенал инструментов для проведения ROC-анализа, однако эта возможность реализована с использованием нейронных сетей, что существенно затрудняет использование этого инструмента без соответствующих навыков. В то

Таблица 4
Сравнение удобства интерфейсов, полноты и точности расчетов в изученных программных продуктах

Table 4
Interface evaluation in investigated software products

Критерий	JMP 12.1	Medcalc 15.8	SigmaPlot 13.0	SPSS 23.0	Statistica 12.7
Ввод данных (10), %	10	10	10	10	10
Вывод данных (15), %	5	10	15	10	10
Точность (40), %	35	40	35	35	40*
Полнота (20), %	10	15	15	15	20
Удобство интерфейса (10), %	7	10	10	10	5
Справка (5), %	5	5	5	5	5
ИТОГО:	72	90	90	85	90

Примечание: *Максимально возможная оценка поставлена благодаря реализации наиболее точного алгоритма проведения ROC-анализа с использованием нейронных сетей.

Note: *The maximum possible score delivered through the implementation of the most accurate algorithm of the ROC-analysis using neural networks.

Information about authors:

KORENOVSKY Yuri Vladimirovich, PhD, MD, associate professor, department of biochemistry and clinical laboratory diagnostics, Altai State Medical University, Barnaul, Russia. E-mail: timidin@gmail.com

KUDINOV Alexey Vladimirovich, PhD, assistant professor, department of pharmacology, Altai State Medical University, Barnaul, Russia. E-mail: kudinovalexej@gmail.com

SUZOPOV EgorValeriyevich, student of faculty of general medicine, Altai State Medical University, Barnaul, Russia. E-mail: suzopovlegor@gmail.com

POPOVTSEVA Anna Valentinovna, PhD, MD, associate professor, department of biochemistry and clinical laboratory diagnostics, Altai State Medical University, Barnaul, Russia. E-mail: popovceva@gmail.com

же время, этот механизм является существенно более точным в сравнении с другими алгоритмами для проведения ROC-анализа [5].

Выявленные субъективные различия программного интерфейса в изученных статистических пакетах минимальны. Большинство проанализированных программных продуктов обладают довольно удобным, хотя и несколько различным подходом к вводу данных. Вывод данных также различается в изученных статистических пакетах, но не является критичным, поскольку легко позволяет копировать данные в буфер обмена операционной системы и помещать их в другой программный продукт. Также во всех изученных нами статистических пакетах реализован механизм экспорта исходных данных и результатов расчетов в файлы электронных таблиц, текстовые файлы и различные графические форматы.

ВЫВОДЫ:

Для проведения базовых расчетов в исследовательской практике при описании количественных данных и проведения ROC-анализа наиболее удобен статистический пакет SigmaPlot 13.0, который также имеет достаточно развитый механизм построения, редактирования и экспорта графических результатов исследования. Существенно более мощным набором инструментов для решения этих задач является статистический пакет Medcalc 15.8, который также является самым недорогим из изученных программных продуктов. Программные продукты JMP 12.1, SPSS 23.0 и Statistica 12.7 требуют большой теоретической подготовки, и их следует применять при анализе больших массивов данных с использованием сложных инструментов, включая нейронные сети.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. de Groot S, Rijnsburger AJ, Versteegh MM, Heymans JM, Kleijnen S, Redekop WK et al. Which factors may determine the necessary and feasible type of effectiveness evidence? A mixed methods approach to develop an instrument to help coverage decision-makers. *BMJ Open*. 2015; 5: e007241.
2. Stephan C, Wesseling S, Schink T, Jung K. Comparison of eight computer programs for receiver-operating characteristic analysis. *Clin. Chem*. 2003; 49(3): 433-439.
3. KorenovskyYuV, Chugunova TN, Fil'chakova ON, Sinel'nikova LM, ShabalinaYuV, El'chaninova SA. Lactate concentration in amniotic fluid and cord blood in perinatal hypoxia. *Kazan Medical Journal*. 2013; 94(5): 704-706. Russian (Кореновский Ю.В., Чугунова Т.Н., Фильчакова О.Н., Синельникова Л.М., Шабалина Ю.В., Ельчанинова С.А. Определение концентрации лактата в амниотической жидкости и в раннем неонатальном периоде при перинатальной гипоксии // Казанский медицинский журнал. 2013. Т. 94, № 5. С. 704-706).
4. KorenovskyYuV, Fil'chakova ON, Chugunova TN, ShabalinaYuV, Fadeeva NI, LubanovYuF et al. Lactate concentration in amniotic fluid as diagnostic marker of fetal hypoxia in labour. *Bulletin of Altai science*. 2014; (1): 5-7. Russian (Кореновский Ю.В., Фильчакова О.Н., Чугунова Т.Н., Шабалина Ю.В., Фадеева Н.И., Лобанов Ю.Ф. и др. Концентрация лактата в амниотической жидкости как диагностический маркер гипоксии плода в родах // Вестник алтайской науки. 2014. № 1. С. 5-7).
5. Ecke TH, Hallmann S, Koch S, Rutloff J, Cammann H, Gerullis H et al. External validation of an artificial neural network and two nomograms for prostate cancer detection. *ISRN Urol*. 2012; 2012: 643181.
6. Laboratory statistics. In: *Henry's clinical diagnosis and management by laboratory methods*. 22nd ed. McPherson RA, Pincus MR editors. Philadelphia: Elsevier Saunders. 2011. p. 109-132.
7. Song B, Zhang G, Zhu W, Liang Z. ROC operating point selection for classification of imbalanced data with application to computer-aided polyp detection in CT colonography. *Int. J. Comput. Assist. Radiol. Surg*. 2014; 9(1): 79-89.

Статья поступила в редакцию 19.05.2016 г.

Чуркин Д.В., Ластков Д.О.

Войсковая часть 2001 внутренних войск МВД ДНР,
Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького,
г. Донецк, Донецкая Народная республика

РЕЗУЛЬТАТЫ ОЦЕНКИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АДАПТАЦИИ У ГОРНОРАБОЧИХ, КОТОРЫЕ ПРОХОДЯТ ВОЕННУЮ СЛУЖБУ В УСЛОВИЯХ ЛОКАЛЬНОГО ВОЕННОГО КОНФЛИКТА

Предмет исследования (наблюдения). Показатели функциональной адаптации горнорабочих, которые проходят военную службу в условиях локального военного конфликта.

Цель исследования – оценка влияния возраста и предшествующего профессионального маршрута на показатели функциональной адаптации горнорабочих, которые проходят военную службу в условиях локального военного конфликта.

Методы исследования. В исследуемую группу включили 64 горнорабочих в возрасте 30-39 лет, которые проходили военную службу в войсковой части 2001 внутренних войск МВД ДНР (ВВ МВД ДНР). У них были определены показа-

тели, на основе которых рассчитали индекс функционального состояния, адаптационный потенциал по Р.М. Баевскому, индекс Робинсона, индекс Скибинской, адаптационный потенциал по Гаркави Л.Х. По итогам исследования определяли средние величины, отклонения средних величин. Зависимость между величинами определяли при помощи коэффициента корреляции Пирсона.

Основные результаты. Возраст и общий стаж оказывают большее влияние на индексы, в основу которых положена реакция сердечно-сосудистой системы. Изменение адаптационного потенциала и индекса Робинсона связано с формирующимся нарушением центральных механизмов регуляции гемодинамики. Подземный стаж оказывает средней силы влияние на все изученные индексы, что говорит о комплексном влиянии предшествующего шахтерского труда на функциональное состояние дыхательной системы, иммунной системы, а также сердечно-сосудистой системы на уровне периферической регуляции кровообращения.

Область их применения. Полученные результаты могут быть применены медицинской службой войсковых частей, военно-врачебными комиссиями военных комиссариатов.

Заключение. Горнорабочие, проходящие военную службу в условиях локального военного конфликта, нуждаются в проведении мероприятий, направленных на нормализацию показателей адаптации с целью повышения военно-профессиональной работоспособности.

Ключевые слова: горнорабочие; военнослужащие; функциональная адаптация; локальный военный конфликт.

Churkin D.V., Lastkov D.O.

Military unit 2001 of the Internal Troops of the Ministry of Internal Affairs of the Donetsk Public Republic, M. Gorky Donetsk National Medical University, Donetsk, Donetsk Public Republic

RESULTS OF EVALUATION THE INDICATORS OF FUNCTIONAL ADAPTATION IN MINERS WHO UNDERGO MILITARY SERVICE IN LOCAL MILITARY CONFLICTS CONDITIONS

Indicators of functional adaptation of miners who perform military service in a local military conflict.

Objective – evaluation of the influence of age and previous professional route on the performance of functional adaptation of miners who perform military service in a local military conflict in the cold season.

Methods. The study group included 64 miners aged 30-39 years, who passed military service in the military unit of Interior Ministry troops in 2001 DPR. They were identified indicators calculated on the basis of which the index of the functional state, the adaptive capacity for R.M. Baevsky, Robinson index Skibinskaya index for adaptive capacity Garkavi L.H.

The study determined the average values, the average values of the deviation. The relationship between the values determined using the Pearson correlation coefficient

Results. Age and general experience has a greater impact on the index, which is based on the reaction of the cardiovascular system. Changing the adaptive capacity and Robinson index associated with emerging disorders of the central mechanisms of regulation of hemodynamics. Underground experience has medium strength impact on all the studied indices, indicating that the complex impact of the previous mining work on the functional state of the respiratory system, immune system and cardiovascular system at the level of peripheral circulatory regulation.

Conclusions. Miners, passing military service under the local military conflict, need to conduct activities aimed at normalizing the adaptation of indicators to improve the professional military health.

Key words: miners; military personnel; functional adaptation; a local military conflict.

В основу комплектования войсковых частей внутренних войск Министерства внутренних дел Донецкой Народной Республики личным составом положен принцип добровольного осознанного решения кандидата о поступлении на военную службу.

При первичном собеседовании кандидатов сотрудниками военных комиссариатов либо отделов комплектования войсковых частей основное внимание уделяется определению мотивации к военной службе у кандидатов. Отбираются кандидаты, имеющие высокий уровень патриотической мотивации. Традиционно высокий уровень патриотической мотивации наблюдается у рабочих угольных шахт в возрастной группе 30-40 лет.

Первичную оценку состояния здоровья кандидатов проводит медицинская служба войсковой части [4]. Окончательное решение о пригодности кандидата к

военной службе принимает военно-врачебная комиссия Медицинского отдела Министерства внутренних дел, которая, в частности, определяет пригодность к военной службе кандидатов, поступающих на службу во внутренние войска МВД ДНР.

После поступления на военную службу во внутренние войска МВД ДНР сохранение и развитие здоровья военнослужащих обеспечивает медицинская служба войсковых частей ВВ МВД ДНР.

Залогом высокой военно-профессиональной работоспособности военнослужащего и успешного выполнения военнослужащим служебно-боевых задач является функциональная адаптация к условиям военной обитаемости и служебной деятельности.

Цели и задачи — целью исследования являлась оценка влияния возраста и предшествующего профессионального маршрута на показатели функциональной адаптации горнорабочих, которые проходят военную службу в условиях локального военного конфликта в холодный период года. Для этого исследовались наиболее часто используемые показатели [1] функциональной адаптации у горнорабочих, которые проходят военную службу в условиях локального военного конфликта.

Корреспонденцию адресовать:

ЧУРКИН Дмитрий Владимирович,
83003, г. Донецк, ул. Полоцкая, д. 1, кв. 6.
Тел.: +38-066-013-97-17.
E-mail: dmichur@mail.ru

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В августе 2015 года при проведении углубленного медицинского осмотра военнослужащих опытной группы в медицинском пункте войсковой части 2001 ВВ МВД ДНР определяли параметры, характеризующие состояние функциональной адаптации организма [3].

Оценку состояния сердечно-сосудистой системы проводили в состоянии покоя, после пятиминутного отдыха. Частоту сердечных сокращений (ЧСС) определяли в положении сидя на протяжении 60 секунд, систолическое артериальное давление (САД) и диастолическое артериальное давление (ДАД) определяли механическим тонометром, имеющим сертификат поверки сервисной мастерской, на двух руках, учитывали средний результат. Учитывались данные электрокардиографии (ЭКГ), которую выполняли на базе кабинета электрокардиографии больницы с поликлиникой медицинского отдела МВД ДНР. Оценку функции внешнего дыхания [2] выполняли в медицинском пункте войсковой части 2001 при помощи спирометра сухого портативного (ССП), производства промышленного объединения «Медтехника» (Украина), имеющего сертификат поверки сервисной мастерской. Оценивали ЖЕЛ, также обязательно оценивали массу тела и длину тела у исследуемых военнослужащих.

Также выполняли клиническое врачебное исследование состояния сердечно-сосудистой, дыхательной и нервной систем — аускультацию легких и сердца, оценку уровня сухожильных рефлексов.

Количественную оценку достигнутого уровня функциональной адаптации [2] проводили путем расчета индекса физического состояния (ИФС), а также путем расчета адаптационного потенциала (АП) по Баевскому Р.М. в модификации Берсеновой А.П. (1987).

Индекс функционального состояния определяли по формуле:

$$\text{ИФС} = 0,2 \text{ СИ} + 0,3 \text{ ПСИ} + 0,5 \text{ КСИ}, \text{ где}$$

СИ — соматический индекс,
ПСИ — пульмосоматический индекс,
КСИ — кардиосоматический индекс.

