

### BCR/ABL1 KINASE DOMAIN MUTATIONS IN PATIENTS WITH CHRONIC MYELOID LEUKEMIA WITH SECONDARY RESISTANCE TO THE IMATINIB THERAPY

Dmytrenko I. V., Minchenko Zh. M., Dyagil I. S.

**Abstract.** Study of the chronic myeloid leukemia (CML) pathogenesis have provided the basis for the development of targeted therapy of this disease using specific inhibitors of tyrosine kinases (TKI). The use of imatinib has shown the high effectiveness of this drug. However, 20-30% of CML patients are initially resistant, i.e. they practically do not respond to therapy, and 17% of patients lose the respond. The presence of BCR/ABL1 mutations in patients with CML may be responsible for the failure of the TKI treatment.

The aim of the study was to determine the frequency and range of mutations in the *BCR/ABL1* kinase domain of the in patients with CML who lost their response to therapy and to investigate role of these mutations in the development of secondary resistance to imatinib therapy. *BCR/ABL1* kinase domain mutations were retrospectively studied in 32 peripheral blood samples of BCR/ABL1-positive CML patients (9 patients with the optimal response and 23 patients with sub-optimal response to imatinib therapy) by Sanger's direct sequencing.

The median time from the start of imatinib therapy to the development of secondary resistance was 28.6 months. (17.1 – 72.0) months. Patients with primary imatinib resistance were excluded from the analysis. All patients in the observation group received imatinib 400 mg/day, with dose escalation to 800 mg/day. The duration of imatinib therapy was Me = 33.9 months (11.3 – 104.9) months. The median age of patients was 41.5 years (22 – 65) years. There were 18 women and 14 men. A chronic phase of the disease was recorded in 30 patients at the time of diagnosis, and acceleration phase – in 2 patients. The median time between diagnosis and imatinib therapy initiation was 4.0 months. (0.3 – 95.0) months.

The rate of *BCR/ABL1* kinase domain mutations in patients with chronic myeloid leukemia with secondary resistance to imatinib therapy was determined. In 8 of 15 patients (60%) identified 8 mutations in the *BCR/ABL1* kinase domain: F317L, T315I, M244V, F359I, F359V in 2 patients, E255K, E355G and H396R. Most of the detected mutations (7 out of 9) were intermediate resistant to imatinib. In 2 patients mutations caused complete resistance to imatinib (E255K and T315I). All detected mutations were registered only in patients with sub-optimal response to imatinib and amounted to 39.1% (9 out of 23 patients) in this group of patients. The presence of kinase domain mutations increases the likelihood of secondary resistance compared to patients with the wild type of the *BCR/ABL1* gene ( $p = 0.004$ ).

**Key words:** chronic myeloid leukemia, resistance, *BCR/ABL1* mutations.

Рецензент – проф. Старченко І. І.  
Стаття надійшла 29.03.2018 року

DOI 10.29254/2077-4214-2018-1-2-143-254-258

УДК 612.017-616-056.3

Магеррамова С. Г.

### КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ЛОКАЛЬНО-ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПРИ ТИМОМЕГАЛИИ

Институт Генетических ресурсов Национальной Академии Наук Азербайджана  
(г. Баку, Азербайджан)

nauchnayastatya@yandex.ru

**Связь публикации с плановыми научно-исследовательскими работами.** Данная работа является фрагментом выполняемой диссертации на соискание ученой степени доктора философии по медицине «Генетические аспекты иммунного ответа при некоторых патологиях у детей раннего возраста».

**Вступление.** При тимомегалии (ТМ) отмечается как дисфункция гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, так и нарушение механизмов иммуногенеза в организме ребенка [1,2,3].

У детей с ТМ наблюдается предрасположенность к развитию различных инфекционно-аллергических заболеваний. При этом, увеличенный тимус является неблагоприятным фактором, способствующим развитию тяжело протекающих, рецидивирующих инфекционно-воспалительных заболеваний (ИВЗ) [4,5,6].

