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
А.Я. ЕВТУШЕНКО

Учредитель:
НП «ИД Медицина и Просвещение»
Адрес:
г. Кемерово, 650066, 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:
ГБОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия» 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.

Отпечатано: 10.06.2015 г.
ООО «ТД «Азия-принт», 650004, г. Кемерово, ул. Сибирская, 35А.
Тираж: 1500 экз.

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Агаджанян В.В., Барбараш Л.С., Ивойлов В.М., Золоев 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), Брусина Е.Б. (Кемерово), Брюханов В.М. (Барнаул), Глушков А.Н. (Кемерово), Ельский В.Н. (Донецк, Украина), Ефремов А.В. (Новосибирск), Захаренков В.В. (Новокузнецк), Копылова И.Ф. (Кемерово), Новиков А.И. (Омск), Новицкий В.В. (Томск), Подолужный 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, 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 от 19 февраля 2010 года № 6/6 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

Журнал входит в Российский Индекс Научного Цитирования

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 ВИНИТИ РАН

ОГЛАВЛЕНИЕ:

ЮБИЛЕИ

ЗАХАРЕНКОВ ВАСИЛИЙ ВАСИЛЬЕВИЧ
(К 65-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ) 3

ОБЗОРЫ НАУЧНОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

Янченко Т.В., Громакина Е.В.
ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РЕТИНОБЛАСТОМЫ 4

Максимов С.А.
ЭФФЕКТ ЗДОРОВОГО РАБОЧЕГО
В ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ 10

Иноземцева А.А., Барбараш О.Л.
ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ГЕНЕТИЧЕСКИХ
ПОЛИМОРФИЗМОВ ЛИПИДНЫХ НАРУШЕНИЙ
ДЛЯ ОЦЕНКИ ТЯЖЕСТИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА 17

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Понасенко А.В., Хуторная М.В., Кутихин А.Г.,
Южалин А.Е., Хрячкова О.Н., Головкин А.С.
СВЯЗЬ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА TOLL-ПОДОБНОГО РЕЦЕПТОРА 2
С РИСКОМ РАЗВИТИЯ МИТРАЛЬНЫХ ПОРОКОВ СЕРДЦА 24

Бойко В.В., Авдосьев Ю.В., Грома В.Г.,
Лыхман В.Н., Шевченко А.Н., Мирошниченко Д.А.
ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ ВНУТРИПЕЧЕНОЧНОЙ ПОРТАЛЬНОЙ
ГИПЕРТЕНЗИЕЙ ОСЛОЖНЕННОЙ КРОВОТЕЧЕНИЕМ
ИЗ ФЛЕБЭКТАЗИЙ ПИЩЕВОДА И ЖЕЛУДКА
С ПРИМЕНЕНИЕМ МИНИИНВАЗИВНЫХ МЕТОДОВ 33

Фомина Н.В., Егорова М.В.,
Смакотина С.А., Лотц С.В.
ОЦЕНКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ НЕЙРОДИНАМИКИ,
ПАМЯТИ, ВНИМАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ
С ХРОНИЧЕСКИМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ
МОЛОДОГО И СРЕДНЕГО ВОЗРАСТА 39

Мотин Ю.Г., Бгатова Н.П., Лепилов А.В.,
Лампатов В.В., Жариков А.Ю., Мотина Н.В.
РАННИЕ МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ
И УЛЬТРАСТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ
ПОЧКИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ
ОКСАЛАТНОМ НЕФРОЛИТИАЗЕ 43

Рейс А.Б., Морозов С.В., Полуэктов В.Л., Долгих В.Т.
ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ
С ПОСТНЕКРОТИЧЕСКИМИ КИСТАМИ
ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ 48

Захаренков В.В., Олещенко А.М.,
Мартынова Н.А., Горохова Л.Г.
ГИГИЕНИЧЕСКОЕ РЕГЛАМЕНТИРОВАНИЕ
3-БРОМФЕНОЛА КАК ОСНОВА
ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО
РИСКА ЗДОРОВЬЮ РАБОТАЮЩИХ 53

ДИСКУССИЯ

Торгунаков А.П., Торгунаков С.А.
ВОЗМОЖНОСТИ
ХИРУРГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ
САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА 56

МЕДИЦИНСКАЯ БИБЛИОТЕКА

ИЗ НОВЫХ ПОСТУПЛЕНИЙ 61

ЗАХАРЕНКОВ ВАСИЛИЙ ВАСИЛЬЕВИЧ
(к 65-летию со дня рождения)

16 июня 2015 г. исполняется 65 лет Захаренкову Василию Васильевичу, директору Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний».

В настоящее время институт, который В.В. Захаренков возглавляет с 2002 г., занимает лидирующие позиции в Российской Федерации по наукометрическим показателям по специальностям «Общественное здоровье и здравоохранение» и «Медицина труда» (общее число публикаций сотрудников института за 5 последних лет, по данным научной электронной библиотеки, – более 1000, число цитирований – более 800). За последние 10 лет работа института отмечена 24 дипломами, 4 золотыми и 1 серебряной медалями, золотой медалью международного фонда «За высокое качество в деловой практике» (Женева). Институт включен в регистр участников Глобального Договора ООН по разделам: трудовые отношения и окружающая среда. Под руководством и при активном участии Захаренкова В.В. разработаны проекты комплексных целевых программ: «Здоровье и сохранение трудового потенциала населения СФО» на период до 2025 г. и «Улучшение демографической ситуации в СФО» на период до 2025 г. Подготовлены проекты законов и комплексных целевых программ: «Профилактика профессиональных заболеваний работников угольных предприятий Кузбасса», «Здоровье и сохранение трудового потенциала населения Кемеровской области на 2009-2015 гг.». В настоящее время успешно работают: целевая программа «Профилактика близорукости обучающихся Кемеровской области» и комплексные муниципальные программы «Улучшение демографической ситуации в городе Новокузнецке», «Образование и здоровье».

Захаренков В.В – доктор медицинских наук, профессор, академик РАЕН, РАЕ и международной академии естественных наук, отличник здравоохранения СССР, заслуженный врач РФ. Он является признанным в России специалистом в области общественного здоровья, организации здравоохранения, медицины труда и экологии человека. Научные исследования Захаренкова В.В., направленные на решение ряда проблем по сохранению и укреплению здоровья населения страны, внесли существенный вклад в развитие медицинской науки. Результаты его исследований отражены в 600 научных работах, среди которых 19 монографий, 7 патентов на изобретение и баз данных, около 30 методических рекомендаций. По данным РИНЦ, Василий Васильевич занимает ведущие позиции в РФ по наукометрическим показателям среди ученых, работающих в области общественного здоровья и здравоохранения и медицины труда. Захаренковым Василием Васильевичем создана научная школа по направлению «Общественное здоровье и здравоохранение», осуществляется руководство аспирантами, клиническими ординаторами, защищаются докторские и кандидатские диссертации.

Захаренков В.В. – человек с активной жизненной позицией. Он зрелый политик, трижды избирался депутатом Совета народных депутатов г. Новокузнецка; член Ученого совета и Президиума СО РАН по медицинским наукам. Его характеризуют профессионализм, высокий уровень ответственности, умение эффективно решать поставленные задачи.

Василий Васильевич – полный кавалер нагрудного знака «Горняцкая Слава». Награжден медалями «За служение Кузбассу», «65 лет Кемеровской области», «За особый вклад в развитие Кузбасса» I степени, Почетным Знаком «За заслуги перед городом Новокузнецком», медалью «70 лет Кемеровской области», почетными грамотами РАМН и СО РАМН, грамотами и благодарственными письмами Губернатора и Совета народных депутатов Кемеровской области и другими наградами.

Коллектив института, коллеги, ученики и друзья поздравляют Василия Васильевича Захаренкова с юбилеем и желают ему крепкого здоровья, счастья, благополучия и дальнейших успехов в его профессиональной деятельности.

Статья поступила в редакцию 13.01.2015 г.

Янченко Т.В., Громакина Е.В.
Кемеровская областная клиническая офтальмологическая больница,
Кемеровская государственная медицинская академия,
г. Кемерово

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РЕТИНОБЛАСТОМЫ

В статье представлен обзор основных вопросов эпидемиологии ретинобластомы, самой распространенной первичной внутриглазной злокачественной опухоли детского возраста. Отмечен удельный вес ретинобластомы в структуре всех злокачественных новообразований у детей. Данная опухоль имеет распространение по всему миру. В последние десятилетия отмечается рост детей с данной патологией. Показатель заболеваемости ретинобластомой в одних регионах мира меняется значительно, в других претерпевает незначительные изменения. Рассмотрена зависимость между полом, расовой принадлежностью пациентов и частотой возникновения ретинобластомы. Возрастные аспекты заболевания указывают на необходимость усиления особого внимания детям первого года жизни.

Ключевые слова: *эпидемиология; ретинобластома; злокачественные новообразования; показатели заболеваемости.*

Yanchenko T.V., Gromakina E.V.
Kemerovo Regional Clinical Ophthalmological Hospital,
Kemerovo State Medical Academy, Kemerovo, Russia

EPIDEMIOLOGICAL ASPECTS OF RETINOBLASTOMA

The article presents an overview of the main issues of retinoblastoma epidemiology, the most common primary intraocular malignant tumor in children. Retinoblastoma rate in the structure of all malignancies in children was noted. This tumor is widely spread throughout the world. There has been noted an increase of children number with this pathology during the last decades. The incidence rate of retinoblastoma in some regions of the world is changing dramatically, in other undergoes minor changes. The dependence between gender, race of a patient and frequency of retinoblastoma was examined. Age-related aspects of the disease indicate the critical necessity to focus on first year babies.