Соматический индекс оценивают по степени отклонения массы тела от полового стандарта и оценивают следующим образом:

0-I степень отклонения МТ — 1,0 условных единицы СИ,

II степень отклонения МТ — 0,5 условных единицы СИ,

III степень отклонения МТ — 0,25 условных единицы СИ.

Пульмосоматический индекс представляет собой отношение ЖЕЛ/ДЖЕЛ. ДЖЕЛ определяли, используя формулу Людвиг:

$$\text{ДЖЕЛ} = 40 \text{ ДТ} + 30 \text{ МТ} - 4400, \text{ где}$$

ДТ — дина тела, см,

МТ — масса тела, кг.

Кардиосоматический индекс определяли по формуле:

$$\begin{aligned} \text{КСИ} = & (700 - 3 \text{ ЧСС} - 0,83 \text{ САД} \\ & - 1,66 \text{ ДАД} - 2,7 \text{ КВ} + 0,28 \text{ МТ}) \\ & / (350 - 2,6 \text{ КВ} + 0,21 \text{ ДТ}), \text{ где} \end{aligned}$$

ЧСС — частота сердечных сокращений, уд/мин,

КВ — календарный возраст, годы,

САД — систолическое артериальное давление, мм рт. ст.,

ДАД — диастолическое артериальное давление, мм рт. ст.,

МТ — масса тела, кг,

ДТ — длина тела, см.

Использовалась следующая шкала для оценки индекса физического состояния (табл. 1).

Расчет адаптационного потенциала (АП) по Баевскому Р.М. в модификации Берсеновой А.П. (1987) проводили по формуле:

$$\begin{aligned} \text{АП (в баллах)} = & 0,011 \text{ ЧСС} + 0,014 \text{ САД} \\ & + 0,008 \text{ ДАД} + 0,014 \text{ КВ} + 0,009 \text{ МТ} \\ & - 0,009 \text{ ДТ} - 0,27, \text{ где} \end{aligned}$$

ЧСС — частота сердечных сокращений, уд/мин,

САД — систолическое артериальное давление, мм рт. ст.,

ДАД — диастолическое артериальное давление, мм рт. ст.,

КВ — календарный возраст, годы,

МТ — масса тела, кг,

ДТ — длина тела, см.

Дополнительно военнослужащим в лаборатории поликлиники медицинского отдела МВД ДНР выполняли развернутый клинический анализ крови, общий анализ мочи, определение уровня глюкозы крови. На основе развернутого клинического анализа крови определяли индекс адаптации по Гаркави Л.Х. используя формулу:

$$\text{ИА} = \text{лимфоциты} / \text{сегментоядерные лейкоциты}.$$

Достигнутый уровень адаптации на основе АП по Баевскому Р.М. и ИА по Гаркави Л.Х. определяли на основе значений из таблицы 2.

Для оценки уровня обменно-энергетических процессов, происходящих в организме [1], определяли индекс Робинсона (ИР) по формуле:

$$\text{ИР} = \text{ЧСС} \times \text{САД} / 100, \text{ где}$$

Сведения об авторах:

ЧУРКИН Дмитрий Владимирович, врач, медицинский пункт войсковой части 2001 ВВ МВД ДНР, г. Донецк, Донецкая Народная республика. E-mail: dmichur@mail.ru

ЛАСТКОВ Дмитрий Олегович, доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой гигиены и экологии, ДНМУ им. М. Горького, г. Донецк, Донецкая Народная Республика.

Таблица 1

Оценка уровня функциональной адаптации организма военнослужащих
Table 1

Evaluation of the functional adaptation of the military organism

ИФС	Характеристика	Уровень	Баллы
0,8 - 1,0	Незначительное напряжение адаптационных механизмов	I	10
0,5 - 0,79	Существенное напряжение адаптационных механизмов	II	6
0,3 - 0,49	Высокое напряжение адаптационных механизмов	III	3
< 0,3	Преморбидный статус (на грани срыва адаптации)	IV	3

Примечание: ИФС - индекс функционального состояния.

Note: IFS - an index of the functional state.

Таблица 2

Критерии оценки адаптационного потенциала по Баевскому Р.М. и индекса адаптации по Гаркави Л.Х.
Table 2

Criteria for evaluating adaptive capacity Baevsky R.M. and adaptation index Garkavi L.H.

АП по Баевскому Р.М.		ИА по Гаркави Л.Х.	
Уровень	Баллы	Уровень	Баллы
Удовлетворительная адаптация	1,50-2,59	Тренировка	0,3-0,49
Напряжение адаптации	2,6-3,09	Спокойная активация	0,5-0,69
Неудовлетворительная адаптация	3,1-3,6	Напряженная активация	> 0,7
Срыв механизмов адаптации	>3,6	Стресс	< 0,3

Примечание: АП - адаптационный потенциал, ИА - индекс адаптации.

Note: AP - adaptive potencial, IA - index of adaptation.

САД — систолическое артериальное давление (мм рт. ст.),

ЧСС — частота сердечных сокращений (уд. в мин.).

Общая оценка: низкий — более 111, ниже среднего — 110-95, средний — 94-85, выше среднего — 84-70, высокий — менее 70. По этому показателю можно косвенно судить о потреблении кислорода миокардом.

Комбинированную оценку кардио-респираторной системы [2] выполнили с учетом индекса Скибинской (ИС) по формуле:

$$ИС = 10ЖЕЛ \times \text{проба Штанге} / ЧСС.$$

Оценка индекса: < 5 - очень плохо, 5-10 — неудовлетворительно, 10-30 — удовлетворительно, 30-60 — хорошо, > 60 — очень хорошо.

Статистическая обработка результатов проводилась при помощи Excel. Определяли среднее значение (М) и стандартное отклонение (σ). Зависимость между величинами определяли при помощи коэффициента корреляции Пирсона. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам изучения данных медицинского исследования военнослужащих опытной группы вы-

полнили оценку уровня функциональной адаптации организма. При расчете соматического индекса (СИ) учли среднее значение ИМТ, равное $25,2 \pm 1,5$ (предельные варианты индивидуальных значений ИМТ в опытной группе составляют, соответственно, 22,1 и 28,7), что позволяет установить индивидуальный СИ военнослужащих опытной группы, равный 1. Среднее значение СИ по опытной группе также составило 1.

Среднее значение пульсометрического индекса (ПСИ) составило $0,81 \pm 0,1$, что указывает на наличие в опытной группе рестриктивных нарушений умеренной выраженности, у 5 военнослужащих были установлены рестриктивные нарушения значительной выраженности.

Определили корреляцию ПСИ и составляющих ПСИ факторов с возрастом, общим стажем, стажем предшествующей подземной работы военнослужащих (табл. 3).

Можно отметить, что общий стаж не оказывает влияния на уровень функционирования дыхательной системы военнослужащих, подземный стаж оказывает умеренное отрицательное влияние на показатели ЖЕЛ и ПСИ, крайне слабое положительное влияние на показатели массы тела, при этом показатели возраста имеют крайне слабое отрицательное влияние на показатели ПСИ. Будет уместным отметить, что достигнутый уровень функционирования дыхательной системы у военнослужащих связан с имею-

Таблица 3
Корреляция между показателями функционирования дыхательной системы и возрастом, общим стажем, предшествующим подземным стажем военнослужащих
Table 4

The correlation between indicators of the functioning of the respiratory system and age, common experience, previous experience of underground of military

Показатели	МТ	ЖЕЛ	ДЖЕЛ	ПСИ
Возраст	0,08	-0,14	-0,03	-0,11
Общий стаж	0,03	-0,08	-0,05	-0,005
Подземный стаж	0,14	-0,31	-0,2	-0,4

Примечание: МТ - масса тела, ЖЕЛ - жизненная емкость легких, ДЖЕЛ - должная жизненная емкость легких, ПСИ - пульмо-соматический индекс.

Note: BW - body weight, VC - vital capacity, DVC - due vital capacity, PSI - pulmo-somatic index.

Information about authors:

CHURKIN Dmitry Vladimirovich, the medical officer, medical center of military unit 2001 of internal troops of the Ministry of Internal Affairs of the Donetsk Public Republic, Donetsk, Donetsk Public Republic. E-mail: dmichur@mail.ru

LASTKOV Dmitriy Olegovich, MD, professor, head of hygiene and ecology department, M. Gorky Donetsk National Medical University, Donetsk, Donetsk Public Republic.

Таблица 4
Корреляция между показателями функционирования системы кровообращения и возрастом, общим стажем, подземным стажем военнослужащих

The correlation between the performance of the circulatory system functioning and age, common experience, an underground experience of military

Показатели	ЧСС	САД	ДАД	КСИ
Возраст	0,54	0,01	0,15	-0,72
Общий стаж	0,29	0,05	0,33	-0,57
Подземный стаж	0,42	0,06	0,15	-0,44

Примечание: ЧСС - частота сердечных сокращений, САД - систолическое артериальное давление, ДАД - диастолическое артериальное давление, КСИ - кардио-соматический индекс.
Note: HR - heart rate, SBP - systolic blood pressure, DBP - diastolic blood pressure, CSI - cardio-somatic index.

щимся подземным стажем, но определяется также и другими факторами, в числе которых возможно предположить условия военного труда.

Среднее значение КСИ составило $0,37 \pm 0,05$ (предельные варианты индивидуальных значений КСИ составили 0,27-0,43). Определили корреляцию КСИ с возрастом, общим стажем, стажем предшествующей подземной работы военнослужащих. Также определили корреляцию составляющих КСИ факторов с возрастом, общим стажем и стажем предшествующей подземной работы военнослужащих (табл. 4).

Можно отметить, что возраст оказывает среднее положительное влияние на величину ЧСС и сильное отрицательное влияние на итоговый показатель КСИ; общий стаж оказывает слабой силы положительное влияние на ЧСС и ДАД, средней силы отрицательное влияние на итоговый показатель КСИ; подземный стаж оказывает большее влияние на показатели ЧСС, чем общий стаж и меньшее влияние, чем общий стаж на показатели ДАД и КСИ.

Среднее значение ИФС в опытной группе составило $0,63 \pm 0,03$ (предельные варианты составили, соответственно, 0,56 и 0,70), что позволяет говорить о достигнутом военнослужащими опытной группы II уровне функциональной адаптации, при котором адаптация обеспечивается существенным напряжением адаптационных механизмов.

При расчете корреляции ИФС с возрастом, общим стажем и предшествующим подземным стажем военнослужащих опытной группы установили, что коэффициент корреляции для пары ИФС/возраст равен 0,46, коэффициент корреляции для пары ИФС/общий стаж равен 0,43, коэффициент корреляции для пары ИФС/подземный стаж равен 0,63, что указывает на отрицательную, близкую к сильной, связь между показателем ИФС и предшествующим подземным стажем (рис. 1).

При расчете адаптационного потенциала (АП) установлено, что среднее значение АП составило $2,91 \pm 0,1$ (предельные варианты составили 2,7 и 3,1). Диапазон АП 2,90-3,09 был принят нами как крайне напряженная адаптация, фактическая группа риска по формированию неудовлетворительной адаптации.

Рисунок 1
Взаимосвязь ИФС с возрастом, общим и предшествующим подземным стажем военнослужащих опытной группы

Примечание: ИФС - индекс функционального состояния.

Figure 1
Relationship IFS with age, and the overall experience of the previous underground personnel of the experimental group

Note: IFS - an index of the functional state.

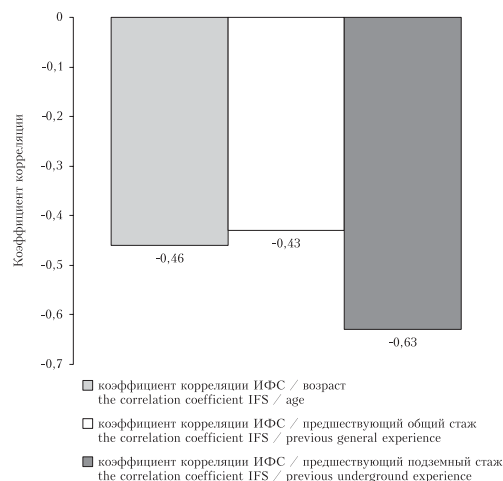
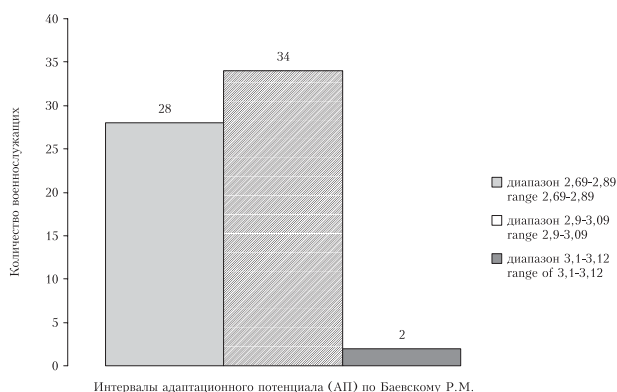


Рисунок 2
Распределение военнослужащих основной группы по диапазонам адаптационного потенциала

Figure 2
Allocation of the main group of servicemen on the adaptive capacity ranges



Распределение военнослужащих опытной группы по диапазонам напряженности адаптации на основе АП по Баевскому Р.М. отражено на рисунке 2.

При определении индекса адаптации по Гаркави Л.Х. установлено среднее значение ИА в опытной группе военнослужащих $0,78 \pm 0,05$ (предельные индивидуальные варианты ИА составили 0,68 и 0,92). Средний показатель ИА оценен нами как «напряженная активация», у одного военнослужащего показатель ИА оценен как «спокойная активация».