До сих пор ТМ и, особенно, клиничко-иммунологические проявления локально-инфекционно-воспалительными заболеваниями (ЛИВЗ) и сепсиса у детей грудного возраста не получили должного освещения в литературе.

**Цель исследования** – определение роли клеточного звена иммунной системы в патогенетических механизмах развития ЛИВЗ у детей грудного возраста.

**Объект и методы исследования.** У 25 детей грудного возраста с ЛИВЗ на фоне ТМ, выявленной при рентгенологическом исследовании, были изучены клиничко-иммунологические особенности течения патологического процесса (основная группа). Группу сравнения составили 18 детей грудного возраста с ЛИВЗ без ТМ. В контрольную группу вошли 20 практически здоровых детей.

Таблица 1.

**Абсолютные показатели клеточного иммунитета в 1 мл крови при локально-инфекционно-воспалительных заболеваниях у грудных детей с ТМ и без нее**

Абсолютные показатели в 1 мл крови	Основная группа, дети с ТМ, n=25	Группа сравнения, дети без ТМ, n=18	Здоровые дети n=20
Лимфоциты	6050±133,9 4030-6650 *, **	4270±101,6 3340-4800 **	4610±124,7 3510-5100
СД3+	1910±46,8 1360-2280 *, **	2230±57,4 1750-2560 **	2365±70,0 1800-2870
СД4+ (хелперы)	1310±17,8 1220-1570 *, **	1720±42,7 1490-2155 **	1880±62,4 1560-2300
СД8+ (супрессоры)	855±28,2 580-1150	810±18,1 710-976 *	895±21,94 760-1050
ИРИ (СД4+, СД8+)	1,53±0,024 1,42-1,8 *, **	2,0±0,06 1,86-2,24 **	2,10±0,042 1,90-2,48
СД14+ клетки	80±2,14 53-95 *, **	90±2,69 72-110 **	95±4,46 65-125
СД16+ клетки	360±6,6 250-380 *, **	455±31,8 380-575 **	410±15,6 300-510
РБТЛ, %	41,3±0,42 38,2-46,5 *, **	57,6±1,1 45,2-65,1 **	59,7±1,35 46,6-71,3

Примечание: в числителе М±m в абсолютных величинах в 1 мл крови; в знаменателе – диапазон колебания показателя в минимальных и максимальных величинах;

\* – достоверность различия между показателями у здоровых детей;

\*\* – достоверность различия между больными основной и сравниваемой групп.

В качестве критериев диагностики синдрома увеличенной вилочковой железы у детей грудного возраста использована величина кардио-тимико-торокального индекса (КТТИ), который был равен или превышал 0,33. При этом, выделяли 3 степени ТМ: 1-я степень – 0,33>КТТИ<0,37; 2-я – 0,37>КТТИ<0,42 и 3-я – КТТИ>0,42 [2,6]. Среди наблюдаемых нами больных ЛИВЗ с ТМ 1-й степени была у 12 (48,0%), 2-й – у 8 (32,0%), 3-й – у 5 (20,0%) пациентов.

Исследование Т-лимфоцитов проводили методом иммунофлюоресценции с помощью моноклональных антител.

Результаты оценивали по данным люминесцентной микроскопии. Изучали абсолютное количество лимфоцитов, СД3+, СД4+, СД8+, СД14+, СД16+ фенотипированных в 1 мл периферической крови, иммунорегулирующий индекс, функциональное состояние Т-лимфоцитов по реакции бласттрансформации лимфоцитов с фитогемагглютинином.

При статистической обработке рассчитана среднеарифметическая величина и средняя ее ошибка (M±m). Наряду с этим, в динамике заболевания изучены индивидуальные клинико-иммунологические параметры.