Key words: *epidemiology; retinoblastoma; cancer; incidence rates.*

Злокачественные новообразования (ЗНО) у детей считаются редким заболеванием. Общая заболеваемость детей ЗНО по данным канцер-регистров США, Канады, Германии, Финляндии, Австралии составила в 2000-х гг. от 15,5 до 17,0 случаев на 100 тыс. детского населения в возрасте от 0 до 14 лет. В странах СНГ данный показатель в период 2008-2012 гг. составил от 4,0 до 14,9 на 100 тыс. детей, в России – 12,6 на 100 тыс. детей в возрасте от 0 до 14 лет. За период с 1988 по 2012 гг. в России в возрастной группе от 0 до 14 лет заболеваемость возросла на 40 % (с 8,8 в 1989 г. до 12,3 на 100 тыс. детского населения в 2012 г.). Наибольшие изменения произошли в младшей возрастной группе от 0 до 4 лет. В 1980-х годах показатель заболеваемости ЗНО в данной группе составил в среднем 10,4 на 100 тыс. населения детского возраста, а в 2008-2012 гг. – 15,9 [1, 5]. Наибольший годовой прирост показателя заболеваемости ЗН детей в Европе (по данным ASSIR – Automated Childhood Cancer Information System) отмечен у детей первого года жизни – 2,1 %. В структуре заболеваемости ЗНО у данных детей отмечается существенное лидирование солидных опухолей, 70 % которых представлены экстракраниальной локализацией [7]. Показатель заболеваемости населения России ЗНО глаз и его придаточного аппарата в 2012 г. составил 0,50 на 100 тыс. населения, при этом детская заболеваемость ЗНО глаз и его придатков в 2012-2013 гг. составила 0,38 на 100 тыс. детского населения от 0 до 14 лет [6, 8]. Данный показатель в Сибирском Федеральном округе в среднем составляет 0,52 на 100 тыс. населения.

Ретинобластома (РБ) самая распространенная первичная злокачественная опухоль сетчатки нейроэктодермального происхождения среди детей всех возрастных групп. Относится к группе солидных опухолей. По обобщённым данным отечественных и зарубежных авторов, её удельный вес в структуре всех ЗН у детей составляет от 0,7 % до 4,5 % [36, 45]. РБ имеет распространение по всему миру. Показатель заболеваемости РБ на различных континентах варьирует (табл. 1). В Болгарии – 3,4 на 1 млн. детей в возрасте от 0 до 4 лет [20], в Мали – до 42,5 [41]. Данный показатель представлен в большом диапазоне в Азии, Африке, в Центральной и Южной Америке. В Европе и в Австралии он имеет меньшую изменчивость. Максимальный уровень заболеваемости приходится на первый год жизни и составляет от 44,2 до 67,9 на 1 млн. новорожденных детей в Европе [35].

По эпидемиологическим данным нескольких исследований, в настоящее время РБ выявляется с частотой приблизительно 1 случай на 16000-18000 новорождённых. В последние десятилетия отмечается рост детей с данной патологией (табл. 2). В первой половине прошлого столетия РБ в странах Европы диагностировали у 1 ребёнка на 27000-34000 живых новорожденных, в начале двадцать первого века – у 1 ребёнка на 12000-15000 [11].

Корреспонденцию адресовать:
ЯНЧЕНКО Татьяна Валентиновна,
650023, г. Кемерово, пр. Октябрьский, д. 52, кв. 202.
Тел.: +7-909-521-66-92.
E-mail: tanyavrach65@ yandex.ru

Таблица 1
Показатели заболеваемости РБ на различных континентах мира в различных возрастных группах (литературные данные)
Table 1
The incidence of retinoblastoma in various continents of the world in different age groups (literature data)

Возрастная группа	На 1 млн. детей		На 100 тыс. новорожденных
	Дети от 0 до 14 лет	Дети от 0 до 4 лет	
Азия		6,3-19,6 (Parkin D., 1998)	
Индия	5,0 (Bhurgri Y., 2004)		
Пакистан	1,6 (Bhurgri Y., 2004)		5,3-4,0 (Bhurgri Y., 2004)
Ю.Корея		11,2 (Rark S.,2014)	5,3-5,9 (Rark S., 2014)
Кувейт	1,3-1,6 (Bhurgri Y.,2004)		
Африка		10,6-42,5(Parkin D.,1998)	
Мали		42,5 (Parkin D.,1998)	
Зимбабве	10,5 (Bhurgri Y.,2004)		
Уганда	11,1 (Bhurgri Y.,2004)		
Египет	0,7 (Bhurgri Y.,2004)		
Австралия	4,2 (Parkin D.,1998)	10,3 (Parkin D., 1998	
Европа	4,1 (ASSIR)	6,0-12,9 (Parkin D., 1998)	4,42-6,79 (McCarthy A., 2009)
Болгария		3,4 (Bunin G., 2007)	
Великобритания	3,5 (McCarthy A.,2009)		6,7 (1989-2004)-11,5 (1997-2001) (McCarthy A., 2009)
Дания			5,5 (Winther Y., 1988)
Швеция		11,8 (Wilson, 2012)	
Швейцария	8,0 (Michel G.,2008)	4,4 (Michel G., 2008)	3,79 (Michel G., 2008)
Финляндия		11,2 (Wilson, 2012)	
США	3,6 (SEER)	10,9-11,8 (1975-2004) (Broaddus E., 2009)	22,1 (1976-1984)-31,5 (1986-1994) (Gurney J., 1995)
Центральная и Южная Америка		6,3-21,8 (ParkinD., 1998)	
Мексика		21,8 (Parkin D., 1998)	
Уругвай		7,0 (Parkin D., 1998)	
Колумбия		17,1 (ParkinD., 1998)	
Эквадор		16,6 (Parkin D., 1998)	
Коста Рика		15,7 (Parkin D., 1998)	
Перу		15,8 (Parkin D., 1998)	
Бразилия	15,4 (Bonanomi M., 2009)	6,3 (Parkin D., 1998)	

Показатель заболеваемости РБ в одних регионах мира меняется значительно, в других претерпевает незначительные изменения. Данные Национального института рака США – SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) свидетельствуют о том, что за период с 1973 по 1994 гг. наибольший прирост показателя заболеваемости отмечался у пациентов с РБ. За период 1976-1984 гг. данный показатель в США составил 22,1 на 1 млн. новорожденных, а за период 1986-1994 гг. – уже 31,5 (рост на 43 %) [7]. За период с 1978 по 1997 гг. общая заболеваемость РБ в Европе увеличивалась на 1 % в год [35]. В Великобритании отмечается рост заболеваемости РБ детей первого года жизни, как с односторонним процессом с 5,8 (период исследования 1963-1982 гг.) до 9,5 на 1 млн. детей (период 1983-2002 гг.), на 2,5 % ежегодно, так и с двусторонним процессом с 11,4 до 14,0 на 1 млн. детей, на 0,5 % ежегодно [34]. В Нидерландах показатель заболеваемости РБ держится стабильно с 1944 года [37]. Высокие темпы роста заболеваемости РБ были зарегистрированы в африканских странах: в Танзании, Гане, Кении, Малави, Замбии, Конго и Нигерии.

В мире ежегодно выявляются от 5000 до 8000 детей с РБ [45]. В масштабах США выявляются около 250-300 новорожденных в год. В Швеции, в Финляндии, по данным опубликованным в 2000 г., регистрируются от 6 до 13 новых случаев РБ ежегодно. В Великобритании – около 40, в Канаде – 23, в Нидерландах – 12-15, в Мексике – до 9 случаев в год,

Сведения об авторах:
ЯНЧЕНКО Татьяна Валентиновна, врач-офтальмолог высшей категории, ГБУЗ КО «КОКОБ», г. Кемерово, Россия. E-mail: tanyavrach65@yandex.ru
ГРОМАКИНА Елена Владимировна, доктор мед. наук, зав. кафедрой офтальмологии, ГБОУ ВПО КемГМА Минздрава России, г. Кемерово, Россия.

Таблица 2
Частота случаев РБ в расчёте на новорожденных детей в Европе в различные временные периоды (литературные данные)
Table 2
The incidence of retinoblastoma in the calculation of the newborn babies in Europe in different time periods (literature data)

Страна	Авторы	Годы исследования	Показатель
Англия	Sorsby, Griffith	1910-1943	1 : 32793
Голландия	Hemmens	1920-1929	1 : 34000
	Hemmens	1952-1955	1 : 14000
	Sch-Kimmijser	1950-1959	1 : 15230
Дания	Winther et al.	1943-1958	1 : 22000
	Winther et al.	1943-1984	1 : 18000
	Winther et al.	1960-1980	1 : 16000
Нидерланды	Moll et al.	1944-1999	1 : 17000
Великобритания	Sanders et al.	1969-1980	1 : 23000
	McCarthy et al.	1963-2002	1 : 20000
	McCarthy et al.	2000-2009	1 : 15000
Германия	Bohringer	1925-1954	1 : 23800
	Bech, Hensen	1938-1956	1 : 27068
Ирландия	Stevenson et al.	1938-1956	1 : 28808
	Barry, Mullaney	1955-1970	1 : 26595
Норвегия	Mork	1953-1960	1 : 17000

более 1100 новых случаев РБ диагностируются в Китае [19, 33, 46]. В России регистрируются до 100 случаев в год. Прогнозируемое количество пациентов с РБ в Азиатско-Тихоокеанском регионе, на который приходится 90 % всех случаев заболевания, к 2023 году: Индия – 1435, Китай – 911, Индонезия – 265, Пакистан – 261, Бангладеш – 172, на Филиппинах – 152, Иран – 74 , Вьетнам – 72, Япония – 58 случаев в год [44].