При расчете индекса Робинсона среднее значение составило $121,3 \pm 4,3$ (предельные индивидуальные

варианты ИР составили 115 и 133), что позволяет оценить уровень обменно-энергетических процессов в организме в целом и миокарде в особенности у военнослужащих опытной группы как низкий.

Среднее значение индекса Скибинской составило $20,7 \pm 1,8$ (предельные индивидуальные варианты ИС составили 17 и 26), что позволяет говорить о удовлетворительном функциональном состоянии кардио-респираторной системы.

Влияние возраста, предшествующего общего и подземного стажа на показатели АП, ИА, ИР, ИС представлены в таблице 5. Можно отметить, что возраст оказывает большее влияние на индексы, в основу которых положена реакция сердечно-сосудистой системы, общий стаж также оказывает влияние на индексы, описывающие реакцию сердечно-сосудистой системы. Допустимо утверждать, что изменение АП и ИР связано с формирующимся нарушением центральных механизмов регуляции гемодинамики. Подземный стаж оказывает средней силы влияние на все изученные индексы, что говорит о комплексном влиянии предшествующего шахтерского труда на функциональное состояние дыхательной системы, иммунной системы, а также сердечно-сосудистой системы на уровне периферической регуляции кровообращения.

Также были исследованы некоторые показатели, отражающие биохимический обмен и иммунологический статус военнослужащих опытной группы. Важно отметить достоверно сниженный уровень секреторного иммуноглобулина А, что ведет к снижению уровня местной неспецифической реактивности слизистых оболочек, и, как результат, росту частоты ОРВИ.

Средний уровень глюкозы крови натощак составил 5,56, что указывает на высокий уровень анаэробного механизма получения энергии клетками и тканями, в том числе в связи со сниженным уровнем функциональной адаптации кардио-респираторной системы.

Оценили также влияние возраста, предшествующего общего и подземного стажа на некоторые показатели иммунного ответа и углеводного обмена у военнослужащих опытной группы (табл. 6).

Необходимо отметить выраженную средней силы положительную связь между показателями подземного стажа и ГГТ, что отражает влияние функционального состояния кардио-респираторной системы на уровень окислительных реакций в печени. Прочие рассматриваемые показатели имеют слабую и крайне слабую связь с возрастом и предшествующим профессиональным маршрутом, уместно отметить сла-

Таблица 5
Влияние возраста, предшествующего общего и подземного стажа на показатели адаптационного потенциала, индекса адаптации, индекса Робинсона, индекса Скибинской у военнослужащих опытной группы

Table 5
Influence of age, prior general and underground service on the performance of adaptive capacity, index of the adaptation, the Robinson index, the Skibinskaya index of servicemen in the experimental group

Показатели	АП	ИА	ИР	ИС
Среднее значение	$2,91 \pm 0,1$	$0,78 \pm 0,05$	$121,3 \pm 4,3$	$20,7 \pm 1,8$
Коэффициент корреляции:				
- Возраст	0,54	0,12	0,47	-0,01
- Общий стаж	0,49	0,07	0,29	-0,07
- Подземный стаж	0,33	0,26	0,41	-0,39

Примечание: АП - адаптационный потенциал, ИА - индекс адаптации, ИР - индекс Робинсона, ИС - индекс Скибинской.

Note: AP - adaptive potential, IA - Index of adaptation, RI - Robinson index, SI - Skibinskaya index.

Таблица 6
Влияние возраста, предшествующего общего и профессионального стажа на некоторые иммунологические и биохимические показатели крови военнослужащих опытной группы

Table 6
Influence of age, prior the general and the professional experience of some immunological and biochemical parameters of blood troops of the experimental group

Показатели	RBC	HGB	СОЭ	slgA	GLU	GGT
Единица измерения	$10^{12}/л$	г/л	мм/час	г/л	ммоль/л	ед/л
Среднее значение	5,12	141,42	9,92	0,84	5,56	32,98
Стандартное отклонение	0,30	4,95	1,35	0,11	0,33	4,64
Коэффициент корреляции:						
- Возраст	-0,13	-0,10	0,18	-0,31	0,19	0,11
- Общий стаж	-0,17	0,02	0,19	-0,27	0,20	-0,04
- Подземный стаж	-0,25	0,14	-0,07	-0,16	-0,01	0,44

Примечание: RBC - эритроциты, HGB - гемоглобин, СОЭ - скорость оседания эритроцитов, slgA - секреторный иммуноглобулин А, GLU - глюкоза крови, GGT - гаммаглутамилтранспептидаза.

Note: RBC - red blood cells, HGB - hemoglobin, ESR - erythrocyte sedimentation rate, slgA - secretory immunoglobulin A, GLU - blood glucose, GGT - gammaglutamyltranspeptidaza.

бое отрицательное влияние возраста и общего стажа на показатели секреторного иммуноглобулина А.

ВЫВОДЫ:

1. Горнорабочие при прохождении военной службы в условиях локального военного конфликта имеют сложности, связанные с функциональной адаптацией к военной обитаемости и служебно-боевой деятельности.
2. Расстройства функциональной адаптации кардио-респираторной системы связаны с предшествующим профессиональным стажем, в то же время влияние, вероятно, оказывают также психическая нагрузка и режим продовольственного обеспечения.
3. Военнослужащие, имеющие предшествующий стаж подземной работы в угольной шахте, нуждаются

в коррекции показателей функциональной адаптации, что позволит добиться улучшения показателей военно-профессиональной работоспособности и роста эффективности выполнения служебно-боевых задач.

4. В основу мероприятий по коррекции функционального состояния военнослужащих необходимо положить оптимизацию режима несения службы и оптимизацию продовольственного обеспечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Zagorodnikov AG, Popov VI Evaluation of adaptive reserves of the cardiovascular system in different military group's somatotypicheskih. *Basic Research*. 2013; (12): 209-213. Russian (Загородников А.Г., Попов В.И. Оценка адаптационных резервов сердечно-сосудистой системы у военнослужащих разных соматотипических групп // Фундаментальные исследования. 2013. № 12. С. 209-213).
2. Noreiko SB Comprehensive assessment of external respiration, gas exchange and physical human health. *Pedagogy, Psychology, and medico-biological problems of physical education and sport*. 2012; (2): 87-91. Russian (Норейко С.Б. Комплексная оценка функции внешнего дыхания, газообмена и физической работоспособности человека // Педагогика, психология и медико-биологические проблемы физического воспитания и спорта. 2012. № 2. С. 87-91).
3. Razgulin SA, Piskarev DY Current approaches to assessing the state of health of workers occupational groups with high levels of physical activity. *Medical Almanac*. 2011; (4): 16-18. Russian (Разгулин С.А., Пискарев Д.Ю. Современные подходы к оценке состояния здоровья работников профессиональных групп с высоким уровнем физической активности // Медицинский Альманах. 2011. № 4. С. 16-18).
4. Anashkina SA Ways to improve medical support conscripts. *Health and environmental problems*. 2014; № 4: 111-115. Russian (Анашкина С.А. Пути совершенствования медицинского обеспечения военнослужащих срочной службы // Проблемы здоровья и экологии. 2014. № 4. С. 111-115).



Статья поступила в редакцию 22.04.2016 г.

Задорожная М.П., Разумов В.В.

Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей,
г. Новокузнецк

НЕПРОПОРЦИОНАЛЬНО ВЫСОКАЯ МАССА МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У ЛИЦ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

В статье отражено обоснование определения непропорционально высокой массы миокарда левого желудочка у пациентов с артериальной гипертензией, как дополнительной характеристики морфофункционального состояния миокарда, сопряженной с более высоким сердечно-сосудистым риском.

Материалы и методы. Проведено собственное исследование 48 относительно здоровых лиц контрольной группы и 269 пациентов с АГ I-III стадии.

Результаты. Выявлено, что непропорционально высокая масса миокарда левого желудочка встречается в большинстве случаев у лиц с артериальной гипертензией, вне зависимости от наличия гипертрофии миокарда, и даже в группе контроля, а также её ассоциация с более агрессивным ремоделированием левого желудочка, более выраженными изменениями диастолической функции, высокими параметрами СМАД, значениями AT-II и TGFb1, провоцирующими изменения экстрацеллюлярного матрикса и гипертрофию.

Ключевые слова: непропорциональная масса миокарда левого желудочка; гипертрофия левого желудочка; артериальная гипертензия.

Zadorozhnaya M.P., Razumov V.V.

Novokuznetsk State Institute of Advanced Medical, Novokuznetsk

OF INAPPROPRIATE LEFT VENTRICULAR MASS IN PERSONS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

The article describes the rationale for determining of inappropriate left ventricular mass of the myocardium of the left ventricle in patients with arterial hypertension, as additional features of the morphofunctional state of the myocardium associated with higher cardiovascular risk.

Materials and methods. Conducted their own study 48 relatively healthy patients in the control group and 269 patients with hypertension I-III stage.

Results. It was revealed that of inappropriate left ventricular mass occurs in most cases in persons with hypertension regardless of the presence of myocardial hypertrophy and even in the control group, as well as its Association with more aggressive remodeling of the left ventricle, more marked changes in diastolic function, high ABPM parameters, the values of AT-II and TGFb1, triggers changes in the extracellular matrix and hypertrophy.

Key words: of inappropriate left ventricular mass; left ventricular hypertrophy; hypertension.

Сохранение и нарастание гипертрофии миокарда левого желудочка (ГЛЖ) при снижении артериального давления (АД) на фоне гипотензивной терапии с прогрессированием при этом сердечных осложнений давно привели к отказу от прямолинейных представлений о патогенности только величины АД и смещению акцента на морфогенетические потенции артериальной гипертензии (АГ), поскольку у вазоактивных веществ (ангиотензин, оксид азота, эндотелин, кинины, простагландины и др.) и медиаторов межклеточных взаимодействий были выявлены митогенные, пролиферативные, ростовые свойства. Это объясняет, почему именно ГЛЖ, а не цифры АД, рассматриваются предиктором неблагоприятного прогноза при АГ [1, 2].

Желание определиться с долей вклада величины АД в морфометрические характеристики миокарда привело к понятиям должной (дММЛЖ), пропорциональной (ПрММЛЖ) и непропорциональной массы миокарда левого желудочка (НММЛЖ), предложенным итальянскими исследователями в 1998 году. Изучив взаимодействие между ударной нагрузкой (УН), а также размерами тела и фактической ММЛЖ во время роста организма и в зрелом возрасте, авторы обнаружили зависимость ММЛЖ от размеров тела у младенцев, детей и подростков, ослабевающую с возрастом, когда на ММЛЖ начинало преобладать воздействие изменения УН, выразившееся в формуле расчета должной ММЛЖ:

$$\text{дММЛЖ} = 55,37 + 6,64 \times \text{рост}^{2,7} + 0,64 \times \text{УН} - 18,07 \times \text{коэффициент пола},$$

где: коэффициент пола для мужчин — 1, для женщин — 2; УН = Эхо-кг-САД $\times$ УО $\times$ 0,0144 (Эхо-кг-САД — систолическое артериальное давление (САД), измеренное во время проведения эхокардиографии (Эхо-кг); УО — ударный объем) [3]. Фактическая ММЛЖ рассчитывалась по ASE-методу на основе линейных Эхо-кг измерений со стандартизацией по росту^{2,7} [4]. Данная регрессионная модель давала 82 % совпадение значений дММЛЖ с фактической; 18 % расхождений объяснений не имели.

Отношение фактической ММЛЖ к должной (в %) de Simone G. et al. [5] определили как коэффициент диспропорциональности (КД). 5-95-е перцентили распределения КД, соответствующие значениям в 73-128 %, были расценены ПрММЛЖ; больше 128 % — непропорционально высокой ММЛЖ (НВММЛЖ) и < 73 % — непропорционально низкой ММЛЖ (ННММЛЖ).

Оказалось, что распространенность НВММЛЖ варьирует по данным разных исследований от 8,6 % до 70 % случаев без ГЛЖ, и в то же время 18,7-43 % ГЛЖ сопровождается ПрММЛЖ [5-8]. Причем, феномен НВММЛЖ достоверно повышал риски разви-

тия сердечно-сосудистых осложнений (ССО) даже при отсутствии ГЛЖ [3, 5-12]. Однако публикаций по взаимоотношению КД с критериями ГМЛЖ немного, что побуждает к продолжению исследований.

Цель исследования — определить распространенность диспропорциональной ММЛЖ и её предикторы у лиц контрольной группы и пациентов с АГ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследованы 48 относительно здоровых лиц контрольной группы (21 женщина и 27 мужчин в возрасте $46 \pm 1,31$ лет) и 269 пациентов с АГ I-III стадии (женщин 121, мужчин 148; возраст $52,2 \pm 0,6$ лет). Диагноз АГ установлен согласно Российским рекомендациям по диагностике и лечению артериальной гипертензии (четвертый пересмотр, 2010 г) [13]. Всем пациентам выполнена Эхо-кг и 131 пациенту — СМАД с использованием «Кардиотехники-04-АД-1». 71 пациенту методом твердофазного ИФА определяли уровень регуляторных пептидов (РП): ангиотензин II (АТ-II), эндотелин-1 (ЭТ-1), металлопротеиназа-3 (MMP-3), основной фактор роста фибробластов (bFGF), трансформирующий фактор роста (TGF- β 1), сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF-A), используя иммуноферментные тест системы eBioscience для показателей MMP-3, VEGF-A и TGF- β 1; BIOMEDIKA GRUPPE — для ЭТ-1; R and D Systems — для bFGF и Ray Biotech Inc — для АТ-II.