**Результаты исследования и их обсуждение.**

Результаты анализа анамнестических данных свидетельствуют, что патологическое течение беременности у матерей основной группы зарегистрировано в 68,0% случаев, а в группе сравнения – в 22,2%. Отклонение в течении родов – соответственно, в 40,0% и 11,0% случаев. Отягощенная наследственность по аллергии составила 48,0% и 16,5%, соответственно. Дети с ТМ, болевшие 2-3 раза ОРВИ в постнатальном периоде, составили 36,0%, а без ТМ – лишь 5,5%.

ЛИВЗ у 12 детей основной группы проявлялись в виде очаговой пневмонии, которая в 6 (24,0%) случаях сочеталась с омфолитом, клинические симптомы которого имели пролонгированное течение: начавшись в 2-3-х недельном возрасте, продолжались до 2-3 мес. В 4 (16,0%) случаях пневмония сочеталась с катаральным отитом, а у 2 (80%) больных она проявилась изолированно. У остальных 13 детей диагностирован псевдофурункулез в сочетании с катаральным отитом в 5 (20,0%) случаях, энтероколит был у 4 (16,0%), пиодермия – у 3 (12,04%), а у 1 (4,0%) больного отмечен остеомиелит головки бедренной кости.

Нозологическая единица и частота встречаемости инфекционно-воспалительных очагов в группе сравнения были такими же, как и у больных с ТМ.

Однако, тяжесть проявления ЛИВЗ в группе сравнения отличалась от таковой в основной группе. Если тяжелая форма ЛИВЗ в основной группе (25 детей) наблюдалась у 18 (72,0%), среднетяжелая – у 5 (20,0%), а легкая – у 2 (80%), то в группе сравнения (18 больных) тяжелое течение заболевания было у 5 (27,8%).

Сравнение особенностей клинического течения различных форм ЛИВЗ между двумя группами выявило, что у больных на фоне ТМ значительно дольше сохранялись признаки интоксикации (вялость, слабость акта сосания, беспокойство, снижение темпа нарастания массы тела), медленнее происходила нормализация температурной реакции.

У больных с ТМ нередко встречались приглушенные сердечные тоны (48,0%), систолический шум на верхушке и основании сердца (56,0%). Наиболее часто аускультативные изменения наблюдались у детей с ТМ 2-й и 3-й степеней.

Сравнительный анализ клинических проявлений ЛИВЗ между двумя группами больных в динамике развития патологического процесса позволяет заключить, что в большинстве случаев ЛИВЗ у детей с ТМ имеют тяжелое (72,0%), пролонгированное (36,0%) и рецидивирующее (20,0%) течение по сравнению с детьми без ТМ (соответственно, 27,8%, 5,5%, 0%).

Показатели клеточного иммунитета при ЛИВЗ у детей грудного возраста с ТМ представлены в **табл. 1.**

Как следует из **табл. 1**, у детей с ЛИВЗ на фоне ТМ наблюдаются глубокие сдвиги в показателях клеточного звена НС, выражающиеся в достоверном снижении среднеарифметических величин всех изучаемых параметров клеточного иммунитета. Пока-

**Индивидуальный анализ отклонения показателей клеточного иммунитета за пределы нормального диапазона при локально-инфекционно-воспалительных заболеваниях у грудных детей с ТМ и без нее**

Показатели клеточного иммунитета	Основная группа детей с ТМ, n=25			Группа сравнения дети без ТМ, n=18		
	Ниже нормы	В пределах нормы	Выше нормы	Ниже нормы	В пределах нормы	Выше нормы
Лимфоциты	0	10 (40,0%)	15 (60,0%)	6 (33,3%)	12 (66,7%)	0
СД3+ клетки	18 (72,0%)	7 (28,0%)	0	5 (27,8%)	13 (72,2%)	0
СД4+ клетки (хелперы)	15 (60,0%)	10 (40,0%)	0	4 (22,2%)	14 (77,8%)	0
СД8+ клетки (супрессоры)	5 (20,0%)	13 (52,0%)	7 (28,0%)	5 (27,8%)	13 (72,2%)	0
ИРИ (СД4/СД8+)	25 (100%)	0	0	5 (27,8%)	13 (72,2%)	0
СД14+ клетки	10 (40,0%)	15 (60%)	0	0	18 (100%)	0
СД16+ клетки	8 (32,0%)	17 (68,0%)	0	0	13 (72,2%)	5 (27,8%)
РБТЛ в %	25 (100%)	0	0	4 (22,2%)	14 (77,8%)	0

**Примечание:** в таблице цифры и их процентное выражение соответствуют количеству больных с отклонением показателей клеточного иммунитета за пределы нормального диапазона.