Удельный вес РБ в структуре солидных новообразований у детей в России составляет 7,5 %. Среди онкологических заболеваний детского возраста на неё приходится 2,3-4,5 %, что составляет не более 11 % от всех новообразований у детей первого года жизни. Среди внутриглазных опухолей у детей удельный вес РБ достигает 85-90 % [8, 10]. По данным анализа офтальмоонкологической заболеваемости в регионе Урала и Западной Сибири за периоды 1986-1990 гг. и 1996-2000 гг. отмечается увеличение уровня заболеваемости опухолями органа зрения среди детей и подростков с 1 случая на 195 тыс. детей до 1 случая на 158 тыс. детей. Показатели заболеваемости РБ в данных регионах страны находятся на высоком уровне – 1 случай на 9000-11000 новорожденных детей, и имеют тенденцию к увеличению. Наибольшее количество детей было из Оренбургской и Челябинской областей [12].

Исследования, проведенные в нашей стране и в странах СНГ, указывают на увеличение показателя заболеваемости РБ. Данный показатель в Республике Беларусь [13] составляет 0,41 на 100 тыс. детского населения. За период 1989-1994 гг. показатель составил 0,33, за период 1995-2000 гг. – 0,35, а за период 2001-2006 гг. претерпел значительные изменения и составил 0,60 на 100 тыс. детского населения. На Украине [4] показатель заболеваемости в 1992-1996 гг. составил 1,5 на 1 млн. детей, а в 2005-2006 гг. – уже 6,8. Средний показатель заболеваемости РБ среди детского населения Азербайджана [2] за период 2000-2005 гг. 0,51 на 1 млн. детей, а в структуре заболеваемости ЗН данная патология составляет 1,46 %. Показатель заболеваемости РБ в Узбекистане [9] с 1978 по 1999 гг. вырос в 4,2 раза. Самый высокий суммарный коэффициент на 100 тыс. детей пришёлся на возрастную группу 0-4 лет и составил 6,1 для мальчиков и 5,9 для девочек. По данным Национального центра онкологии Республики Кыргызстан [3] РБ составила 4,3 % от всех детей со ЗН, заболеваемость в период 1994-2008 гг. составила 0,4 на 100000 детского населения. За период с 1970 по 1997 гг. в Таджикистане частота РБ увеличилась в 1,19 раз. В 1970 году заболеваемость составила 0,24 на 100 тыс. детей в возрасте до 14 лет, а в 1997 году – 0,34 на 100 тыс. детей.

Большинство исследований в разных частях мира не выявили никакого соответствия заболеваемости РБ с полом ребёнка. В США, Нигерии, по данным различных авторов [22, 31], заболеваемость РБ имеет небольшое преобладание среди девочек. В Мексике, Китае, большинстве стран Южной Африки исследования показали незначительное преобладание мальчиков [18, 30]. В Великобритании, Пакистане в целом не выявлена разница в распределении РБ для всех возрастов [34, 38]. В Российской Федерации, по данным отдела офтальмоонкологии и радиологии МНИИ им. Гельмгольца, среди пациентов с РБ не было выявлено достоверных различий по полу [12]. Зависимости между расовой принадлежностью пациента и частотой возникновения РБ также не выявлено [30, 40].

Из существующих клинических форм РБ – билатеральной и монолатеральной, первая встречается в 30-40 % случаев. Данная форма всегда наследственная (герминативная клеточная мутация гена RB1). Вторая форма встречается в 60-70 % случаев [11, 12, 14]. Практически 90 % случаев данной формы заболевания не являются наследственными. Однако, около 10 % наследственных форм РБ являются односторонними, поэтому и при одностороннем характере поражения РБ способна передаваться в следующих поколениях [14, 43]. РБ наследуется аутосомно-доминантно, почти с полной пенетрантностью 85-95 %

Information about authors:
YANCHENKO Tatiana Valentinovna, ophthalmologist of the highest category, Kemerovo Regional Clinical Ophthalmological Hospital, Kemerovo, Russia. E-mail: tanyavrach65@ yandex.ru
GROMAKINA Elena Vladimirovna, doctor of medical sciences, head of ophthalmology department, Kemerovo State Medical Academy, Kemerovo, Russia.

[27]. Существенное преобладание монолатеральной формы заболевания отмечено в развивающихся странах – до 91 % [16, 17].

Примерно в 90-95% случаев РБ диагностируется в возрасте до 5 лет. Среди пациентов РФ в течение первых двух лет жизни РБ выявлена в 66,4 % случаев, у 77 % пациентов заболевание было диагностировано в возрасте до 3-х лет; у 92,5 % – старше 5 лет [11]. Двусторонние случаи практически не выявляются в возрасте после 3-х лет. По данным различных исследований, средний возраст пациентов на момент постановки диагноза имеет различные значения, как в целом, так и для монолатеральной и билатеральной форм в отдельности. Диагностика заболевания происходит в более раннем возрасте в Австралии – 21 мес. для односторонних форм и 5 мес. для двусторонних [18], в Японии – 20,7 и 7,5 месяцев [24], в США – 23 мес. и 13 мес., соответственно [21]. Средний возраст на момент постановки диагноза РБ в странах Азии колеблется от 24 до 32 мес. (29-32 мес. для односторонних форм и 14-28 мес. для двусторонних) [16, 22, 24, 25, 38], в странах Африки для всех форм от 24 до 58 мес. Более старший возраст пациентов в африканских странах связан с очень поздним выявлением заболевания [15, 22, 39, 42]. По данным МНИИ ГБ им. Гельмгольтца, в России средний возраст на момент постановки диагноза составил для монолатеральной формы РБ 28,5 мес., для билатеральной – 14,2 мес. [12].

В 1930-е годы прошлого столетия в развитых странах выживаемость пациентов с РБ составляла всего лишь 30 %, а уже в 1990-е годы – около 90 %. В настоящее время данное заболевание относится к высоко курабельным, с излечением более 90 % в развитых странах [29]. В США пятилетняя выживаемость пациентов с РБ (2003-2009 гг.) составляет 99 % (99,8 % для монолатеральной формы, 97,6 % для билатеральной формы) [45]. В РФ [12] пятилетняя выживаемость данных пациентов составляет 98,6 % и 94,5 % при односторонней и двусторонней формах, соответственно. К сожалению, в развивающихся странах с ограниченными медицинскими ресурсами данный показатель значительно ниже. Выживаемость в странах Латинской Америки составляет 80-89 %, в Иране и Сингапуре – 83 %, в Турции – 82,2 %, в Тайване – 80,9 %, в Китае – 81 %, в Узбекистане – 66,6 %, в Индии– 48 %, от 20 до 46 % в Африке. В Конго смертность пациентов с РБ за период 1985-2005 гг. составила 92,5 % [24, 31, 32]. В развивающихся странах большинство детей с РБ умирают в результате поздней диагностики, отсутствия возможностей выполнения лечения в полном объёме, отказа родителей пациентов от лечения, поисков лечения у народных целителей, что приводит к экстраокулярному распространению опухоли и метастазированию [23, 26]. Возможно, что погибших от РБ детей во всем мире больше, чем выживших. Если бы выживаемость во всем мире приблизилась к показателям развитых стран, таких как Европа, США и Япония, количество смертей от РБ могло бы значительно уменьшиться.

Показатель заболеваемости РБ во всем мире зависит от более высоких показателей в странах Африки и гораздо более низких в Европе. Сравнивать данные по частоте ЗН у детей в различных странах и разных расовых группах трудно, так как уровень развития учёта и регистрации их в разных странах различен. Поэтому, анализируя разноречивые данные исследований, можно предположить, что в хорошо развитых странах с четко налаженной системой канцер-регистров, регистрация всех случаев РБ является более достоверной и, несмотря на высокий уровень заболеваемости ЗН в развивающихся странах, регистрация их менее достоверна. Более ранняя диагностика РБ в развитых странах связана, в первую очередь, с лучшей доступностью медицинской помощи, с большей осведомленностью о риске заболевания в случае положительного семейного анамнеза, возможностью выявления случаев РБ при дородовом скрининге. Низкий уровень образования, более низкие социально-экономические условия, несостоятельность системы здравоохранения приводят к задержке диагностики и необходимого лечения. Кроме этого, требуется оказание многопрофильной медицинской помощи пациентам с РБ. Эпидемиологические исследования подчеркивают важность раннего выявления РБ и своевременного направления пациентов на обследование и лечение в специализированные центры.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Aksel EM, Gorbacheva IA. The incidence of malignant neoplasms in children, and mortality from Russia and CIS countries. *Journal of N.N. Blokhin Russian cancer research center RAMS.* 2007; 18(2) (suppl.1): 136-154. Russian (Аксель Е.М., Горбачева И.А. Заболеваемость детей злокачественными новообразованиями и смертность от них в России и странах СНГ //Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2007. Т. 18, № 2 (прил.1). С. 136-154)
2. Amiraslanov AT, Ismayilova FA, Eaziyev AY. The spread features of malignant tumors among child population in Azerbaijan. *Oncology.* 2010; 12(2): 129-132. Russian (Амирасланов А.Т., Исмайлова Ф.А., Казиев А.Ю. Особенности распространения злокачественных новообразований среди детского населения Азербайджана //Онкология. 2010. Т. 12, № 2. С. 129-132)
3. Begimkulova AS. Analysing morbidity and results of treatment of retinoblastoma. *Pacific Medical Journal.* 2011; 3: 39-41. Russian (Бегимкулова А.С. Анализ заболеваемости и результаты лечения ретинобластомы //Тихоокеанский медицинский журнал. 2011. 3. С. 39-40)
4. Bobrova NF. Clinical diagnostic features of retinoblastoma in Ukraine. In: Materials of the scientific and practical conference «Actual problems of ophthalmology». Ufa, 2009. p. 778-783. Russian (Боброва Н.Ф. Клини-

ко-диагностические особенности ретинобластомы в Украине. Материалы научно-практической конференции: Актуальные проблемы офтальмологии. Уфа, 2009. С. 778-783.)