По стандартным Эхо-кг-измерениям, согласно рекомендациям Американского общества эхокардиографии 2015 г., определялась ММЛЖ по формуле ASE [4], дММЛЖ и КД — по формуле de Simone и соавт. [3]. ММЛЖ индексировалась к росту^{2,7}. Критерием ГЛЖ считали значение индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) $> 47 \text{ г/м}^{2,7}$ для женщин и $> 50 \text{ г/м}^{2,7}$ для мужчин, ПрММЛЖ при $73 \% \leq \text{КД} \leq 128 \%$, а НВММЛЖ — при $\text{КД} > 128 \%$ [5]. При $128 \% < \text{КД} < 156 \%$ НВММЛЖ считали слабо выраженной (слНВММЛЖ), $156 \% \leq \text{КД} < 184 \%$ — умеренно выраженной (умНВММЛЖ), $\text{КД} \geq 184 \%$ — сильно выраженной (вырНВММЛЖ). Систолическую функцию оценивали по параметрам фракции выброса (ФВ %), клиническим признакам сердечной недостаточности и значениям теста 6-минутной ходьбы (ТШХ); диастолическую — по показателям трансмитрального потока, движениям митрального фиброзного кольца в режиме импульсно-волнового тканевого доплера, потока в легочных венах, конечного диастолического меридионального стресса (КДМС) и конечного диастолического напряжения стенки (КДНС).

Проведен непараметрический анализ сравнения средних при помощи теста Манна-Уитни, анализ таблиц сопряженности, дискриминантный анализ предикторности НВММЛЖ среди показателей СМАД, морфофункциональных параметров ЛЖ, РП. За достоверное значение коэффициента результативности (КФР) принимали значение, превышающее 75 % при $p < 0,05$. Статистический анализ проводился программой SPSS, Versia 19 (лицензия № 20101223-1).

Корреспонденцию адресовать:

ЗАДОРОВАЯ Марина Петровна,
654079, г. Новокузнецк, пр. Metallургов, д. 31, кв. 43.
Тел.: +7-923-507-85-88.
E-mail: 3mp@mail.ru

РЕЗУЛЬТАТЫ

Выявлено достоверно различное распределение обследованных лиц по критерию пропорциональности ММЛЖ в зависимости от стадии АГ ($\chi^2 = 129,72$, d.f. = 6, $p < 0,0001$) и нарастание выраженности степени диспропорциональности по мере прогрессирования заболевания, что представлено в таблице 1.

НВММЛЖ обнаружена у лиц, априори не имеющих ГЛЖ, т.е. группы контроля и пациентов I стадии АГ (14,6 % и 16,1 %, соответственно), но только слабой степени выраженности и по частоте сопоставима в этих группах. Среди всех лиц с АГ НВММЛЖ выявлена у 57,8 %, а при поражении «органов-мишеней» — у 79,5 % и представлена уже разной степенью её выраженности.

В группе контроля диспропорциональность достоверно ассоциировала с избыточным весом и изменением параметров диастолической функции миокарда левого желудочка (ДФ ЛЖ) в виде признаков, характеризующих увеличение вклада фазы предсердной систолы в диастолический поток, но еще в пределах нормальных значений; достижения верхней границы нормы для конечного диастолического давления ЛЖ (КДДж); значения же отношения скоростей диастолических пиков движения фиброзного митрального кольца в области перегородки (E_m/A_m -п) оказались ниже нормального уровня, а отношение скорости пика раннего наполнения трансмитрального потока к скорости движения фиброзного митрального кольца в фазу раннего наполнения (VE/E_m -п) — в «серой зоне», характерной как для еще нормальной, так и уже измененной ДФ ЛЖ в виде нарушения релаксации (табл. 2).

Дискриминантным анализом в группе контроля выявлена предикторность для НВММЛЖ сочетания параметров ММЛЖ и дММЛЖ с фракцией выброса (ФВ) ЛЖ (КФР 93,8 %, $n = 21$), а присоединение к ним параметров СМАД увеличило КФР до 100 %. При этом провоцирующим фактором оказалось средненочное диастолическое АД (ДАД) ($62,99 \pm 5,94$ и $63,89 \pm 7,25$ мм рт. ст. в подгруппе с ПрММЛЖ и НВММЛЖ, соответственно, данные представлены в виде $M \pm \sigma$, $p < 0,0001$).

Среди всех лиц с АГ 158 (58,7 %) имели ГЛЖ, а 111 (41,3 %) — нет. При этом НВММЛЖ у лиц с АГ была выявлена как при наличии ГЛЖ (138 случаев из 158 пациентов — 87,3 %), так и при её отсутствии (17 случаев из 111 — 15,3 %). Таким образом, ГЛЖ представлена НВММЛЖ в 89 % случаев, а ПрММЛЖ — лишь в 7,5 %.

Таблица 1
Частоты ННММЛЖ, ПрММЛЖ и НВММЛЖ
у обследованных по стадиям АГ
Table 1
Frequencies NNMMMLV, PrMMMLV and DMMLV
have examined through the stages of hypertension

Группа	Пропорциональность ММЛЖ, абс. (%)					Итого
	НН	Пр	слНВ	умНВ	вырНВ	
Контроль		41 (85,4)	7 (14,6)			48 (100)
I стадия АГ	1 (1,1)	77 (82,8)	15 (16,1)			93 (100)
II стадия АГ		18 (18,9)	51 (53,7)	20 (21,1)	6 (6,3)	95 (100)
III стадия АГ		18 (22,2)	33 (40,7)	13 (16)	17 (21)	81 (100)
I-III стадия АГ	1 (0,4)	113 (42)	99 (36,8)	33 (12,3)	23 (8,5)	269 (100)
Итого	1 (0,3)	154 (48,6)	106 (33,4)	33 (10,4)	23 (7,3)	317 (100)

Примечание: НН - непропорционально низкая ММЛЖ, Пр - пропорциональная ММЛЖ, слНВ - слабо выраженная непропорционально высокая ММЛЖ, умНВ - умеренно выраженная непропорционально высокая ММЛЖ, вырНВ - выраженная непропорционально высокая ММЛЖ.

Note: DLMMMLV - proportionally lower LVM, PrMMMLV - proportional LVM, weDMMLV - weakly expressed disproportionate LVMM, meDMMLV - moderately expressed disproportionate LVMM, seDMMLV - strongly expressed disproportionate LVMM.

Среди всех лиц с АГ, независимо от наличия ГЛЖ, непараметрический анализ сравнения демографических, морфофункциональных параметров ЛЖ, показателей СМАД и РП в группах ПрММЛЖ и НВММЛЖ определил достоверно большую гипертрофию его стенок, сферичность полости с преобладанием толщины миокарда над объемом полости, меньшие значения параметров систолической функции ЛЖ с клиническими признаками ХСН в пределах I ФК в группе НВММЛЖ. В этой же группе выявлены и более патологические значения показателей диастолической функции ЛЖ в виде замедления релаксации, а также косвенные признаки уже возможного повышения давления в полости левого предсердия (ЛП) при меньшем значении конечного диастолического меридионального стресса (КДМС) и конечного диастолического напряжения стенки (КДНС), чем в группе с ПрММЛЖ. Кроме того, НВММЛЖ при АГ ассоциирована с большим возрастом обследованных (в пределах 5 лет) и возрастом начала АГ, большими значениями АТ-II, суточным профилем систолического АД (САД) нон-диппер, более высокими среднесуточными значениями САД, пульсового АД (ПАД) и показателями нагрузки по САД (табл. 3).

Предикторами НВММЛЖ оказались параметры, позволяющие предположить большую роль периферического сопротивления в развитии НВММЛЖ, и патологические значения показателей ДФ ЛЖ, характерные для нарушенной релаксации, а также значения TGfb1 (табл. 4).

Сравнение подгрупп ПрММЛЖ и НВММЛЖ среди лиц АГ, имеющих ГЛЖ, непараметрическим анализом оказалось «созвучно» результатам, получен-

Сведения об авторах:

ЗАДОРОВАЯ Марина Петровна, канд. мед. наук, доцент, кафедра функциональной диагностики, ГБОУ ДПО НГИУВ Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия. E-mail: 3mp@mail.ru

РАЗУМОВ Владимир Валентинович, доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой профпатологии, ГБОУ ДПО НГИУВ Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия. E-mail: razumov2@rambler.ru

Таблица 2

Значения достоверно различных показателей у лиц с ПрММЛЖ и НВММЛЖ в группе контроля

Table 2

Values significantly different rates in individuals with PrMMLV and DMMLV in the control group

Показатель	Лица с ПрММЛЖ (M ± m)	Лица с НВММЛЖ (M ± m)	p
ИММЛЖ, г/м ^{2,7}	35,68 ± 1,19	42,45 ± 3,72	0,014
дММЛЖ, г	134,37 ± 3,9	112,76 ± 10,11	0,036
КД, %	109,48 ± 1,6	138,77 ± 3,12	0,0001
ИМТ	25,13 ± 0,67	28,43 ± 1,92	0,002
ПАДн, мм рт. ст.	41,41 ± 1,56	35,38 ± 1,38	0,044
САДэхо, мм рт. ст.	122,24 ± 2,32	110,00 ± 1,31	0,0001
УсрАмк, см/сек	0,3 ± 0,01	0,39 ± 0,01	0,004
VE/УАмк	1,35 ± 0,06	0,96 ± 0,11	0,004
Em-п, м/с	0,11 ± 0,007	0,08 ± 0,009	0,019
Em/Am-п	1,41 ± 0,09	0,91 ± 0,12	0,028
VE/Em-п	6,05 ± 0,36	9,37 ± 1,21	0,007
КДДлж, мм рт. ст.	7,65 ± 0,28	12,0 ± 0,41	0,027

Примечание: ПАДн - пульсовое АД ночью, САДэхо - САД во время проведения эхокардиографии, УсрАмк - средняя скорость потока в фазу позднего наполнения на митральном клапане, Em-п - скорость движения фиброзного митрального кольца (ФМК) в области перегородки в фазу раннего наполнения, Em/Am-п - отношение скоростей движения ФМК в фазу раннего и позднего наполнения, VE/Em-п - отношение скорости пика E митрального потока к скорости движения ФМК в области перегородки, КДДлж - конечное диастолическое давление в полости ЛЖ.
Note: PBpN - pulse BP night, SBP-echo - SBP during echocardiography, VmeanAmk - the mean flow rate in the phase of late filling on the mitral valve, Em-n - speed of movement of the fibrous mitral annulus (FMA) in the partition area in the phase of early filling, Em/Am-n - the ratio of FMA speeds in the phase of early and late filling, VE/Em-n - the ratio of peak E velocity of mitral flow velocity to the FMA in the area of the partition, KDPlv - end-diastolic pressure in the left ventricular cavity.

ным при сравнении между аналогичными группами среди всех лиц с АГ, а дискриминантным — обнаружилось предикторность для НВММЛЖ только показателей ДФ ЛЖ (КФР = 80,5 %, $p < 0,0001$) и величины утреннего повышения ДАД (УПДАД, 32,14 ± 8,95 и 34,04 ± 13,3 мм рт. ст.).

Группы ПрММЛЖ и НВММЛЖ среди лиц с АГ при отсутствии ГЛЖ достоверно не отличались величинами ММЛЖ и ИММЛЖ, но НВММЛЖ сопоставлялась критериями гипокINETического типа гемодинамики, большей толщиной стенок, меньшим объемом полости ЛЖ и УО, как и при непараметрическом анализе в других вышеприведенных группах сравнения. Кроме того, при НВММЛЖ оказалась снижена систолическая фракция (SF) потока в легочных венах при НВММЛЖ как показателя, косвенно характеризующего ДФ ЛЖ, а также меньшие значения ММР-3. Дискриминантный же анализ вы-

явил некоторые противоречия в показателях СМАД. Предикторами НВММЛЖ оказались косвенные параметры ДФ ЛЖ, уровень ММР-3, вариабельность и утреннее повышение САД (табл. 5).

ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование показало, что НВММЛЖ встречается не только при АГ (57,6 %), но и в группе контроля (14,6 %), но в последнем случае — только легкой степени выраженности. При этом она может быть как при наличии количественных признаков ГЛЖ, так и при их отсутствии (87,3 % и 15,3 %, соответственно), что согласуется с результатами исследования LIFE (НВММЛЖ обнаружена у 28 (13,5 %) из 208 лиц с АГ без ГЛЖ) [12]. По мере нарастания тяжести заболевания нарастает и степень выраженности НВММЛЖ и, начиная со II стадии АГ, встречается умеренная и выраженная её степень.

Полученные нами данные по распространенности НВММЛЖ в зависимости от наличия ГЛЖ, не совсем совпадают с результатами некоторых исследований. Так, в первом многоцентровом исследовании MAVI по изучению прогноза НВММЛЖ при АГ на 1019 пациентах с АГ в возрасте старше 50 лет НВММЛЖ была обнаружена у 36 пациентов (3,5 %), у 661 — ПрММЛЖ, у 322 (37 %) — НВММЛЖ. При этом НВММЛЖ была выявлена у 276 из 483 пациентов (57 %) с ГЛЖ и у 46 из 536 лиц (8,6 %) без наличия ГЛЖ [5]. Возможно, данное различие (в 1,8 раза чаще) обусловлено более высоким ИМТ у пациентов нашего исследования (в исследовании MAVI средний ИМТ был 27 кг/м², а в нашем исследовании — 29,05 ± 0,28 кг/м²).