затель фенотипированных СД3+ клеток уменьшен на 19,2%, СД4+ – на 29,3%, СД14+ – на 15,8%, СД16+ – на 12,2%, иммунорегулирующий индекс (ИРИ) – на 14,3%, РБТЛ – на 29,1%, по сравнению с соответствующими данными у здоровых детей грудного возраста ( $p < 0,001$ ). Исключение – СД8+ супрессоры, значение которых было в пределах нормы ( $p > 0,05$ ). Наблюдаемый же сдвиг со стороны величины общих лимфоцитов имел противоположную направленность, по сравнению с фенотипированными СД+ клетками, и проявился увеличением их количества в периферической крови – в среднем, на 31,2%, по сравнению со здоровыми детьми грудного возраста ( $p < 0,001$ ).

Это явление – уменьшение фенотипированных СД+ клеток и увеличение общих лимфоцитов в периферической крови при ЛИВЗ у детей грудного возраста на фоне ТМ обусловлено, по-видимому, напряженным функционированием тимуса и выбросом в периферическую кровь незрелых лимфоцитов в ответ на стрессовое воздействие ЛИВЗ.

При анализе индивидуальных показателей клеточного иммунитета у детей с ТМ получены иные результаты (табл. 2).

Как видно из табл. 2, если среднеарифметическая величина СД8+ супрессоров у больных не отличается от нормы ( $p > 0,05$ ), то индивидуальный показатель у 5 (20,0%) из них находится ниже нижнего, у 7 (28,0%) – превышает верхний предел нормы и лишь у 13 (52,0%) детей – в пределах нормального диапазона. Далее, общее количество лимфоцитов в периферической крови лишь у 15 больных на фоне ТМ превышало верхнюю границу нормы, у остальных 10 детей – было в его пределах. Индивидуальные показатели СД3+ клеток у 7 (28,0%), СД4+ – у 10 (40,0%), СД14+ – у 15 (70,0%), СД16+ – у 17 (78,0%) больных находи-

лись в пределах нормы. В то же время, у больных ТМ по среднеарифметическим данным (табл. 2) количество вышеуказанных фенотипированных СД+ клеток достоверно снижено ( $p < 0,001$ ).

Индивидуальный анализ показал, что среди изучаемых параметров клеточного иммунитета отключение одного из них ниже нижней границы нормы имеет место у всех 25, а двух и более – у 18 (72,0%) больных.

Результаты сопоставления среднеарифметических величин клеточного иммунитета в группе с индивидуальными значениями у конкретного больного обуславливают необходимость при статистической обработке клинико-иммунологического материала наряду с

определением  $M \pm m$  изучать индивидуальные параметры.

При изучении зависимости между наблюдаемыми сдвигами в клинико-иммунологических параметрах и размером тимуса различий между больными ТМ 1-й и 2-й степени не установлено. Что касается детей с 3-й степенью ТМ, то из 5 подобных случаев в 4 проявления ЛИВЗ были тяжелыми, а показатели клеточного звена иммунитета находились ниже нижнего предела нормы. Создавалось впечатление о существовании зависимости между сопоставленными параметрами. Однако, для подтверждения наличия подобной достоверной зависимости необходимо дальнейшее накопление клинико-иммунологического материала.

При изучении взаимосвязи между показателями клеточного звена иммунитета и клиническими проявлениями ЛИВЗ у детей с ТМ установлено, что более информативными оказались величины ИРИ ( $r = 0,685$ ), РБТЛ ( $r = +0,732$ ), СД3+ ( $r = +0,625$ ) и СД4+ клеток ( $r = +0,580$ ).