5. Durnov LA. Malignant tumors in infants Academy of Medical Sciences of the USSR. Moscow: Medicine, 1984. 256 p. Russian (Дурнов Л.А. Злокачественные опухоли у детей раннего возраста АМН СССР. М.: Медицина, 1984. 256 с.)
6. Kachanov DYu, Kruchko NV, Abdullaev RT et al. Cancer epidemiology in infants in Moscow region (population-based study). *Oncohematology*. 2010; 2: 55-62. Russian (Качанов Д.Ю., Крючко Н.В., Абдуллаев Р.Т. и др. Медико-частотные характеристики злокачественных новообразований у детей первого года жизни в Московской области (популяционное исследование) //Онкогематология. 2010. 2. С. 55-62.)
7. Kachanov DYu, Tamazyan GV, Kryuchko NV, Dobrynina YuV. Cancer in infants (review of literature). *Pediatric Haematology /Oncology and Immunopathology*. 2010; 9(1): 14-21. Russian (Качанов Д.Ю., Тамазян Г.В., Крючко Н.В., Добрынина Ю.В. Злокачественные новообразования у детей первого года жизни (обзор литературы) //Вопросы гематологии, онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2010. Т. 9, № 1. С. 14-21.)
8. Men TCh, Polyakov VG, Aliev MD. Epidemiology of childhood cancer in Russia. *Oncopediatria*. 2014; (1): 7-12. Russian (Мень Т.Х., Поляков В.Г., Алиев М.Д. Эпидемиология злокачественных новообразований у детей в России //Онкопедиатрия. 2014. № 1. С. 7-12.)
9. Mouratova TT. Trilateral retinoblastoma: options, the role of the pineal gland, clinical signs, mortality and survival rates, the need for follow-up. In: Materials of the scientific and practical conference «Tumors and tumor-like diseases of the vision». M., 2010, p. 54-60. Russian (Муратова Т.Т. Трилатеральная ретинобластома: варианты, роль шишковидной железы, клинические симптомы, смертность и выживаемость, необходимость динамического наблюдения. Материалы научно-практической конференции /Опухоли и опухолеподобные заболевания органа зрения. М., 2010. С. 54-60.)
10. Hereditary diseases of the retina and optic nerve: editor A.M.Shamshinova. M., Medicina, 2001. 528 c. Russian (Наследственные и врождённые заболевания сетчатки и зрительного нерва: рук-во для врачей под ред. А.М. Шамшиновой. – М., Медицина, 2001. – 528 с.)
11. Manual of Clinical Ophthalmology. Ed.: Brovkina AF, Astakhov YS. M., LLC «Publisher» Medical News Agency», 2014. 960 p. Russian (Руководство по клинической офтальмологии. Под редакцией: Бровкина А.Ф., Астахов Ю.С. – М., ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2014. 960 с.)
12. Saakjan SV. Retinoblastoma (clinical features, diagnosis, treatment). M.: Medicine, 2005. 200 p. Russian (Саакян С.В. Ретинобластома (клиника, диагностика, лечение). М.: ОАО «Изд-во «Медицина», 2005. 200 с.)
13. Savva NN, Zborovskaya AA, Aleinikova OV. Childhood malignancies in Belarus: Incidence, survival, mortality and palliative care. Minsk, RSML, 2008. 236 pp. Belarusian (Савва Н.Н., Зборовская А.А., Алейникова О.В. Злокачественные новообразования у детей Республики Беларусь: заболеваемость, выживаемость, смертность и паллиативная помощь. Минск: ГУ РНМБ, 2008. 236 с.)
14. Ushakova TL. Etiology, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis of retinoblastoma. Problems of organ-preserving treatment. *Pediatric oncology*. 2003; (1): 40-46. Russian (Ушакова Т.Л. Этиология, патогенез, клиника, диагностика ретинобластомы //Проблемы органосохраняющего лечения. Детская онкология. 2003. № 1. С. 40-46.)
15. Ali AAE, Elsheikh SMA, Elhaj A et al. Clinical Presentation and Outcome of Retinoblastoma among Children Treated at the National Cancer Institute (NCI) in Gezira, Sudan: A single institution experience. *Ophthalmic Genetics*. 2011; 32(2): 122-125.
16. Bai S, Ren R, Shi J et al. Retinoblastoma in the Beijing Tongren Hospital from 1957 to 2006: clinic pathological findings. *Br. J. Ophthalmol*. 2011; 95(8): 1072-1076.
17. Badhu B, Sah SP, Thakur SKD et al. Badri Badhu. Clinical presentation of retinoblastoma in Eastern. *Clin. Exper. Ophthalmol*. 2005; 33(4): 386-389.
18. Berman EL, Donaldson CE, Giblin M et al. Outcomes in retinoblastoma, 1974-2005: The Children's Hospital, Westmead. *Clin. and Exp. Ophthalmol*. 2007; 35(1): 5-12.
19. Bonanomi MT BC, Almeida MTA, Cristofani LM. Retinoblastoma: a three-year-study at a Brazilian medical school hospital. *Clinics*. 2009; 64(5): 427-434.
20. Bunin GR, Orjuela M. Geographic and environmental factors. Clinical ophthalmic oncology. Philadelphia: Saunders-Elsevier, 2007. p. 410-416.
21. Butros LJ, Abramson DH, Dunkel IJ. Delayed Diagnosis of Retinoblastoma: Analysis of Degree, Cause, and Potential Consequences. *Pediatrics*. 2002; 109(3): 45.
22. Chantada G, Fandino A, Manzitti J et al. Late diagnosis of retinoblastoma in a developing country. *Arch. Dis. Child*. 1999; (80): 171-174.
23. Canturk S, Qaddoumi I, Khetan V et al.Survival of retinoblastoma in less-developed countries impact of socioeconomic and health–related indicators. *Br. J. Ophthalmol*. 2010; 94: 1432-1436.
24. Chia–Yau Chang, Tzeon-Jye Chiou, Betau Hwang et al. Retinoblastoma in Taiwan: Survival Rate and Prognostic Factors. *Jpn. J. Ophthalmol*. 2006; 50: 242-249.
25. Chung SE, Sa HS, Koo HH et al. Clinical manifestations and treatment of retinoblastoma in Korea. *Br. J. Ophthalmol*. 2008; (92): 1180-1184.

26. Dimaras H, Dimba EA, Gallie BL. Challenging the global retinoblastoma survival disparity through a collaborative research effort. *Br. J. Ophthalmol.* 2010; 94(11): 1415-1416.
27. Draper G, Sanders B, Brownhill P, Hawkins M. Patterns of risk of hereditary retinoblastoma and applications to genetic counselling. *Br. J. Cancer.* 1992; 66: 211-219.
28. Freedman J, Goldberg L. Incidence of retinoblastoma in Bantu South Africa. *Br. J. Ophthalmol.* 1976; 60: 655-656.
29. Hurwitz RL, Shields CL, Shields JA et al. Retinoblastoma. Principles and practice of pediatric oncology. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins, 2006. p. 865-886.
30. Krishna SM, Yu G-P, Finder PT. The effect of race on the incidence of retinoblastoma. *J. pediatric ophthalm. strabismus.* 2009; 46(5): 288-293.
31. Lea–Leal C, Flores-Rojo M, Medina-Samson A et al. A multicentre report from the Mexican retinoblastoma group. *Br. J. Ophthalmol.* 2004; 88: 1074-1077.
32. Lukusa AK, Aloni MN, Kadima-Tshimanga B et al. Retinoblastoma in the Democratic Republic of Congo: 20-Year Review from a Tertiary Hospital in Kinshasa. *J. Cancer Epidemioly.* Volume 2012 (2012), Article ID 920468, 5 pages. Available at: http://dx.doi.org/10.1155/2012/920468
33. Luo G, Deng YP. Retinoblastoma: concerning its initiation and treatment. *Int. J Ofhthalmol.* 2013; 6(3): 397-401.
34. MacCarthy A, Birch JM, Draper GJ et al. Retinoblastoma in Great Britain 1963-2002. *Br. J. Ophthalmol.* 2009; 93: 33-37.
35. MacCarthy A, Draper G, Steliarova-Foucher E, Kingston J. Retinoblastoma incidence and survival in European children (1978-1997) report from the Automated childhood cancer information system project. *Eur. J. cancer.* 2006; 10: 2092-2102.
36. Mehta M, Sethi S, Pushker N et al. Retinoblastoma. *Singapore Med. J.* 2012; 53(2): 128-135.
37. Moll AC, Kuik DJ, Bouter LM et al. Incidence and survival of retinoblastoma in the Netherlands: a register based study 1862-1995. *Br. J. Ophthalmology.* 1997; 81: 559-562.
38. Muhammad Arif, Zafar Iqbal, Zia-ul-Islam. Retinoblastoma in NWFP, Pakistan. *J. Ayub. Med. Coll. Abbottabad.* 2009; 21(4): 60-62.
39. Naseripour M, Nazari H, Bakhtiari P et al. Retinoblastoma in Iran: outcomes in terms of patients' survival and globe survival. *Br. J. Ophthalmology.* 2009; 93: 28-32.
40. Ochicha O, Gwarzo AK, Gwarzo D. Pediatric malignancies in Kano, Northern Nigeria. *World J. Pediatrics.* 2012; 8(3): 235-239.
41. Parkin DM, Kramarova E, Drapper GJ et al. International incidence of childhood cancer. *IARC Sci Publ.* 1998; (2): 1-391.
42. Shanmugan MP, Biswas J, Gopal L et al. The clinical spectrum and treatment outcome of retinoblastoma in Indian children. *J. Pediatr. Ophthalmol. Strabismus.* 2005; 42: 75-81.
43. Shields CL, Shields JA. Diagnosis and management of retinoblastoma. *Cancer Control.* 2004; 11(5): 317-327.
44. Usmanov R, Rustam H, Kivela T. Predicted Trends in the Incidence of Retinoblastoma in the Asia-Pacific Region. *Asia-Pacific J. Ophthalmology.* 2014; 3(3): 151-157.
45. Ward E, DeSantis C, Robbins A et al. Childhood and Adolescent Cancer Statistics. *CA Cancer J. Clin.* 2014; 64: 83-103.
46. Wilson MW, Steinle JJ, Johnson DA. Ocular Pathology: Essential for defining and refining the treatment of Retinoblastoma. *Int. J. Ophthalmic. Pathology.* 2012, 1:1, http://dx.doi.org/10.4172/2324-8599.1000e103.