По данным Ж.Д. Кобалавы, Ю.В. Котовской и др. у лиц с АГ НВММЛЖ встречалась у 82,4 % лиц, из них лишь у 49,3 % имелась ГЛЖ, т.е. среди всех лиц с АГ НВММЛЖ обнаружена в 1,43 раза чаще, а ГЛЖ при этом — в 1,8 раза реже, чем в нашем исследовании [6]. Второе обстоятельство, вероятнее, обусловлено разными критериями ГЛЖ — авторы определяли ГЛЖ как величину ИММЛЖ ≥ 110 г/м² у женщин и 125 г/м² у мужчин при использовании формулы ASE для расчёта ММЛЖ, тогда как критерием ГЛЖ при данном методе являются меньшие величины ИММЛЖ (95 г/м² у женщин и 125 г/м² у мужчин), а авторы концепции «НВММЛЖ» применяли индексацию к росту^{2,7} и за критерий ГЛЖ величину ИММЛЖ > 47 г/м^{2,7} у женщин и > 50 г/м^{2,7} у мужчин. Следовательно, группа лиц с ГЛЖ оказалась меньшей численности. А первое несоответствие, возможно, объясняется, как и при исследовании MAVI, меньшим ИМТ в нашем исследовании (средний ИМТ в исследовании Ж.Д. Кобалавы и др. составил 29,9 кг/м²).

Information about authors:

ZADOROZHNYAYA Marina Petrovna, PhD, associate professor, department of functional diagnostics, Novokuznetsk State Institute of Advanced Medical, Novokuznetsk, Russia. E-mail: 3mp@mail.ru

RAZUMOV Vladimir Valentinovich, MD, professor, head of department of pathology, Novokuznetsk State Institute of Advanced Medical, Novokuznetsk, Russia. E-mail: razumov2@rambler.ru

В нашем исследовании достоверная ассоциация НВММЛЖ в группе контроля с избыточным весом и изменением параметров ДФ ЛЖ, характеризующих его релаксацию, позволяет предположить начальное доклиническое изменение ДФ ЛЖ у лиц с НВММЛЖ даже в отсутствии диагностированных заболеваний сердечно-сосудистой системы.

НВММЛЖ при АГ, как среди всех лиц с АГ, так и среди пациентов с ГЛЖ, характеризовалась достоверно большей гипертрофией миокарда ЛЖ; сферичностью полости с преобладанием толщины миокарда над объемом полости; меньшими значениями параметров систолической функции ЛЖ с клиническими признаками ХСН в пределах I ФК, а также патологическими значениями показателей диастолической функции ЛЖ в виде замедленной релаксации; косвенными признаками повышения давления в полости ЛП при меньших значениях КДМС и КДНС. Последнее при ПрММЛЖ является, возможно, свидетельством возрастания напряжения, действующего на единицу площади поперечного сечения миокарда ЛЖ в условиях повышенной преднагрузки и компенсаторной гипертрофии, а при НВММЛЖ — снижением силы в результате истощения компенсаторных возможностей диастолы. Более существенные изменения структурно-функциональных параметров ЛЖ при наличии диспропорциональности его массы

Примечание: АТ-II - ангиотензин II, КД - коэффициент диспропорциональности, ЗСЛЖ - задняя стенка ЛЖ, МЖП - межжелудочковая перегородка, ОТМЖП - относительная толщина МЖП, ОТЗСЛЖ - относительная толщина ЗСЛЖ, ОТС - относительная толщина стенки, ОИМ - индекс объем-масса, ИСФС - индекс сферичности в систолу, ИСИР - интегральный систолический индекс ремоделирования; SD - вариабельность САДд - САД дневного, САДн - САД ночного, ДАДд - ДАД дневного соответственно; ИВ - индекс времени, САДд, САДн - соответственно; ИП - индекс площади, САДд, САДн, САД - САД общесуточного соответственно; ПАДд - пульсовой средненежное, ПАДн - средненежное, ПАД - среднесуточное соответственно; САДmx - САД максимальное за сутки; СИСАД - суточный индекс САД; САДд - средненежное САД, САДн - средненежное САД, САДобщ - среднесуточное САД; ТШХ - тест шестиминутной ходьбы; ФВ - фракция выброса ЛЖ; Sm-б - скорость движения боковой части митрального фиброзного кольца (МФК) в систолу; IVRT - период изоволюмического сокращения; Em-б - скорость движения боковой части МФК в фазу раннего наполнения; VE/Em-б - отношение скорости пика E митрального потока к скорости движения МФК в области боковой стенки; КДНС - конечное диастолическое напряжение стенки.

Note: АТ-II of - angiotensin II; CD - disproportionality factor; PWLV - the rear wall of the left ventricle, IVS - interventricular septum, OTMZHP - the relative thickness of the interventricular septum, OTZSLV - relative thickness posterior wall LV, UTS - relative wall thickness, MI - index of the volume of the mass, ISfS - sphericity index in systole, ISIR - integral index of systolic remodeling; SD - the variability SBP day, SBP night, DBP - diastolic blood pressure; AI - area index; PBP - Pulse pressure day; SBPmx - maximum SBP; DI SBP - daily index SBP; SBPd - day time SBP; SBPn - srednenochnoe SBP; SBPad - average daily SBP; TLC - six-minute walk test; EF - ejection fraction of the left ventricle; Sm-б - the velocity of the side of the mitral fibrous ring (MFR) in systole; IVRT - during isovolumic contraction; VE/Em-б - picabia ratio mitral velocity E MFR speed in the sidewall; EDWS - end-diastolic wall stress.

подтверждены рядом других исследований [7, 8, 10, 11].

Более высокие значения САД при НВММЛЖ, чем при ПрММЛЖ, что согласуется с данными литературы [6, 8] можно объяснить повышенным значением АТ-II, которое тоже выше при НВММЛЖ, чем при ПрММЛЖ.

Таблица 3
Значения достоверно различных показателей ($M \pm m$) у лиц с ПрММЛЖ и НВММЛЖ в группе пациентов АГ I-III стадии
Table 3
Values significantly different rates ($M \pm m$) in individuals with PrMMLV and DMMLV in the group of patients hypertension stage I-III

Показатель	ПрММЛЖ	НВММЛЖ	p
Возраст лет	49,59 ± 1,36	54,54 ± 0,996	0,0001
АТ-II	97,03 ± 1,61	100,997 ± 1,13	0,009
Показатели структуры ЛЖ и СМАД			
ИММЛЖ, г/рост ^{2,7}	45,93 ± 1,21	68,2 ± 2,37	0,0001
КД, %	111,87 ± 2,19	156,89 ± 6,41	0,0001
ЗСЛЖ, см	0,96 ± 0,01	1,19 ± 0,02	0,0001
МЖП, см	1,11 ± 0,02	1,39 ± 0,03	0,0001
ОТМЖП	0,45 ± 0,01	0,56 ± 0,01	0,0001
ОТЗСЛЖ	0,39 ± 0,007	0,48 ± 0,01	0,0001
ОТС	0,42 ± 0,007	0,52 ± 0,01	0,0001
ИОМ, мл/г	0,61 ± 0,01	0,47 ± 0,01	0,0001
ИСФС	0,45 ± 0,01	0,49 ± 0,02	0,021
ИСИР	109,12 ± 2,11	100,56 ± 3,09	0,035
SDCAДд, мм рт. ст.	13,3 ± 0,61	15,11 ± 0,53	0,0001
SDCAДн, мм рт. ст.	11,35 ± 0,8	13,29 ± 0,83	0,012
SDDAДд, мм рт. ст.	11,55 ± 0,73	11,45 ± 0,42	0,046
ИВСАДд, %	41,26 ± 4,4	54,74 ± 4,22	0,008
ИВСАДн, %	52,15 ± 4,99	66,6 ± 4,47	0,016
ИПСАДд	97,93 ± 21,88	160,4 ± 38,14	0,017
ИПСАДн	93,39 ± 22,96	148,81 ± 41,56	0,039
ИПСАД	136,6 ± 23,3	238,09 ± 42,93	0,003
ПАДд, мм рт. ст.	52,23 ± 1,53	59,31 ± 1,55	0,0001
ПАДн, мм рт. ст.	49,04 ± 2,26	57,41 ± 1,7	0,0001
ПАД, мм рт. ст.	51,76 ± 1,64	57,41 ± 1,86	0,001
СИСАД	10,95 ± 0,78	8,82 ± 0,83	0,043
САДд мм, рт. ст.	137,44 ± 1,7	146,01 ± 1,81	0,006
САДн мм, рт. ст.	122,89 ± 2,08	133,22 ± 2,04	0,004
САДобщ, мм рт. ст.	132,47 ± 1,68	140,79 ± 1,94	0,012
Показатели систолической и диастолической функции ЛЖ			
ТШХ, м	569,2 ± 12,44	525,59 ± 15,63	0,001
ФВ, %	68,46 ± 1,03	62,85 ± 1,99	0,009
Sm-б, см	0,097 ± 0,003	0,089 ± 0,002	0,037
КДМС × 10 ³ , дин/см ²	131,36 ± 4,19	112,23 ± 5,44	0,0001
IVRT, сек	0,095 ± 0,003	0,11 ± 0,003	0,0001
Em-п, см	0,079 ± 0,003	0,066 ± 0,002	0,001
Em-б, см	0,099 ± 0,004	0,085 ± 0,004	0,009
Em/Am-п	0,896 ± 0,05	0,87 ± 0,13	0,042
VE/Em-п	8,67 ± 0,4	10,47 ± 0,46	0,003
VE/Em-б	7,295 ± 0,57	8,3 ± 0,39	0,016
КДНС, дин/см ²	14,22 ± 0,85	11,99 ± 0,54	0,024

Таблица 4
Значения предикторов НВММЛЖ у лиц с АГ
($M \pm \sigma$, $p < 0,0001$)

Table 4
Values DMMLV predictors in patients with hypertension

Признак	Группа ПрММЛЖ (n = 53)	Группа НВММЛЖ (n = 77)
TGFb1, пг/мл	12262,63 $\pm$ 8359,08 (n = 26)	14309,04 $\pm$ 10358,17 (n = 31)
ДАДmx, мм рт. ст.	114,83 $\pm$ 15,3	118,44 $\pm$ 15,96
срАД, мм рт. ст.	74,25 $\pm$ 9,21	75,72 $\pm$ 9,89
СУПСАД, мм рт. ст./ч	19,06 $\pm$ 14,03	21,42 $\pm$ 12,57
ИОМ, мл/г	0,64 $\pm$ 0,08	0,49 $\pm$ 0,07
МОК, л	5,53 $\pm$ 1,17	4,92 $\pm$ 0,98
IVRT, с	0,09 $\pm$ 0,02	0,11 $\pm$ 0,02
tA с	0,15 $\pm$ 0,03	0,2 $\pm$ 0,05
AiMK	0,07 $\pm$ 0,02	0,068 $\pm$ 0,02
Em-n, м/с	0,082 $\pm$ 0,02 (n = 42)	0,065 $\pm$ 0,01 (n = 60)

Примечание: TGFb1 - трансформирующий фактор роста b1, ДАДmx - максимальное за сутки ДАД, срАД - среднесуточное среднее динамическое АД, СУПСАД - скорость утреннего повышения САД, ИОМ - индекс объем-масса, МОК - минутный объем кровообращения, ЛПВП - липопротеиды высокой плотности, IVRT - период изоволюмического сокращения, tA - продолжительность фазы предсердной систолы митрального диастолического потока, AiMK - интеграл линейной скорости пика А митрального диастолического потока.

Note: TGFb1 - transforming growth factor-b1, DBP the mx - the maximum per day DBP, MAP - the average daily mean dynamic BP, SMISBP - the speed of the morning increasing SBP, the IOM - the index of the volume of the mass, the IOC - minute volume of blood circulation, HDL high-density lipoprotein, IVRT - during isovolumic contraction, tA - the duration of atrial systole phase of the mitral flow, AiMK - integral linear velocity of the mitral A peak diastolic flow.

Предикторами НВММЛЖ при АГ оказались: максимальное ДАД и среднесуточное срАД, что в сочетании с меньшими МОК и ИОМ позволяет предположить большую роль периферического сопротивления в развитии НВММЛЖ; показатели нарушенной релаксации ЛЖ, объясняемой повышенными значениями TGFb1, регулирующего продукцию соединительной ткани.

В группе НВММЛЖ среди пациентов с АГ без ГЛЖ выявлен меньший уровень ММР-3, возможно объясняющийся за счёт замедления деградации коллагена в экстрацеллюлярном матриксе, наличие косвенных признаков изменения ДФ ЛЖ. В данной же группе, несмотря на отсутствие различий ММЛЖ и ИММЛЖ в сравнении с пациентами с ПрММЛЖ, достоверно больше толщина миокарда ЛЖ, а также обнаружен гипокинетический тип гемодинамики. По параметрам же СМАД получены противоречивые данные.