Следует подчеркнуть, что наблюдаемые иммунологические сдвиги у больных с ТМ отличались не только от соответствующих значений у здоровых детей грудного возраста, но и у детей с ЛИВЗ без проявления ТМ (группа сравнения). Подтверждением служат сравнительные результаты анализа иммунологических параметров у больных с ТМ и без, которые четко продемонстрированы в табл. 2.

**Выводы.** Более глубокие сдвиги в параметрах клеточного иммунитета имеют место у детей с тимомегалией.

**Перспективы дальнейших исследований.** Планируется дальнейшее изучение патогенетических механизмов развития локально-инфекционно-воспалительными заболеваниями у детей грудного возраста.

## Литература

1. Priluckaja VA. Immuno-gormonal'naja harakteristika ostryh bronhologichnyh zabolevanij u detej rannego vozrasta s timomegaliej [avtoreferat]. Minsk; 2001. 20 s. [in Russian].
2. Miller LS. Toll-like receptors in skin. *Adv Dermatol.* 2008;24:71-87.
3. Ahmatova NK. Vrozhdenyj immunitet protivopuholevyj i protivoinfekcionnyj. M.; 2008. s. 35. [in Russian].
4. Sirotnina OB. Sostojanie shhitovidnoj zhelezy u detej s timomegaliej. *Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii.* 2010;4:66-9. [in Russian].
5. Matsubara M, Harada D, Manabe H, et al. Herpes simplex virus 1 interaction with Toll like receptor 2 contributes to lethal encephalitis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2004;101(5):1315-20.
6. Lorens E, Chemotti DC, Vandal K, Tessier PA. Toll-Like Receptor 2 Represses Nonpilus Adhesin-Induced Signaling in Acute Infections with the *Pseudomonas aeruginosa* pilA Mutant. *Infect Immun.* 2004 Aug;72(8):4561-9.

### КЛІНІКО-ІМУНОЛОГІЧНІ ПРОЯВИ ЛОКАЛЬНО-ІНФЕКЦІЙНО-ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ПРИ ТИМОМЕГАЛІЇ

**Магеррамова С. Г.**

**Резюме.** У 25 дітей грудного віку з ЛІЗЗ на тлі тимомегалії (ТМ), виявленої при рентгенологічному дослідженні, були вивчені клініко-імунологічні особливості перебігу патологічного процесу (основна група). Групу порівняння склали 18 дітей грудного віку з локально-інфекційно-запальними захворюваннями (ЛІЗЗ) без ТМ. До контрольної групи увійшли 20 практично здорових дітей. В якості критеріїв діагностики синдрому збільшеної виличкової залози у дітей грудного віку використана величина кардіо-тиміко-торокального індексу (КТТІ), який дорівнював або перевищував 0,33. Серед спостережуваних хворих ЛІЗЗ з ТМ 1-го ступеня була у 12 (48,0%), 2-го – у 8 (32,0%), 3-го – у 5 (20,0%) пацієнтів. Індивідуальний аналіз показав, що серед досліджуваних параметрів клітинного імунітету відключення одного з них нижче нижньої межі норми має місце у всіх 25, а двох і більше – у 18 (72,0%) хворих. При вивченні взаємозв'язку між показниками клітинної ланки імунітету і клінічними проявами ЛІЗЗ у дітей з ТМ встановлено, що більш інформативними виявилися величини ІРІ ( $r = 0,685$ ), РБТЛ ( $r = +0,732$ ), СДЗ + ( $r = +0,625$ ) і СД4 + клітин ( $r = +0,580$ ). Спостережувані імунологічні зрушення у хворих з ТМ відрізнялися не тільки від відповідних значень у здорових дітей грудного віку, а й у дітей з ЛІЗЗ без прояву ТМ (група порівняння). Більш глибокі зрушення в параметрах клітинного імунітету мають місце у дітей з ТМ ( $p < 0,001$ ).