Статья поступила в редакцию 20.02.2015 г.

Максимов С.А.
Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово

ЭФФЕКТ ЗДОРОВОГО РАБОЧЕГО В ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

Обзорная статья посвящена рассмотрению понятия эффекта здорового рабочего, его проявлениям в различных профессиональных группах, а также предлагаемым путям его устранения в эпидемиологических исследованиях. Несмотря на множество нерешенных вопросов, игнорирование данного феномена приводит к некорректности получаемых результатов при оценке причинно-следственных связей между профессиональным воздействием и состоянием здоровья работающих. Обзор рассматривает преимущественно результаты зарубежных исследований и имеет цель привлечения внимания российских авторов к проблеме эффекта здорового рабочего и активному использованию методологических подходов его контроля в эпидемиологических исследованиях в области медицины труда.

Ключевые слова: *эффект здорового рабочего; профессиональный отбор; эпидемиологические исследования.*

Maksimov S.A.
Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo

HEALTHY WORKER EFFECT IN EPIDEMIOLOGICAL RESEARCHES

The review is devoted to consideration of concept of healthy worker effect, his manifestations in various occupational groups, and also to offered ways of his elimination in epidemiological researches. Despite a set of unresolved questions, ignoring of this phenomenon leads to an incorrectness of received results at an assessment of relationships between occupational influence and health of the working. The review considers mainly results of foreign researches and has the purpose of drawing attention of the Russian authors to a problem of healthy worker effect and active use of methodological approaches of its control in epidemiological researches in the field of occupational medicine.

Key words: *healthy work effect; occupational selection; epidemiological researches.*

Довольно часто эпидемиологические исследования состояния здоровья работающего населения свидетельствуют не о росте заболеваемости или смертности под воздействием профессионального фактора риска, а, наоборот, о снижении [45, 46]. Еще в 1885 году W. Ogle, при анализе статистических данных о смертности, отметил ее нелогичное снижение в профессиях, характеризующихся неблагоприятными условиями труда, по сравнению с профессиями более легкого характера или среди безработных. С 1970-х годов McMichael A.J. в научный обиход ввел понятие «эффекта здорового рабочего» (ЭЗР) [31], рассматриваемого как выраженный процесс профессионального отбора, связанного с зависимостью профессиональной трудоспособности индивида от его состояния здоровья и активности. В настоящее время ЭЗР рассматривается как организованный и/или неорганизованный профессиональный отбор более здоровых работающих в неблагоприятных условиях труда, что сопровождается улучшением показателей состояния здоровья, по сравнению с более благоприятными условиями труда или с населением в целом. В итоге реальное увеличение заболеваемости/смертности в результате воздействия профессиональных факторов может быть полностью или частично «замаскировано» [18, 36].

Корреспонденцию адресовать:
МАКСИМОВ Сергей Алексеевич,
650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6.
Тел.: 8 (3842) 64-42-40.
E-mail: m1979sa@yandex.ru

Ряд зарубежных исследователей характеризуют ЭЗР как «неудачный термин», «плохо определенное явление», «популярный, но концептуально неопределенный термин» [12, 22]. Проводилось значительное количество исследований, посвященных различным аспектам ЭЗР: определение источников и компонентов ЭЗР, его наличия в различных профессиональных группах и по различным показателям состояния здоровья работающих, изучение возможностей снижения или даже устранения ЭЗР при анализе причинно-следственных связей между профессиональным воздействием и состоянием здоровья (табл. 1). Несмотря на это, ЭЗР остается одной из серьезных методологических трудностей в исследовании профессиональных рисков и состояния здоровья работающего населения [35, 36].

В 1970-80 гг. отечественные эпидемиологические исследования в области медицины труда рассматривали ЭЗР в качестве профессионального отбора как один из возможных модифицирующих факторов [1, 8], в то же время, углубленного анализа данного явления не проводилось, не говоря уже о концептуальных исследованиях феномена ЭЗР. Российские исследования, за редким исключением [2, 5, 28], даже не рассматривают вероятности наличия ЭЗР, что на фоне результатов зарубежных авторов свидетельствует о возможных методологических ошибках при обосновании причинно-следственных связей между профессиональным воздействием и состоянием здоровья работающего населения.

Высокая актуальность ошибок связана с тем, что в эпидемиологических исследованиях при установ-

Таблица 1
Зарубежные исследования эффекта здорового рабочего в профессиональных группах
Table 1
Foreign researches of the healthy work effect in occupation

Страна, источник	Год	Показатель состояния здоровья по которому обнаружен ЭЗР	Группа воздействия	Группа сравнения
Великобритания [34]	1967	Заболеваемость ИБС	Кондукторы автобусов	Водители автобусов
Великобритания [18]	1976	Смертность общая, от рака легкого, респираторных заболеваний, БСК	Работники производства поливинилхлорида	Общая популяция
Финляндия [48]	1980	Общая смертность	Работающее население	Не работающее население
США [49]	1983	Смертность общая, от рака мочевого пузыря, печени, пищевода	Постоянные работники нефтеперерабатывающего производства	Почасовые работники нефтеперерабатывающего производства
США [43]	1985	Общая заболеваемость	Работающее население	Не работающее население
Канада [26]	1985	Респираторные симптомы	Работники элеваторов	Служащие
США [32]	1987	Смертность общая и по различным классам заболеваний	Работники резинотехнического, нефтеперерабатывающего производства, пожарные, ветераны-военнослужащие	Общая популяция
Япония [21]	1989	Смертность общая, от рака	Работники сталелитейных и химических компаний	Общая популяция
США [16, 40]	1997	Бронхиальная астма	Автослесари	Общая популяция
7 стран [19]	1999	Общая смертность	Работники производства синтетического стекловолокна	Общая популяция
Канада [30]	2001	Заболеваемость и смертность от сахарного диабета и ИМ	Пожарные	Общая популяция
Мета-анализ [38]	2002	Хронический бронхит	Работающее население	Не работающее население
Дания [44]	2002	Боль в области спины	Работники тяжелого физического труда	Работники легкого физического труда
США [10]	2006	Продолжительность жизни	Профессиональные футболисты и бейсболисты	Общая популяция
Великобритания [46]	2008	Смертность от неонкологических заболеваний	Работники ядерной промышленности	Общая популяция
Франция [20, 29]	2008, 2012	Бронхиальная астма	Работники с высоким профессиональным риском развития БА	Работники с низким профессиональным риском развития БА
США [45]	2011	Смертность от ИБС, хронического бронхита, рака	Работники химической промышленности	Общая популяция
Дания [47]	2011	Общая смертность	Электрики	Общая популяция, строители
Япония [33]	2012	Общее состояние здоровья по результатам анкетирования	Работающие женщины	Не работающие женщины

лении причинно-следственной связи между профессиональным воздействием и состоянием здоровья работников основываются на базовых понятиях профессиональной и профессионально обусловленной патологии. Последняя, согласно определению, рассматривается как заболеваемость общими (непрофессиональными) заболеваниями, имеющая тенденцию к росту по мере увеличения стажа работы в неблагоприятных условиях труда и/или превышающая таковую в профессиях, не имеющих выраженных факторов профессионального риска, и/или имеющая более выраженный темп роста повозрастных показателей по сравнению с аналогичными возрастными группами населения [3]. В российских рекомендациях степень связи болезни с работой и, соответственно, дифференциация патологии на общую, профессионально обусловленную и профессиональную с эпидемиологических позиций проводится исходя из величины относительного риска и этиологической доли заболевания [7, 9]. Группой контроля при этом подразумевается когорта, не испытывающая данного профессионального воздействия, как правило, это общая популяция населения.

Данный обзор посвящен рассмотрению понятия ЭЗР, его проявлениям в различных профессиональных группах, а также предлагаемым путям его устранения. Обзор основан на результатах зарубежных и собственных исследований и имеет целью привлечение внимания российских исследователей в области медицины труда к проблеме ЭЗР.