Таким образом, любая группа с НВММЛЖ имеет худшие структурно-функциональные параметры ЛЖ и расчет КД для определения НВММЛЖ позволит своевременно выявлять лиц с высоким риском нарушения геометрии ЛЖ, доклинических нарушений диастолической и систолической функции ЛЖ,

Таблица 5
Значения предикторов НВММЛЖ у лиц с АГ
при отсутствии ГЛЖ ($M \pm \sigma$, $p < 0,0001$)

Table 5
Values DLVMM predictors in patients with hypertension
in the absence of left ventricular hypertrophy
($M \pm \sigma$, $p < 0,0001$)

Признак	ПрММЛЖ	НВММЛЖ	КФР, %
ИДИР	322,14 $\pm$ 65,33 (n = 28)	421,11 $\pm$ 153,89 (n = 7)	93,7
SDCAДд, мм рт. ст.	13,09 $\pm$ 2,97 (n = 28)	15,73 $\pm$ 3,49 (n = 7)	93,7
УПСАД, мм рт. ст.	35,93 $\pm$ 13,84 (n = 28)	47,96 $\pm$ 18,73 (n = 7)	93,7
САДн, мм рт. ст.	118,59 $\pm$ 11,34 (n = 27)	117,64 $\pm$ 13,57 (n = 7)	85,1
ММР-3, нг/мл	3,43 $\pm$ 0,67 (n = 17)	2,48 $\pm$ 0,33 (n = 5)	81,8
КДМС, дин/см ²	132847,72 $\pm$ 30289,14 (n = 29)	101149,77 $\pm$ 12891,43 (n = 9)	78,3
ta-tA, с	-0,01 $\pm$ 0,047 (n = 29)	0,03 $\pm$ 0,06 (n = 9)	78,3
ПАД, мм рт. ст.	49,69 $\pm$ 7,33 (n = 35)	43,07 $\pm$ 5,13 (n = 9)	76,6
САДmx, мм рт. ст.	173,34 $\pm$ 18,36 (n = 35)	180,78 $\pm$ 14,48 (n = 9)	76,6

Примечание: ИДИР - индекс диастолического ремоделирования; SDCAДд - вариабельность САД днем; УПСАД - утреннее повышение САД; САДн - средненочное САД; ММР-3 - металлопротеиназ-3; КДМС - конечный диастолический меридиальный стресс; ta-tA - разница продолжительности фаз предсердной систолы на легочных венах и трансмитрального потока; ПАД - среднесуточное пульсовое АД; САДmx - максимальное САД. Note: DRI - diastolic remodeling index; SD SBPd - day variability in SBP; MISBP - morning increasing SBP; SBPn - night SBP; MMP-3 - metalloproteinases-3; EDMS - end-diastolic meridional stress; ta-tA - phase difference duration of atrial systole to pulmonary veins and mitral flow; PBP - daily average pulse pressure; SBPmx - maximum SBP.

что имеет значение для разработки мероприятий первичной профилактики.

ВЫВОДЫ:

Распространённость НВММЛЖ в группе контроля (14,6 %), при АГ (57,8 %) и при ГЛЖ (87,3 %) свидетельствует о значимости негемодинамических факторов для морфометрических характеристик миокарда ЛЖ даже в отсутствии его гипертрофии, существенно возрастающей при ее развитии.

Любая подгруппа обследованных лиц с НВММЛЖ, включая группу контроля, сопряжена с более выраженными изменениями диастолической функции ЛЖ. Кроме того, у лиц с АГ предикторностью НВММЛЖ обладают более высокие значения параметров СМАД, более агрессивное ремоделирование ЛЖ, а также более высокие значения АТ-II и TGFb1 в сочетании со снижением ММР-3, вкупе провоцирующие изменения экстрацеллюлярного матрикса и гипертрофию.

Определение пропорциональности ММЛЖ позволяет получить дополнительную характеристику мор-

фофункционального состояния миокарда у больных АГ и выявить лиц с высоким риском нарушения геометрии ЛЖ, доклиническими нарушениями диасто-

лической и систолической функции ЛЖ, что имеет значение для разработки мероприятий первичной профилактики.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. De Simone G, Palmieri V, Koren MJ, Mensah GA, Roman MJ, Devereux RB. Prognostic implications of the compensatory nature of left ventricular mass in arterial hypertension. *J Hypertens.* 2001; 19: 119-125.
2. Devereux RB, Okin PM, Roman MJ. Left ventricular hypertrophy as a surrogate end-point in hypertension. *Clin. and Exp. Hypertens.* 1999; 21: 583-593.
3. De Simone G, Devereux RB, Kimball TR et al. Interaction Between Body Size and Cardiac Workload. Influence on Left Ventricular Mass During Body Growth and Adulthood. *Hypertension.* 1998; 31: 1077-1082.
4. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging Journal of the American Society of Echocardiography January 2015.
5. De Simone G, Verdecchia P, Pede S, Gorini M, Maggioni AP. Prognosis of inappropriate left ventricular mass in hypertension: the MAVI Study. *Hypertension.* 2002; 40(4): 470-476.
6. Kobalava GD, Kotovskaya JV, Nazarova AF et al. Of inappropriate left ventricular mass in patients with hypertension: Clinical associations and remodeling. *Cardiology.* 2008; (11): 19-28. Rissian (Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Сафарова А.Ф. и др. Непропорционально высокая масса миокарда левого желудочка у больных артериальной гипертонией: клинические ассоциации и особенности ремоделирования //Кардиология. 2008. № 11. С. 19-28.)
7. Sadykova AI, Shamkina AR, Gizyatullova RI. Cardiovascular risk and of inappropriate left ventricular mass in women menopause. *Kazan honey. Magazine.* 2014; (3): 315-322. Rissian (Садыкова А.И., Шамкина А.Р., Гизятullova Р.И. Сердечно-сосудистый риск и непропорционально высокая масса миокарда левого желудочка у женщин климактерического периода //Казанский мед. журнал. 2014. № 3. С. 315-322.)
8. Shamkina AR, Sadykova AR, Gizyatullova RI. The stratification of the risk of complications in women of reproductive age with hypertension depending on the availability of inappropriate left ventricular mass and the degree of its severity. *Scient. Honey.* 2012; (5): 118-121. Rissian (Шамкина А.Р., Садыкова А.Р., Гизятullova Р.И. Стратификация риска осложнений у женщин репродуктивного возраста с артериальной гипертонией в зависимости от наличия непропорционально высокой массы миокарда левого желудочка и степени её выраженности //Практ. мед. 2012. № 5. С. 118-121.)
9. Amerena JV, Zabalgoitia M, Valentini M et al. HOT study Echocardiography Sub-study Investigators. Changes in left ventricular structure and geometry with treatment of hypertension in the HOT study. *J. Hypertens.* 1999; 17(Suppl. 3): S73.
10. De Simone G., Kitzman DW, Palmieri V et al. Association of inappropriate left ventricular mass with systolic and diastolic dysfunction: the Hyper GEN study. *Hypertension.* 2004; 17: 828-833.
11. Mureddu GF, Pisanis F, Palmieri V et al. Appropriate or inappropriate left ventricular mass in the presence or absence of prognostically adverse left ventricular hypertrophy. *J. Hypertens.* 2001; 19: 1113-1132.
12. Palmieri V, Wachtell K, Bella JN et al. Usefulness of the assessment of the appropriateness of left ventricular mass to detect left ventricular systolic and diastolic abnormalities in absence of echo-cardiographic left ventricular hypertrophy: the LIFE study. *J Hum Hypertens.* 2004; 18: 423-430.
13. Diagnosis and treatment of hypertension. *Magazine «Systemic hypertension».* 2010; (3): 5-26. Rissian (Диагностика и лечение артериальной гипертонии //Журнал «Системные гипертонии». 2010. № 3. С. 5-26.)

Статья поступила в редакцию 19.05.2016 г.

Шрамко С.В., Баженова Л.Г., Чифранова М.В.
Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей,
Новокузнецкий клинический онкологический диспансер,
г. Новокузнецк

ПРОЛИФЕРАТИВНЫЕ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫЕ И ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ РЕПРОДУКТИВНЫХ ОРГАНОВ У ЖИТЕЛЬНИЦ Г. НОВОКУЗНЕЦКА: АНАЛИЗ ДИНАМИКИ ДЕМОГРАФИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ

Проанализирована динамика показателей заболеваемости пролиферативными доброкачественными и злокачественными процессами репродуктивных органов у жительниц г. Новокузнецка за период 2008-2015 гг. Установлено увеличение показателей заболеваемости у женщин г. Новокузнецка с 2010 г. в 2-3 раза, как доброкачественных, так и злокачественных процессов молочных желез, матки и яичников.

Предмет исследования. Показатели заболеваемости пролиферативными доброкачественными и злокачественными процессами репродуктивных органов у жительниц г. Новокузнецка за период 2008-2015 гг.

Цель исследования – изучить динамику заболеваемости доброкачественными и злокачественными процессами репродуктивных органов у жительниц Новокузнецка. Провести сравнительный анализ показателей заболеваемости в г. Новокузнецке со средними показателями заболеваемости по России.

Методы исследования. Для исследования использованы первичные данные о количестве впервые выявленных больных в г. Новокузнецке, взятые из официальных ежегодных отчетов Городского онкологического диспансера и Муниципального бюджетного учреждения здравоохранения особого типа «Кустовой медицинский информационно-аналитический центр».

Основные результаты. С 2008 по 2015 гг. заболеваемость доброкачественными пролиферативными процессами репродуктивных органов у женщин г. Новокузнецка увеличилась: молочных желез в 3 раза; матки в 1,5 раза. Заболеваемость злокачественными новообразованиями (ЗНО) репродуктивных органов за изучаемый период также увеличилась: рак молочной железы в 2,2 раза; рак шейки матки в 3,2 раза; рак тела матки в 2,2 раза; рак яичника в 2 раза. Показатели смертности в 1-й год наблюдения: при раке молочной железы имели тенденцию к снижению с 14,4 в 2008 г. до 11,3 % в 2015 г.; при раке шейки матки снизились в 2,3 раза; при раке тела матки – в 2,5 раза. Показатель смертности в 1-й год наблюдения при раке яичника на протяжении анализируемого периода остается стабильно высоким.

Выводы. 1. Проведенный нами анализ установил увеличение в 3 раза заболеваемости доброкачественными дисгормональными дисплазиями молочных желез (ДДМЖ) у жительниц г. Новокузнецка с 2011 г. 2. Заболеваемость ЗНО репродуктивных органов с 2010 г. у женщин г. Новокузнецка увеличилась в 2-3 раза и не отличается от средних показателей заболеваемости в целом по России. 3. Тенденция к снижению смертности при раке матки и молочной железы до 1 года наблюдения с момента верификации диагноза свидетельствует об эффективности скрининговых программ и методов лечения рака данной локализации. 4. Высокие показатели смертности больных РЯ в 1-й год наблюдения обусловлены сложностями ранней диагностики; это требует совершенствования скрининговых программ путем включения в исследование биохимических маркеров опухолей различных гистотипов.

Ключевые слова: Доброкачественная дисгормональная дисплазия молочной железы; лейомиома матки; рак тела матки; рак шейки матки; рак яичника; рак молочной железы.

Shramko S.V., Bazhenova L.G., Chifranova M.V.

*Novokuznetsk State Institute of Postgraduate Medicine,
Novokuznetsk Clinical Oncological Dispensary, Novokuznetsk*

PROLIFRATIVE BENIGN AND MALIGNANT DISEASES OF REPRODUCTIVE ORGANS OF FEMALE INHABITANTS IN NOVOKUSNRTSK: ANALYSIS OF DYNAMICS OF DEMOGRAPHIC INDICATORS

The dynamics of morbidity of proliferative benign and malignant processes, reproductive bodies of female residents of Novokuznetsk within the period of 2008-2015 has been analyzed. It is stated that morbidity in both benign and malignant processes of breast, uterus and ovary of women has increased in 2 or 3 times in Novokuznetsk since 2010.

Objective – to study the dynamics of morbidity of benign and malignant processes of reproductive organs in women living in Novokuznetsk. To conduct a comparative analysis of morbidity in Novokuznetsk with the average incidence in Russia.

Methods. For the study primary data on the number of new cases taken from official annual reports of the city Oncology Center and the municipal budgetary healthcare institution of a special type of «Sectional medical information-analytical center» was used.

Results. The incidence of benign proliferative processes of the reproductive organs in women increased in Novokuznetsk from 2008 till 2015: breast – 3 times; uterine – 1,5 times. The incidence of malignant processes of the reproductive organs also increased during the period of study: breast cancer by 2,2 times; cervical cancer by 3,2 times; uterine body cancer by 2,2 times; ovarian cancer by 2 times. Mortality in the 1st year of observation: in breast cancer tended to decrease from 14,4 % in 2008 to 11,3 % in 2015; while cervical cancer has decreased by 2,3 times; uterine body cancer has decreased by 2,5 times. Mortality in the 1st year of observation in ovarian cancer during the analyzed period remains high.

Conclusions. 1. Our analysis found a progressive increase in the incidence of benign mammary dishormonal dysplasia (DDDMZH) of residents of Novokuznetsk city in 2011, According to the order N 808 dated from 02.10.2009, women with benign breast diseases, which do not require surgical intervention are examined and treated by gynecologists in the antenatal clinic in the community. Increased incidence of DDDMZH probably indicates a change in the position of obstetricians and gynecologists in relation to breast and active detection of pathology of the localization. 2. The incidence of malignant processes of the reproductive organs in women Novokuznetsk has increased by 2-3 times since 2010, and does not differ from the average incidence rates in the whole of Russia. 3. The tendency to reduce mortality to 1 year of follow-uterine cancer and breast cancer indicate the effectiveness of Screening programs and early diagnosis of cancer of this localization. 4. High rates of mortality in patients with ovarian cancer in the 1st year of observation is due to difficulties in early diagnosis, it is necessary to improve screening programs to include the study of biochemical markers of tumors of different histotypes.