**Ключові слова:** тимомегалія, інфекційно-запальні захворювання, діти.

### КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ЛОКАЛЬНО-ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПРИ ТИМОМЕГАЛИИ

**Магеррамова С. Г.**

**Резюме.** У 25 детей грудного возраста с ЛИВЗ на фоне тимомегалии (ТМ), выявленной при рентгенологическом исследовании, были изучены клинико-иммунологические особенности течения патологического процесса (основная группа). Группу сравнения составили 18 детей грудного возраста с локально-инфекционно-воспалительными заболеваниями (ЛИВЗ) без ТМ. В контрольную группу вошли 20 практически здоровых детей. В качестве критериев диагностики синдрома увеличенной виличковой железы у детей грудного возраста использована величина кардио-тимико-торокального индекса (КТТИ), который был равен или превышал 0,33. Среди наблюдаемых больных ЛИВЗ с ТМ 1-й степени была у 12 (48,0%), 2-й – у 8 (32,0%), 3-й – у 5 (20,0%) пациентов. Индивидуальный анализ показал, что среди изучаемых параметров клеточного иммунитета отключение одного из них ниже нижней границы нормы имеет место у всех 25, а двух и более – у 18 (72,0%) больных. При изучении взаимосвязи между показателями клеточного звена иммунитета и клиническими проявлениями ЛИВЗ у детей с ТМ установлено, что более информативными оказались величины ИРИ ( $r = 0,685$ ), РБТЛ ( $r = +0,732$ ), СДЗ+ ( $r = +0,625$ ) и СД4+ клеток ( $r = +0,580$ ). Наблюдаемые иммунологические сдвиги у больных с ТМ отличались не только от соответствующих значений у здоровых детей грудного возраста, но и у детей с ЛИВЗ без проявления ТМ (группа сравнения). Более глубокие сдвиги в параметрах клеточного иммунитета имеют место у детей с ТМ ( $p < 0,001$ ).

**Ключевые слова:** тимомегалия, инфекционно-воспалительные заболевания, дети.

### CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL MANIFESTATIONS LOCALLY-INFECTIOUS INFLAMMATORY DISEASES WITH THYMOMEGALY

**Magerramova S. H.**

**Abstract.** The aim of the investigation was to determine the role of the immune system cellular link in pathogenetic mechanisms of local infectious and inflammatory diseases in infants.

**Methods.** In 25 infants with LEAVES on the background of thymomegaly (TM) detected during x-ray examination, were studied clinic-immunological peculiarities of pathological process (main group). The comparison group consisted of 18 infants with LIVZ without TM. The control group included 20 healthy children. The study of T-lymphocytes was assessed by immunofluorescence using monoclonal antibodies.

**Results.** The pathological course of pregnancy in mothers of the main group was recorded in 68.0% of cases, and in the comparison group – in 22.2%. Deviation in the course of labor, respectively, at 40.0% and 11,0% of cases. The

burden on the inheritance of allergies was 48.0% and 16.5%, respectively. Children with TM who had 2-3 times of SARS in the postnatal period, amounted to 36,0%, while no TM – only 5.5%. LIVZ in 12 children of the main group were manifested in the form of focal pneumonia, which in 6 (24.0%) cases was combined with omfolit, the clinical symptoms of which had prolonged course: starting at 2-3 weeks of age, lasted up to 2-3 months. In 4 (16.0%) cases, pneumonia was combined with catarrhal otitis, and in 2 (80%) patients it was manifested in isolation. The remaining 13 children were diagnosed with pseudofurunculosis in combination with catarrhal otitis in 5 (20.0%) cases, enterocolitis in 4 (16.0%), pyoderma – in 3 (12.04%), and in 1 (4.0%) the patient had femoral head osteomyelitis. Nosological unit and frequency of occurrence of infectious and inflammatory foci in the comparison group were the same as in patients with TM. However, the severity of symptoms LIVZ in the comparison group differed from that in the main group. If a severe form of livz in the main group (25 children) was observed in 18 (72.0%), moderate – in 5 (20.0%), and mild – in 2 (8%), then in the comparison group (18 patients) the severe course of the disease was in 5 (27.8%).