Сведения об авторах:
МАКСИМОВ Сергей Алексеевич, канд. мед. наук, доцент, ведущий науч. сотрудник, лаборатория эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний, ФГБНУ НИИ КПССЗ, г. Кемерово, Россия. E-mail: m1979sa@yandex.ru

СУЩНОСТЬ И КОМПОНЕНТЫ ЭФФЕКТА ЗДОРОВОГО РАБОЧЕГО

В процессе профессионального отбора участвуют как работник, так и работодатель [17, 31]. Отбор со стороны работодателя заключается, прежде всего, в недопущении в профессию лиц с высоким риском, либо с функциональными возможностями, не соответствующими предъявляемым требованиям условий труда. В процессе трудовой деятельности большее значение приобретает выбор самого работника (самоотбор), определяющийся его функциональными возможностями и состоянием здоровья. Кроме того, определенное значение имеют личностные особенности частой смены работы (например, алкоголизм).

Период трудовой деятельности, в который наиболее ярко проявляется ЭЗР, зависит от особенностей исследуемого показателя состояния здоровья [17]. Ряд заболеваний, развивающиеся довольно рано в жизни человека, препятствуют его привлечению в рабочую силу уже на ранних этапах трудовой деятельности, например, сердечно-сосудистые и некоторые генетически обусловленные заболевания. Нозологические формы заболеваний, тесно связанные со старением и развивающиеся в старшем возрасте, как правило, характеризуют ЭЗР в более поздний период трудовой деятельности человека. Например, злокачественные новообразования имеют тенденцию к развитию в поздний период онтогенеза, кроме того, симптомы рака появляются, как правило, лишь за несколько лет до смерти человека.

В феномене ЭЗР условно выделяют две составляющие: эффект здорового найма (ЭЗН, англ.: healthy hire effect) и эффект здорового рабочего, продолжающего трудовую деятельность (ЭЗРПТД, англ.: healthy worker survivor effect) [13]. Условность выделения данных составляющих обусловлена тем, что в реальной ситуации имеет место чрезвычайно тесное их взаимодействие.

ЭЗН характеризует ЭЗР в начальный период профессиональной деятельности работников в результате того, что более здоровые индивиды претендуют на получение работы в неблагоприятных производственных условиях, либо на работу вообще, по сравнению с индивидами с худшим состоянием здоровья или со сниженными функциональными возможностями [13, 39]. Идентификация ЭЗН не представляет затруднений. Гипотетически, среди лиц молодого возраста, устраивающихся на работу, состояние здоровья не должно принципиально отличаться от общей популяции, а влияние условий труда на состояние здоровья должно проявляться лишь после определенного временного периода воздействия (стажа). Поэтому лучшие показатели состояния здоровья среди лиц молодого возраста с минимальным стажем работы по сравнению с населением в целом или с другой профессиональной когортой свидетельствует об ЭЗН. ЭЗН хорошо продемонстрирован в литературе на примере бронхиальной астмы [24]: лица с данной патологией уже на этапе трудоустройства выбирают профессии с низким уровнем воздействия газов, пыли, предпочитают офисную работу (врачи, преподаватели, служащие).

ЭЗН может наблюдаться не только при диагностированных заболеваниях, но и при предпатологических состояниях, а также при сниженных возможностях организма, функциональный уровень которых не соответствует предъявляемым требованиям труда [23]. Кроме того, ЭЗН может быть связан не только с заболеванием, но и с его факторами риска. Например, в условиях пылевого или химического воздействия большое значение в снижении развития хронического бронхита может приобретать низкая распространенность курения среди лиц, устраивающихся на работу [18, 45].

ЭЗРПТД относится к текущему процессу профессионального отбора и характеризуется тем, что индивиды, продолжающие трудовую деятельность, более здоровы по сравнению с теми, кто оставляет профессию [13]. ЭЗРПТД снижает эпидемиологические проявления воздействия производственных факторов на состояние здоровья работающих, и это наблюдается даже в том случае, когда в качестве референтной используется внутрикогортная группа сравнения [20, 42].

ЭЗРПТД более емкое, сложное и не всегда лежащее на поверхности явление, чем ЭЗН [12]. Концепция ЭЗРПТД хорошо продемонстрирована авторами [13, 41] на гипотетической ситуации сравнения смертности в двух профессиональных когортах, подвергающихся высокому и низкому уровню профессионального экспонирования (табл. 2). В группе высокого экспонирования 50 % работников оставляют профессию, в группе низкого – 25 %, что свидетельствует о наличии ЭЗРПТД и его зависимости от уровня производственного воздействия. В то же время, уход из профессии определяет уровень последующего экспонирования: ушедшие из профессии работники не получают дальнейшего экспонирования. Кроме того, ЭЗРПТД рассматривается в этой ситуации и как самостоятельный фактор риска смертности, так как среди работников, ушедших из профессии, выше показатели смертности. Таким образом, ЭЗРПТД может рассматриваться как самостоятельный фактор риска заболеваемости/смертности, так и фактор риска продолжительности производственного воздействия, а кроме того, он частично определяется предшествующим производственным воздействием.

Данное исследование демонстрирует еще одну интересную особенность ЭЗРПТД. Из рисунка видно, что смертность работников, оставшихся в обеих профессиях, одинаковая (0,20), также одинаковая смертность работников, ушедших из профессиональных

Information about authors:
MAKSIMOV Sergey Alekseevich, senior research associate, department epidemiology, Cardiovascular Diseases Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia. E-mail: m1979sa@yandex.ru

Таблица 2
Гипотетическая модель смертности в двух профессиональных когортах (по материалам Arrighi H.M., Hertz-Picciotto I., 1994 [13])
Table 2
Hypothetical model of mortality in two occupational cohorts (on the research Arrighi H.M., Hertz-Picciotto I., 1994 [13])

Момент времени			Коэффициент смертности
t^0	t^1	t^2	
Высокий уровень **400 чел.**	Остались в профессии **200 чел.**	Умерли **40 чел.** / Живы **160 чел.**	40 / 200 = 0,20
	Ушли из профессии **200 чел.**	Умерли **60 чел.** / Живы **140 чел.**	60 / 200 = 0,30
Низкий уровень **400 чел.**	Остались в профессии **300 чел.**	Умерли **60 чел.** / Живы **240 чел.**	60 / 300 = 0,20
	Ушли из профессии **100 чел.**	Умерли **30 чел.** / Живы **70 чел.**	30 / 100 = 0,30

групп (0,30). Однако удельный вес лиц, ушедших из профессии, выше в когорте высокого производственного экспонирования (50 %), по сравнению с профессией с низким уровнем воздействия (25 %). Следовательно, увеличение уровня воздействия может проявляться не только и не столько увеличением смертности, а более интенсивным уходом из профессии ослабленных лиц. Соответственно, чем выше уровень воздействия производственного фактора, тем более ухудшается состояние здоровья работников, более выражено несоответствие функционального состояния организма условиям труда, что в целом будет способствовать более раннему уходу из профессии.

СТРАТЕГИИ СНИЖЕНИЯ ВЛИЯНИЯ ЭФФЕКТА ЗДОРОВОГО РАБОЧЕГО

В 1986 году канадский Совет по компенсациям работникам (Workers Compensation Board) официально обратился к Группе разработчиков стандартов профессиональных заболеваний (Industrial Disease Standards Panel) для всестороннего рассмотрения проблемы ЭЗР и составления соответствующих рекомендаций по интерпретации результатов эпидемиологических исследований для формирования объективных критериев компенсации при профессиональных заболеваниях [39]. Совет по компенсациям работникам интересовался ответами на следующие вопросы:

1. Должен ли ЭЗР по показателям заболеваемости и смертности приниматься во внимание при оценке эпидемиологических данных?
2. Какой поправочный коэффициент должен использоваться для коррекции ЭЗР?
3. Есть ли какие-либо нозологические формы смертности или заболеваемости, относительно которых не надо применять данный поправочный коэффициент?

Рабочая группа после консультаций с 10 ведущими специалистами в области профессиональной эпидемиологии из 5 стран мира рекомендовала любое эпидемиологическое исследование (особенно когортные проспективные) оценивать с учетом возможного наличия ЭЗР с расчетом относительных коэффициентов смертности или заболеваемости. Поправочного коэффициента для устранения ЭЗР не было предложено в связи с тем, что каждое исследование требует индивидуальной интерпретации наличия и степени выраженности ЭЗР. В качестве мер по устранению, либо, по крайней мере, снижению ЭЗР, предложено удаление из анализа малостажированных работников. При этом максимальный стаж удаленных из анализа работников должен приблизительно соответствовать среднему времени от начала клинических проявлений до диагностирования заболевания или развития смертельного исхода.

Данный метод довольно часто применялся и применяется до настоящего времени для снижения ЭЗР [11, 23, 47]. Например, удаление из исследования малостажированных рабочих производства гранита не увеличило риск смерти от рака легких, однако минимальная экспозиция гранита, при которой фиксировался высокий риск смерти, снизилась с 4,0 до 0,6 мг-лет/м^3 [11].

В настоящее время для снижения ЭЗР используются подходы, разработанные и применяемые эпидемиологами с конца второй половины XX века [4], которые, к сожалению, далеко не всегда дают ожидаемый от них результат. Большое внимание при снижении влияния ЭЗР на причинно-следственную связь между профессиональным воздействием и показателями состояния здоровья уделяется тщательному планированию и выбору групп сравнения. При этом рекомендуется использовать в качестве референтной не общую популяцию, а работников других профессий с отсутствием изучаемого фактора риска, или работников той же профессии, отличающихся лишь степенью подверженности воздействию фактора риска [4, 14, 23, 25, 36, 37, 47]. Тем не менее, исходя из представленной ранее концепции ЭЗРПТД [13, 41], выбор в качестве контрольной внутренних групп, различающихся преимущественно по изучаемому производственному фактору, не может гарантировать устранения ЭЗР.