Key words: benign dishormonal dysplasia of breast; uterine leiomyoma; uterine body cancer; cervical cancer; ovarian cancer; breast cancer.

Активные социальные перемены последних десятилетий отвлекают популяцию от главного – деторождения, что определяет своеобразный

вектор развития патологии репродуктивных органов, и та наметившаяся тенденция к увеличению заболеваемости в конце 70-х годов прошлого века в настоящее время реализовалась глобализацией пролиферативных доброкачественных и злокачественных процессов половых органов.

Актуальность проблемы новообразований репродуктивных органов обусловлена не только распространенностью патологии, но и снижением показате-

Корреспонденцию адресовать:

ШРАМКО Светлана Владимировна,
654057, г. Новокузнецк, пр. Бардина, д. 28.
Тел.: +7-961-714-00-13.
E-mail: shramko_08@mail.ru

лей воспроизводства населения в стране. Ежегодно в своем послании Федеральному Собранию Президент РФ акцентирует внимание на проблемах демографии. Но без улучшения здоровья женского населения перелома в тревожной тенденции ждать не приходится.

Значительный объем в структуре доброкачественных пролиферативных заболеваний половых органов составляет миома матки [1]. Распространенность данной патологии достигает 50-62 % в популяции женского населения: каждая четвертая больная с миомой матки подвергается оперативному вмешательству [2].

Доброкачественная дисгормональная дисплазия молочных желез (ДДДМЖ) — одно из часто встречающихся заболеваний, в популяции распространенность данной патологии достигает 43 %. Среди женщин, страдающих гиперпластическими процессами матки (аденомиоз, лейомиома матки, гиперплазия эндометрия в изолированных и сочетанных вариантах) патология молочных желез выявляется в 97,8 % случаев [3].

Злокачественные новообразования являются проблемой высокой социальной значимости и одной из основных причин смерти и инвалидизации населения. В России более 35 % больных с впервые выявленным диагнозом находятся в трудоспособном возрасте (15-59 лет) [4, 5].

За последнее десятилетие заболеваемость раком тела матки (РТМ) в России увеличилась на 31 %, раком яичников (РЯ) — на 27 %. Рак предстательной железы, занимающий второе место в структуре онкологической заболеваемости и смертности мужчин, вырос в 3 раза. Заболеваемость раком молочной железы (РМЖ), бесспорного лидера в структуре онкологической заболеваемости и смертности женщин, увеличилась на 30 %. За последние 10 лет РМЖ «помолодел», в возрастной группе 20-29-летних женщин заболеваемость увеличилась на 22 %, в группе 30-39-летних — на 41 % [6].

Новокузнецк является крупнейшим промышленным центром Кузбасса. Кроме основных металлургических и угледобывающих предприятий, в городе работают объекты химического производства и тяжелого машиностроения. Именно как модель крупного промышленного города с высокой канцерогенной нагрузкой [7], г. Новокузнецк представляет особый интерес с позиции изучения частоты предопухолевых и опухолевых заболеваний женской репродуктивной системы.

Цель исследования — провести анализ динамики показателей заболеваемости доброкачественными пролиферативными и злокачественными процессами репродуктивных органов за период с 2008 по 2015 гг. у жительниц г. Новокузнецка.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проанализирована динамика показателей заболеваемости доброкачественными пролиферативными и злокачественными процессами репродуктивных органов женского населения г. Новокузнецка за период 2008-2015 гг. Для исследования использованы первичные данные о количестве впервые выявленных больных, взятые из официальных ежегодных отчетов Городского онкологического диспансера и Муниципального бюджетного учреждения здравоохранения особого типа «Кустовой медицинский информационно-аналитический центр». Для оценки различий качественных данных использовался Хи-квадрат Пирсона. Анализ динамического ряда проводили методом наименьших квадратов, исключение выскакивающих величин — с применением критерия Шовене. Критическим уровнем статистической значимости принимался $\leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ динамики заболеваемости свидетельствует об увеличении в 3 раза за последние 4 года количества женщин, которым впервые установлен диагноз ДДДМЖ ($S = 29,25$; $p = 0,000$). Согласно приказу Минздрава РФ № 808 от 02.10.2009 г., с этого периода ДДДМЖ наблюдаются и лечатся гинекологами в женской консультации. Возможно, изменение позиции акушеров-гинекологов в отношении молочной железы и активное выявление патологии данной локализации в конечном итоге реализовалось увеличением заболеваемости. В свою очередь, заболеваемость миомой матки тоже увеличилась, но лишь в 1,5 раза ($S = 11,3$; $p = 0,000$) (табл.).

Синхронность возникновения одновременно патологии матки и молочных желез свидетельствует о

Таблица
Динамика заболеваемости доброкачественными пролиферативными процессами репродуктивных органов у жительниц Новокузнецка в 2006–2015 гг. (на 100 тыс.)

Table
Dynamics of disease benign proliferative processes of reproductive organs of residents of Novokuznetsk (per 100000) of 2008–2015

Годы	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Доброкачественная дисгормональная дисплазия молочных желез	58	92	75	50	383	567	322	274
Лейомиома матки	876	736	732	780	1087	1324	1455	1473

Сведения об авторах:

ШРАМКО Светлана Владимировна, канд. мед. наук, доцент, кафедра акушерства и гинекологии, ГБОУ ДПО НГИУВ Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия. E-mail: shramko_08@mail.ru

БАЖЕНОВА Людмила Григорьевна, доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии, ГБОУ ДПО НГИУВ Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия. E-mail: l.bagenova@mail.ru

ЧИФРАНОВА Мария Викторовна, врач онколог, ГБУЗ «НКОД», г. Новокузнецк, Россия. E-mail: pokachalova_mv@mail.ru

единстве механизмов регуляции их функций, где главную роль играют эндокринные факторы.

Нарушения нейрогуморального статуса влекут за собой дисгормональные заболевания матки и молочных желез, но среди органов репродуктивной системы, подверженных риску развития гиперпластических процессов, молочные железы страдают наиболее часто, первыми сигнализируя о расстройствах гомеостаза [3]. Почему именно молочные железы поражаются в первую очередь и чаще, до сих пор остается неясным. Возможно, мудрая природа вынесла на периферию молочную железу, дабы сделать её доступной для осмотра и пальпации, давая нам возможность своевременно реагировать. Так или иначе, но описанная закономерность совпадает с полученными данными о заболеваемости женщин в г. Новокузнецке.

Анализ динамики заболеваемости РМЖ выявил выраженную тенденцию увеличения рака данной локализации в г. Новокузнецке в 2,2 раза ($S = 11,3$; $p = 0,000$) — от 39,5 в 2008 г. до 87 на 100000 женского населения в 2015 г. и, соответственно, выраженную тенденцию увеличения смертности по этой причине — в 2 раза ($S = 8,55$; $p = 0,013$) (рис. 1а).

В России РМЖ занимает первое место в структуре онкологической заболеваемости женщин, составляя 82,99 на 100000 женского населения, при этом пророст за последние 10 лет составил 29,47 % [5].

XXI столетие ознаменовано концепцией «рак излечим, но при одном условии» — максимально раннем выявлении. Смертность россиян от злокачествен-

ных новообразований по-прежнему высока и занимает второе место в структуре всех причин смерти, составляя не менее 15,5 % от общего числа умерших [5]. В свою очередь, такой показатель, как смертность до 1 года наблюдения с момента верификации ЗНО, напрямую связан с количеством запущенных случаев. Низкие показатели смертности до 1 года свидетельствуют о своевременной диагностике и эффективном лечении. При РМЖ, несмотря на увеличение заболеваемости, показатель смертности до 1 года наблюдения, напротив, имеет умеренную тенденцию к снижению ($S = -2,95$; $p = 0,548$) (рис. 1б).

Уровень заболеваемости РМЖ в г. Новокузнецке в 2015 г. составил 20,8 на 100000 женского населения (рис. 2а), что свидетельствует о выраженной тенденции к увеличению заболеваемости раком данной локализации у жительниц Новокузнецка с 2008 г. практически в 3 раза ($S = 12,83$; $p = 0,008$), показатели смертности не стабильны и также имеют выраженную тенденцию к увеличению ($S = 12,87$; $p = 0,090$). Так, например, в 2011 году наблюдалось увеличение заболеваемости РМЖ (16,3 на 100000 женского населения) в сочетании с низкими показателями смертности (5,3 на 100000 женского населения). В свою очередь, в 2012 г., напротив, снижение заболеваемости (14,6 на 100 000 женского населения) сочетается с увеличением смертности (8,3 на 100000 женского населения).

Важно, что динамика показателей смертности пациентов от РМЖ до 1 года наблюдения (рис. 2б), имела выраженный тренд к снижению — 2,3 раза

Рисунок 1

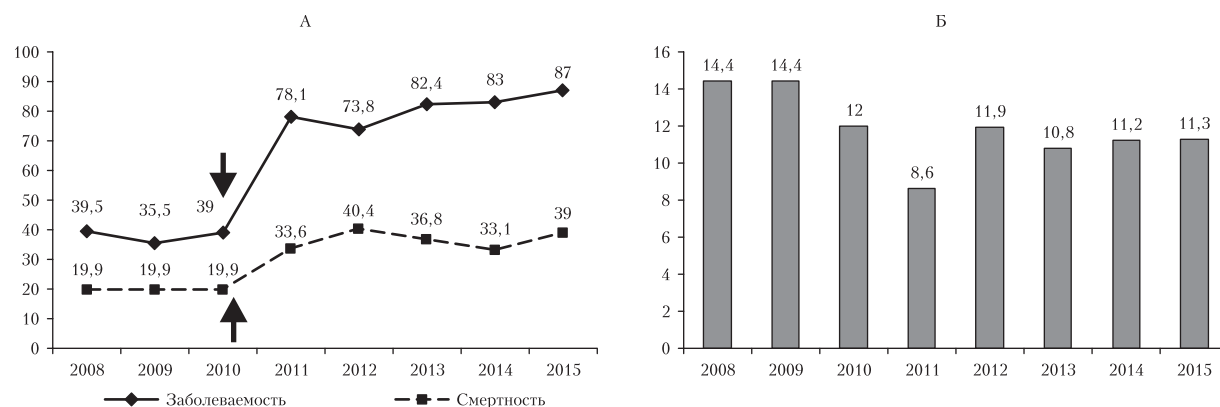
А – Заболеваемость раком молочной железы и смертность жительниц г. Новокузнецка (на 100 000) в динамике 2008–2015 гг.

Б – Смертность больных раком молочной железы до 1 года наблюдения в динамике 2008–2015 гг. (%)

Picture 1

А – The incidence of breast cancer and mortality of residents of Novokuznetsk (per 100 000) in the dynamics of 2008–2015

Б – Mortality of patients with breast cancer within a year of monitoring in the dynamics of 2008–2015 (%)



Information about authors:

SHRAMKO Svetlana Vladimirovna, PhD, assistant professor, department of obstetrics and gynecology, Novokuznetsk State Institute of Postgraduate Medicine, Novokuznetsk, Russia. E-mail: shramko_08@mail.ru

BAZHENOVA Lyudmila Grigoryevna, MD, professor, head of department of obstetrics and gynecology, Novokuznetsk State Institute of Postgraduate Medicine, Novokuznetsk, Russia. E-mail: l.bagenova@mail.ru

CHIFRANOVA Maria Viktorovna, gynecology-oncology, Novokuznetsk Clinical Oncological Dispensary, Novokuznetsk, Russia. E-mail: pokachalova_mv@mail.ru

Рисунок 2

А - Заболеваемость раком шейки матки и смертность жительниц г. Новокузнецка (на 100000) в динамике 2008-2015 гг.

Б - Смертность больных раком шейки матки до 1 года наблюдения в динамике 2008-2015 гг. (%)

Picture 2

А - The incidence of cervical cancer and mortality of residents of Novokuznetsk (per 100 000) in the dynamics of 2008-2015

Б - The mortality rate of patients with cervical cancer within a year of monitoring in the dynamics of 2008-2015 (%)

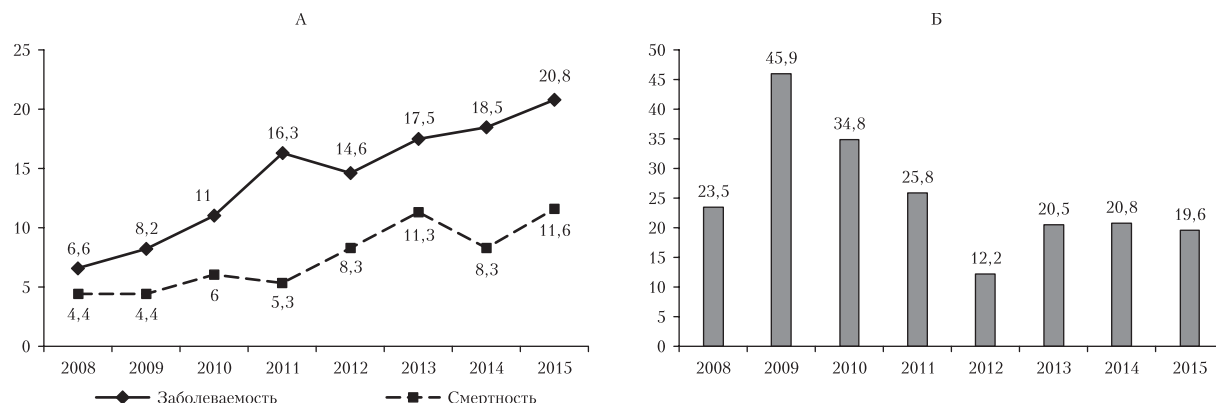


Рисунок 3

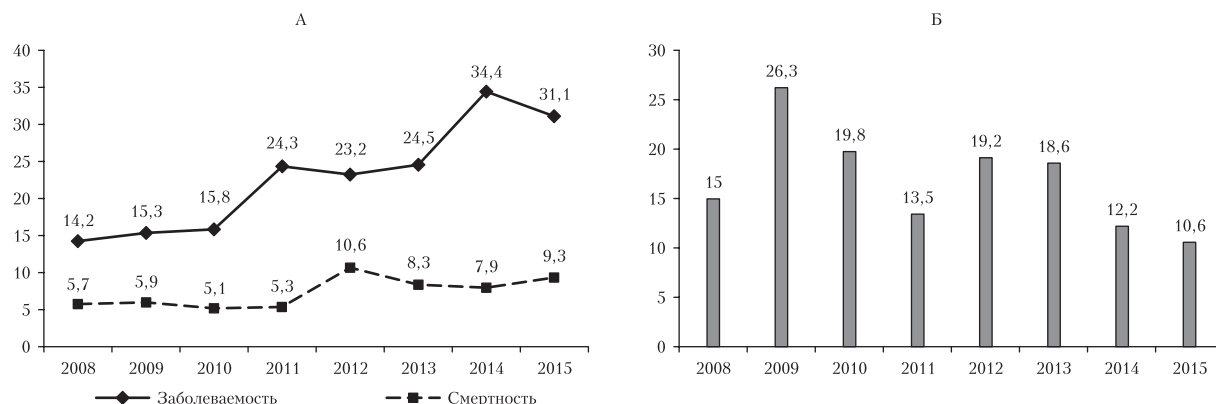
А - Заболеваемость раком тела матки и смертность жительниц г. Новокузнецка (на 100000) в динамике 2008-2015 гг.