The individual analysis showed that among the studied parameters of cellular immunity, the shutdown of one of them below the lower limit of the norm occurs in all 25, and two or more – in 18 (72.0%) patients. The results of comparison of the mean arithmetic values of cellular immunity in a group with individual values in a particular patient make it necessary to study the individual parameters in statistical processing of clinical and immunological material along with the definition of  $M \pm m$ . In the study of the relationship between cellular immunity and clinical manifestations of LIVZ in children with TM found that more informative were the values of IRI ( $g = 0,685$ ), rbtI ( $g = +0,732$ ), SD3+ ( $g = +0,625$ ) and SD4+ cells ( $g = +0,580$ ). It should be emphasized that the observed immunological changes in patients with TM differed not only from the corresponding values in healthy infants, but in children with LIVZ in the absence of TM (comparison group).

*Conclusion.* More deep changes in parameters of cellular immunity take place in children with thymomegaly.

**Key words:** thymomegaly, infectious-inflammatory diseases, children.

*Рецензент – проф. Похилько В. І.*

*Стаття надійшла 22.03.2018 року*

DOI 10.29254/2077-4214-2018-1-2-143-258-263

УДК 612.017-616-056.3

**Мамедова Н. А.**

### РАЗВИТИЕ АУТОИММУННОГО ПРОЦЕССА И СТЕПЕНЬ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА FCGR1C ПРИ БОЛЕЗНИ ХАШИМОТО

Эгейский университет, Медицинский факультет (г. Измир, Турция)

[nauchnayastatya@yandex.ru](mailto:nauchnayastatya@yandex.ru)

**Связь публикации с плановыми научно-исследовательскими работами.** Данная работа является фрагментом выполняемой диссертации на соискание ученой степени доктора философии по медицине «Связь молекул семейства FCGR2C с развитием аутоиммунных процессов при тиреоидите Хашимото».

**Вступление.** Щитовидная железа является одним из органов, наиболее часто подверженных заболеваниям аутоиммунного генеза. Примерно за последние 50 лет было продемонстрировано присутствие аутоантител к клеткам щитовидной железы при некоторых ее патологических состояниях. При этом понятие аутоиммунные заболевания включает болезнь Хашимото, бессимптомный тиреоидит, послеродовой тиреоидит (postpartum), атрофический тиреоидит, болезнь Грейвса, офтальмопатия Грейвса и дерматопатия Грейвса. Перечисленные заболевания имеют много общих характерных черт. В то же время некоторые из них могут возникать одновременно, как, например, болезнь Грейвса при болезни Хашимото, офтальмопатия Грейвса у пациента с болезнью Грейвса. Встречается заболевание Хашимото в среднем у 5-13% всего

населения планеты и чаще у женщин, чем у представителей мужского пола, и может развиваться в любом возрастном периоде, но наиболее высокий уровень частоты встречаемости исследуемой патологии выявляется в старших возрастных группах, то есть в возрасте старше 50 лет. Сравнительно более высокие показатели по поражаемости при соответствующей наследственности женской половины населения можно объяснить естественным подавлением иммунной системы во время вынашивания плода [1,2,3,4].

Приём гормональных препаратов, более характерных для женщин, в частности, прием гормональных контрацептивов, и заместительной терапии, которую назначают при сбоях менструального цикла, аменорее, бесплодии также в свою очередь может спровоцировать развитие тиреоидита Хашимото. Необходимо отметить, что болезнь Хашимото является наиболее распространенным тиреоидитом. При этом, уровень распространенности данной патологии при первой степени кровного родства составил 18-33%. Относительный риск для развития заболевания для данного контингента населения составляет 47-22%. Эта цифра может быть и выше при