Одним из действенных направлений контроля ЭЗР в эпидемиологических исследованиях признается анализ показателей состояния здоровья профессиональной когорты с учетом лиц, покинувших данную когорту. При этом работники, оставляющие профессию, характеризуются повышенными уровнями смертности или заболеваемости, что является одним из проявлений ЭЗР [13, 15, 18, 19, 26, 38, 47]. Например, анализ респираторной патологии у автослесарей, контактирующих с химическими растворителями, показал низкую среди них распространенность бронхи-

альной астмы; относительный риск составил менее единицы [40]. Однако, повторный анализ данной профессиональной когорты с ретроспективным учетом лиц, ранее перешедших на другое место работы, показал увеличение относительного риска до 3,2 [16].

Следует учитывать, что при исследовании конкретной профессии «неработающий» сегмент когорты является гетерогенным в плане уровня показателей состояния здоровья, так как состоит из работников, перешедших в другую профессиональную группу, из оставивших работу по причине нетрудоспособности, а также по причине пенсионного возраста [13]. Так, финское исследование статуса занятости и связанного с ним состояния здоровья продемонстрировало гетерогенность когорты работников, оставляющих профессиональную деятельность [48]. Среди лиц моложе 65 лет (пенсионный возраст мужчин в Финляндии в период исследования), оставивших профессиональную деятельность в течение исследуемого 10-летнего периода, показатели смертности были на 30 % больше, чем в общей популяции, в то время как лица старше 65 лет характеризовались смертностью, сравнимой с общепопуляционной. Данная более возрастная группа включала в себя, главным образом, пенсионеров, тогда как младшая возрастная группа, помимо прочего, включала лиц, оставивших профессию из-за ослабленного здоровья.

С конца 1970-х годов, в целях снижения ЭЗР, стали использовать стандартные аналитические методы обработки данных: относительные и стандартизированные риски [13, 37, 47], стратификационный анализ с учетом в качестве модифицирующего фактора возраста, пола [47], статуса занятости [13], лагирование воздействия [13, 36, 47], структурное моделирование [29].

К настоящему времени очевидно, что разработать единый метод, обеспечивающий устранение ЭЗР, пока не удалось, как отмечается: «...лучший метод контроля ЭЗР еще не придуман...» [37]. Поэтому современной тенденцией в медицине труда является комплексный подход к оценке наличия ЭЗР и возможностей его устранения в каждом конкретном исследовании [15, 37]. Например, в исследовании смертности среди электриков Дании [47] в качестве контрольной группы использовались как внешние когорты (общая популяция, строительные работники, плотники/кирпичники), так и внутренние группы сравнения. Анализ данных проводился как с учетом лиц, ушедших из профессии, так и без них. В качестве аналитических методов минимизации ЭЗР использовались лагирование, стратификация по возрасту и полу, структурное моделирование, ограничение когорты по стажу. В итоге, применение некоторых подходов (лагирование, ограничение когорты по стажу) позволило снизить ЭЗР. По сравнению с общей популяцией, у электриков показана более низкая смертность, в то же время у электриков, оставляющих профессию, – более высокая смертность.

Наши исследования в области влияния ЭЗН и ЭЗРПТД на профессиональные риски артериальной гипертензии позволили разработать и обосновать собственную методику идентификации и устранения данного влияния [27, 28]. Для идентификации ЭЗН предлагается повозрастной/постажевой анализ распространенности нарушений состояния здоровья, при этом различия частоты нарушений состояния здоровья в минимальных возрастных/стажевых группах сравниваемых профессиональных когорт будет свидетельствовать о наличии ЭЗН [6]. Идентифицированное влияние ЭЗН на распространенность заболевания устраняется путем коррекции исходных данных на отношение распространенности заболевания в минимальной возрастной/стажевой группе.

В соответствии с природой ЭЗРПТД, его идентификация в профессиональной группе возможна лишь в том случае, если доступны данные о состоянии здоровья лиц, увольняющихся из этой профессиональной группы, за определенный период времени. Наряду с этим, необходимы аналогичные данные по контрольной группе. Значительные различия в удельном весе больных среди увольняющихся в исследуемой и контрольной группах будут свидетельствовать о ЭЗРПТД. Идентифицированное влияние ЭЗРПТД устраняется путем коррекции количества работников с патологией в исследуемой группе на разницу уволившихся больных в исследуемой и контрольной группах.

Использование предложенных методических подходов на примере артериальной гипертензии на 14 профессиональных группах показало, что ЭЗР значительно модифицирует истинные профессиональные риски, в ряде случаев вплоть до инверсии. В среднем по всем профессиональным группам коррекция относительных рисков на ЭЗН изменила исходные риски артериальной гипертензии на 38,4 %, ЭЗРПТД – на 11,3 %.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В зарубежной литературе проблема ЭЗР широко обсуждается, показано содержание данного понятия, основные механизмы его развития в зависимости от конкретных показателей состояния здоровья и особенностей профессиональных когорт, предложены подходы к снижению его модифицирующего влияния в эпидемиологических исследованиях. Несмотря на множество нерешенных вопросов, в первую очередь, по контролю ЭЗР, считается, что игнорирование данного феномена приводит к некорректности получаемых результатов. Показанные в данном обзоре аспекты ЭЗР позволяют активнее использовать методологические подходы контроля ЭЗР в эпидемиологических исследованиях в российских условиях.

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ:

ЭЗН – эффект здорового найма
ЭЗР – эффект здорового рабочего
ЭЗРПТД – эффект здорового рабочего, продолжающего трудовую деятельность

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Baida SM, Gorshkov SI, Dogle NV. Age changes in the work capacity of textile workers. *Gigiena i Sanitaria*. 1975; (11): 24-28. Russian (Байда С.М., Горшков С.И., Догле Н.В. Возрастные изменения профессиональной работоспособности текстильщиц //Гигиена и санитария. 1975. № 11. С. 24-28.)
2. Bashkireva AS, Artamonova VG, Khavinson VKh. Productive aging or «healthy worker effect»? Retrospective analysis of morbidity with temporal workability loss in motor transport drivers. *Advances in Gerontology*. 2009; 22(4): 539-547. Russian (Башкирева А.С., Артамонова В.Г., Хавинсон В.Х. Продуктивное старение или «эффект здорового рабочего»? Ретроспективный анализ заболеваемости водителей автотранспорта //Успехи геронтологии. 2009. Т. 22, № 4. С. 539-547.)
3. Denisov EI, Chesalin PV. Occupationally related morbidity: basic methodology. *Occupational Medicine and Industrial Ecology*. 2006; (8): 5-10. Russian (Денисов Э.И., Чесалин П.В. Профессионально обусловленная заболеваемость: основы методологии //Медицина труда и промышленная экология. 2006. № 8. С. 5-10.)
4. Izmerov NF., Gurvich EB, Lebedeva NV. Social and hygienic and epidemiological researches in occupational health. Moscow: Medicine Publ., 1985. 191 p. Russian (Измеров Н.Ф., Гурвич Е.Б., Лебедева Н.В. Социально-гигиенические и эпидемиологические исследования в гигиене труда. М.: Медицина, 1985. 191 с.)
5. Krasovsky VO, Maksimov GG, Yanbukhtina GA, Aznabaeva UG. About the forecast of professional work capacity the man. *Medical bulletin of Bashkortostan*. 2009; (6): 11-16. Russian (Красовский В.О., Максимов Г.Г., Янбухтина Г.А., Азнабаева Ю.Г. О прогнозе профессиональной трудоспособности человека //Медицинский вестник Башкортостана. 2009. № 6. С. 11-16.)
6. Maksimov SA., Artamonova G.V., Mikhailuts A.P .Identification and elimination of influence of «effect of the healthy worker» on incidence of arterial hypertension at epidemiological researches: methodical recommendations. Kemerovo, 2014. 27 p. Russian (Максимов С.А., Артамонова Г.В., Михайлуц А.П. Идентификация и устранение влияния «эффекта здорового рабочего» на заболеваемость артериальной гипертензией при эпидемиологических исследованиях: методические рекомендации. Кемерово, 2014. 27 с.)
7. Izmerov NF, Denisov EI, Prokopenko LV, Sivotchalova OV, Stepanian IV, Tchelisheva MYu. et al. Methodology to reveal and prevent diseases associated to work. *Occupational Medicine and Industrial Ecology*. 2010; (9): 1-7. Russian (Измеров Н.Ф., Денисов Э.И., Прокопенко Л.В., Сивочалова О.В., Степанян И.В., Челищева М.Ю. и др. Методология выявления и профилактики заболеваний, связанных с работой //Медицина труда и промышленная экология. 2010. № 9. С. 1-7.)
8. Pavlova LB. Work capacity of female machine tool operators of pensionable age. *Gigiena truda I professional'nye zabolevaniia*. 1982; (12): 31-35. Russian (Павлова Л.Б. О профессиональной трудоспособности работниц станочных профессий – пенсионеров по возрасту //Гигиена труда и профессиональные заболевания. 1982. № 12. С. 31-35.)
9. Guide to an assessment of professional risk for health of workers. Organizational and methodical bases, principles and criteria of an assessment of P2.2.1766-03. Moscow, 2004. Russian (Руководство по оценке профессионального риска для здоровья работников. Организационно-методические основы, принципы и критерии оценки Р2.2.1766-03. М., 2004.)
10. Abel EL, Kruger ML. The healthy worker effect in professional football. *Research in Sports Medicine*. 2006; 14(4): 239-243.
11. Applebaum KM, Malloy EJ, Eisen EA. Reducing healthy worker survivor bias by restricting date of hire in a cohort study of Vermont granite workers. *Occupational and Environmental Medicine*. 2007; 64: 681-687.
12. Arrighi HM, Hertz-Picciotto I. Controlling the healthy worker survivor effect: an example of arsenic exposure and respiratory cancer. *Occupational and Environmental Medicine*. 1996; 53: 455-462.
13. Arrighi HM, Hertz-Picciotto I. The evolving concept of the healthy worker survivor effect. *Epidemiology*. 1994; 5(2): 189-196.
14. Carpenter LM. Some observations on the healthy worker effect. *Occupational and Environmental Medicine*. 1987; 44: 289-291.
15. Chevrier J, Picciotto S, Eisen EA. A comparison of standard methods with G-estimation of accelerated failure-time models to address the healthy-worker survivor effect: application in cohort of autoworkers exposed to metalworking fluids. *Epidemiology*. 2012; 23(2): 212-219.
16. Eisen EA, Holcroft CA, Greaves IA. A strategy to reduce healthy worker effect in a cross-sectional study of asthma and metalworking fluids. *American Journal of Industrial Medicine*. 1997; 31(6); 671-677.
17. Enterline PE. //In: Reports to the Workers' Compensation Board on the Healthy Worker Effect. Toronto, Canada: Ministry of Labour of the Government of Ontario, ISDP Report No 3. 1988. Available at: http://www.canoshweb.org/odp/html/JUL1988.htm(accessed 20.11.2014)
18. Fox AJ, Collier PF. Low mortality rates in industrial cohort studies due to selection for work and survival in the industry. *British Journal of Preventive and Social Medicine*. 1976; 30(4): 225-230.
19. Lea CS, Hertz-Picciotto I, Andersen A, Chang-Claude J, Olsen JH, Pesatori AC. et al. Gender differences in the healthy worker effect among synthetic vitreous fiber workers. *American Journal of Epidemiology*. 1999; 150: 1099-1106.
20. Gilbert E. Some confounding factors in the study of mortality and occupational exposures. *American Journal of Epidemiology*. 1982; 116: 177-188.
21. Higashi T, Baba Y, Fujino A, Sakurai H, Omae K. Healthy worker effect on Japanese industry workers: a commentary from the viewpoint of industrial health management. *Journal of University of Occupational and Environmental Health*. 1989; 11(3): 305-311.
22. Hernberg S. Evaluation of epidemiologic studies in assessing the long-term effects of occupational noxious agents. *Scandinavian Journal of Environment and Health*. 1980; 6: 163-169.
23. Howe GR. //In: Reports to the Workers' Compensation Board on the Healthy Worker Effect. Toronto, Canada: Ministry of Labour of the Government of Ontario, ISDP Report No 3. 1988. Available at: http://www.canoshweb.org/odp/html/JUL1988.htm (accessed 20.11.2014)
24. Le Moual N, Kauffmann F, Eisen EA, Kennedy SM. The healthy worker effect in asthma. Work may cause asthma, but asthma may also influence work. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2008; 177(1): 4-10.
25. Li CY, Sung FC. A review of the healthy worker effect in occupational epidemiology. *Occupational Medicine*. 1999; 49: 225-229.
26. Broder I, Corey P, Davies G, Hutcheon M, Mintz S, Inouye T. et al. Longitudinal study of grain elevator and control workers with demonstration of healthy worker effect. *Journal of Occupational Medicine*. 1985; 27(12): 873-880.