Б - Смертность больных раком тела матки до 1 года наблюдения в динамике 2008-2015 гг. (%)

Picture 3

А - The incidence of uterine body cancer and mortality of residents of Novokuznetsk (per 100 000) in the dynamics of 2008-2015

Б - Mortality of patients with uterine body cancer within a year of monitoring in the dynamics of 2008-2015 (%)



($S = -7,65$; $p = 0,546$). Это может свидетельствовать, с одной стороны, о ранней диагностике РШМ и, с другой стороны, об эффективных методах лечения рака данной локализации. Показатель заболеваемости РШМ по России составил 20,57 на 100000 женского населения с приростом за последние 10 лет до 23,83 % [5].

Ту же самую тенденцию мы наблюдали при анализе показателей заболеваемости и смертности при РТМ (рис. 3а). Заболеваемость РТМ у женщин г. Новокузнецка возросла с 14,2 на 100000 женского населения в 2008 году до 31,1 ($S = 10,93$; $p = 0,011$), что соответствует средним показателям заболеваемости по России (30,05 на 100000 женского населения). Уровень прироста за последние 10 лет составил 37,2 %. Нами установлено прогрессивное снижение смертно-

сти ($S = -5,40$; $p = 0,009$) в первый год наблюдения и это обусловлено ранней диагностикой, эффективностью УЗ-скрининга, который повсеместно внедрен и широко используется в нашем городе (рис. 3б).

Анализ по возрастному показателю заболеваемости РТМ установил наибольшую подверженность данной патологии женщин в возрасте 55-59 и 65-69 лет. В этой связи, внедрение стационарзамещающих технологий, а именно офисной гистероскопии при малейших подозрениях на неблагополучие эндометрия во время проведения УЗ-скрининга у женщин в перименопаузе и, особенно, в постменопаузе представляется чрезвычайно актуальным в плане ранней диагностики РТМ и снижения смертности женщин от данной патологии.

Рисунок 4

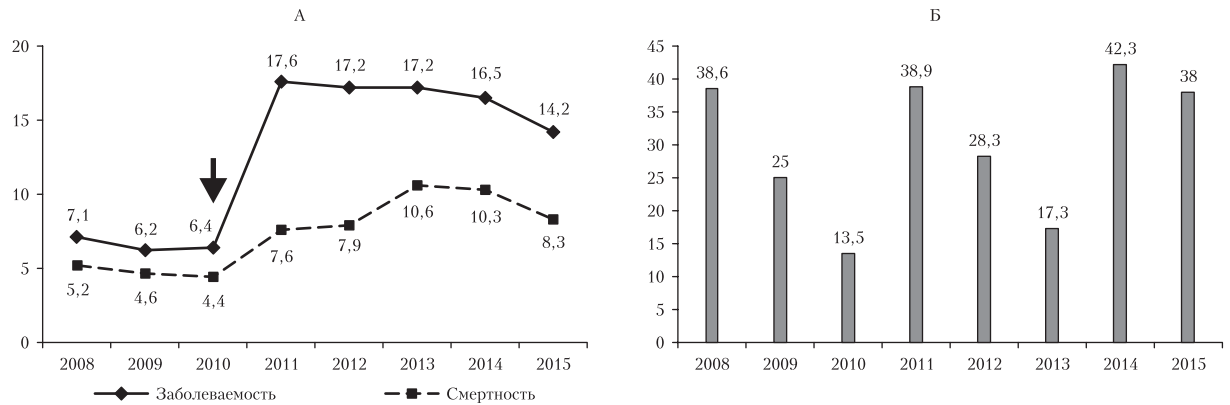
А – Заболеваемость раком яичников и смертность жительниц г. Новокузнецка (на 100 000) в динамике 2008–2015 гг.

Б – Смертность больных раком яичников до 1 года наблюдения в динамике 2008–2015 гг. (%)

Picture 4

А – The incidence of ovarian cancer and mortality of residents of Novokuznetsk (per 100 000) in the dynamics of 2008–2015

Б – Mortality of patients with ovarian cancer within a year of monitoring in the dynamics of 2008–2015 (%)



Показатель заболеваемости РЯ за период 2008–2011 гг. в городе возрос с 7,1 до 17,6 на 100000 женского населения ($S = 10,87$; $p = 0,028$). Проведенный анализ установил, что в 2010 г. показатель рака данной локализации достиг средних значений по России (17,38 на 100000), а в 2015 году наметилась тенденция к снижению заболеваемости раком данной локализации (рис. 4а).

При этом необходимо отметить, что почти половина больных раком яичника (38–42,3 %) умирает в первый год после верификации диагноза (рис. 4б), что говорит о запоздалой диагностике (3–4 стадия заболевания), когда уже трудно помочь пациентке ($S = 2,59$; $p = 0,655$).

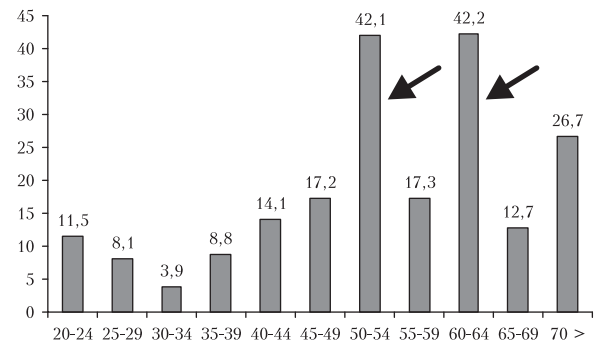
Выявление злокачественной опухоли любой локализации на поздней стадии, как правило, свидетельствует либо о пробелах в системной профилактической и санитарно-просветительской работе, либо о низком охвате населения скрининговой программой. Такая позиция в меньшей степени касается рака яичника, потому как ранняя диагностика, как правило, является случайной находкой, доклиническая диагностика именно этой формы рака чрезвычайно сложна [7]. В связи с этим, наличие какого-либо объемного образования в придатках матки в пери- и, особенно, в постменопаузе, а именно на этот возрастной период приходится пик заболеваемости (рис. 5), требует соблюдения канонов гинекологии, а именно «объемное образование яичника», существующее более 4-х месяцев, подлежит не наблюдению, а его удалению. Небольших размеров анэхогенное образование при выполнении УЗИ на деле может оказаться аденокарциномой. Используемый в практике онкомаркер СА 125 имеет ограниченную диагностическую значимость, лишь как маркер эпителиального рака. Учитывая создавшуюся в Новокузнецке ситуацию, а именно увеличение онкологической заболеваемости репродуктивных органов с 2010 г., полезным будет внедрение

Рисунок 5

Заболеваемость раком яичников по возрастным группам на 100000 женского населения г. Новокузнецка в 2015 г.

Picture 5

The incidence of ovarian cancer in age groups per 100 000 female population of the city of Novokuznetsk in 2015



в скрининговую программу набора маркеров опухолей других гистотипов: ХГ и АФП – герминогенные опухоли; ингибин В – гранулезоклеточные опухоли; СА 72-4 – муцинозный рак; HE-4 (Human Epididymis protein 4) – эпителиальный рак; SCC (squamous cell carcinoma antigen) – карциномы шейки матки; СА 15-3 – рак молочной железы [8].

Наряду с этим, перспективным представляется скрининговое определение гормонального профиля путем изучения концентрации метаболитов эстрогенов в моче и их отношения иммуноферментным методом с помощью тест-системы «Эстромет» [3]. Как известно, избыток эстрогенов стимулирует пролиферацию эпителиальных и стромальных клеток матки, молочной железы, и это повышает риск развития предопухолевых и опухолевых эстроген-индуцированных заболеваний. Соотношение 2-гидроксистерон/16-аль-

фа-гидроксистерон менее 2,0 является надежным биомаркером патологической пролиферации в эстроген-чувствительных тканях. Женщинам в перименопаузе и с наследственной предрасположенностью к онкологическим заболеваниям репродуктивных органов, ВПЧ-инфицированным, а также пользователям менопаузальной гормональной терапии, определение простого и надежного маркера онкопролиферации было бы целесообразно.

ВЫВОДЫ:

1. У жительниц г. Новокузнецка с 2011 г. установлено прогрессивное увеличение заболеваемости доброкачественной дисгормональной дисплазией молочных желез.

2. Заболеваемость злокачественными новообразованиями репродуктивных органов с 2010 г. у женщин г. Новокузнецка увеличилась в 2-3 раза и не отличается от средних показателей заболеваемости в целом по России.
3. Тенденция к снижению смертности до 1 года наблюдения при раке матки и молочной железы свидетельствует об эффективности скрининговых программ и ранней диагностики рака данной локализации.
4. Высокие показатели смертности в 1-й год наблюдения при РЯ обусловлены сложностями ранней диагностики; это требует совершенствования скрининговых программ путем включения в исследование биологических маркеров опухолей различных гистотипов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Kiselev VI, Sidorova IS, Hunanyan AL, Muiyzhnek EL. Hyperplastic processes of female reproductive system: theory and practice. M.: Publishing House «Medpractice-M»; 2010. 467 p. Russian (Киселев В.И., Сидорова И.С., Унанян А.Л., Муйжнек Е.Л. Гиперпластические процессы органов женской репродуктивной системы: теория и практика. М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М». 2010. 467 с.)
2. Puchkov KV, Podzolkova NM, Korennya VV, Kayibhanova KM. Save, you can not delete. *Status Praesens*. 2014. Sep: 95-102 Russian (Пучков К.В., Подзолкова Н.М., Коренная В.В., Кайибханова К.М. Сохранять, нельзя удалять // *Status Praesens*. 2014. сентябрь. С. 95-102.)
3. Mammary gland and gynecological diseases Radzinsky VE, Ordiansky IM, Khaskhanov LH, Toktar LR, Zubkin VI, Moscow: Editorial Board Status Praesens, 2013. 304 p. Russian (Молочные железы и гинекологические болезни / под ред. В.Е. Радзинского. Москва: Status Praesens, 2013. 304 с.)
4. Statistics malignancies in Russia and the CIS countries in 2012. Davydov MI, Aksel EM editors. Moscow: Russian Cancer Research Center Publ., 2014. 226 p. Russian (Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 г. / под ред. М.И. Давыдова, Е.М. Аксель. М.: РОНЦ; 2014. 226 с.)
5. Malignant Neoplasms in Russia in 2014 (Morbidity and mortality). Kaprin AD, Starinskii VV, Petrova GV editors. Moscow: Moscow Research Institute of Oncology Publ. 2016. 250 p. Russian (Злокачественные новообразования в России в 2014 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России. 2016. 250 с.)
6. Rozhkova NI, Kaprin AD. Prevention – the priority of clinical breast care. Moscow: SPMB, 2015. 185 p. Russian (Рожкова Н.И., Каприн А.Д. Профилактика – приоритет клинической маммологии. Москва: СИМК, 2015. 185 с.)
7. Bazhenova LG, Viblaya IV, Skorytchenko NV. Trend of ovarian cancer mortality in different age groups of women in the town of Novokuznetsk in 1994-2002. *Russian Vestnik obstetrician-gynecologist*. 2004; (3): 55-60. Russian (Баженова Л.Г., Виблая И.В., Скорытченко Н.В. Динамика заболеваемости раком яичника в разных возрастных группах женского населения Новокузнецка за период 1994-2002 гг. // *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2004. № 3. С. 55-60.)
8. Soletormos G, Duffy MJ, Othman Abu Hassan S, Verheijen RH, Tholander B, Bast RC Jr, Gaarenstroom KN et al. Clinical Use of Cancer Biomarkers in Epithelial Ovarian Cancer: Updated Guidelines From the European Group on Tumor Markers. *Int J Gynecol Cancer*. 2016; 26(1):43-51.