27. Maksimov S, Artamonova G. Hypertension risk in coal miners after healthy hire effect elimination. *International Journal of Occupational Hygiene*. 2014; 6(3): 108-113.
28. Maksimov S, Artamonova G. The impact of healthy hire effect on the prevalence of hypertension in occupations of Western Siberia. *Experimental and Clinical Cardiology*. 2014; 20(7): 1819-1828.
29. Dumas O, Le Moual N, Siroux V. Marginal structural models to quantify and control for the healthy worker effect in asthma: results from the EGEA study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2012; 185: A1175.
30. Choi BC. Mathematical procedure to adjust for the healthy worker effect: the case of firefighting, diabetes, and heart disease. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*. 2001; 43(12): 1057-1063.
31. McMichael AJ. Standardized mortality ratios and the «healthy worker effect»: scratching beneath the surface. *Journal of Occupational Medicine*. 1976; 18(3): 165-168.
32. Monson RR. Observations on the healthy worker effect. *Journal of Occupational Medicine*. 1986; 28(6): 425-433.
33. Nishikitani M, Nakao M, Tsurugano S, Yano E. The possible absence of a healthy-worker effect: a cross-sectional survey among educated Japanese women. *BMJ Open*. 2012; 2: e000958.
34. Oliver RM. Physique and serum lipids of young London busmen in relation to ischaemic heart disease. *British Journal of Industrial Medicine*. 1967; 24(3): 181-186.
35. Olsen J. Some methodologic problems encountered in occupational health research. *Scandinavian Journal of Public Health*. 1981; 9(1): 19-24.
36. Pearce N, Checkoway H, Kriebel D. Bias in occupational epidemiology studies. *Occupational and Environmental Medicine*. 2007; 64: 562-568.
37. Qiao R, Wang M, Wang Z. Methodology for controlling healthy worker effect on coal miners' mortality. *Journal of West China University of Medical Sciences*. 1996; 27(1): 90-93.
38. Radon K, Goldberg M, Becklake M. Healthy worker effect in cohort studies on chronic bronchitis. *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health*. 2002; 28(5): 328-332.
39. Reports to the Workers' Compensation Board on the Healthy Worker Effect. Toronto, Canada: Ministry of Labour of the Government of Ontario, ISDP Report No 3. 1988. Available at: http://www.canoshweb.org/odp/html/JUL1988.htm(accessed 20.11.2014)
40. Greavesv IA, Eisen EA, Smith TJ, Pothier LJ, Kriebel D, Woskie SR. et al. Respiratory health of automobile workers exposed to metal-working fluid aerosols: respiratory symptoms. *American Journal of Industrial Medicine*. 1997; 32: 450-459.
41. Robins J. A graphical approach to the identification and estimation of causal parameters in mortality studies with sustained exposure periods. *Journal of Chronic Diseases*. 1987; 40(S.2.): 139S-161S.
42. Robins J. A new approach to causal inference in mortality studies with a sustained exposure period: application to control of the healthy worker survivor effect. *Mathematical Modeling*. 1986; 7: 1393-1512.
43. Sterling TD, Weinkam JJ. The «healthy worker effect» on morbidity rates. *Journal of Occupational Medicine*. 1985; 27: 477-482.
44. Hartvigsen J, Bakketeig LS, Leboeuf-Yde C, Engberg M, Lauritzen T. The association between physical workload and low back pain clouded by the «healthy worker» effect. *Ugeskr Laeger*. 2002; 164(21): 2765-2768.
45. Burns CJ, Bodner KM, Jammer BL, Collins JJ, Swaen G. The healthy worker effect in US chemical industry workers. *Occupational Medicine*. 2011; 61: 40-44.
46. McGeoghegan D, Binks K, Gillies M, Jones S, Whaley S. The non-cancer mortality experience of male workers at British Nuclear Fuels plc, 1946-2005. *International Journal of Epidemiology*. 2008; 37(3): 506-518.
47. Thygesen LC, Hvidtfeldt UA, Mikkelsen S, Bronnum-Hansen H. Quantification of the healthy worker effect: a nationwide cohort study among electricians in Denmark. *BMC Public Health*. 2011; 11: 571.
48. Vinni K, Hakama M. Healthy worker effect in the total Finnish population. *British Journal of Industrial Medicine*. 1980; 37(2): 180-184.
49. Wen CP, Tsai SP, McClellan WA, Gibson RL. Long-term mortality study of oil refinery workers I. Mortality of hourly and salaried workers. *American Journal of Epidemiology*. 1983; 118(4): 526-542.

Статья поступила в редакцию 21.04.2015 г.

Иноземцева А.А., Барбараш О.Л.
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово

ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ПОЛИМОРФИЗМОВ ЛИПИДНЫХ НАРУШЕНИЙ ДЛЯ ОЦЕНКИ ТЯЖЕСТИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) в настоящее время является основной причиной смертности трудоспособного населения в индустриально развитых странах, в том числе и в России. Несмотря на достигнутые в последние десятилетия успехи в диагностике и лечении пациентов с инфарктом миокарда, смертность от него остается на недопустимо высоком уровне. Именно с этим связаны поиски новых предикторов развития инфаркта миокарда. В последнее время все большее внимание уделяется факторам наследственной предрасположенности – генетическим маркерам – однонуклеотидным полиморфизмам (ОНП) различных генов, ассоциированных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. В статье приведен обзор имеющихся данных о некоторых генетических полиморфизмах нарушений липидного обмена, в частности, APOA1, APOA5, APOE, CETP, LPL. Показана перспективность данного направления. Однако, накопленные знания крайне противоречивы и требуют систематизации и продолжения исследовательских работ, включая многоцентровые исследования.

Ключевые слова: *ишемическая болезнь сердца; инфаркт миокарда; генетический полиморфизм; прогноз; липидный обмен.*

Inozemtseva A.A., Barbarash O.L.
Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo

POSSIBILITIES OF APPLICATION OF GENETIC POLYMORPHISMS OF LIPID DISORDERS FOR ESTIMATION OF CORONARY ARTERY DISEASE'S SEVERITY

Coronary artery disease (CAD) is currently a major mortality cause in able-bodied population in industrialized countries including Russia. Despite the success achieved in the recent decades in diagnostics and treatment of myocardial infarction patients, mortality from it remains unacceptably high. Exactly this explains the search for new markers of myocardial infarction development. Recently increasing attention is paid to the factors of inherited predisposition – genetic markers – single nucleotide polymorphisms (SNP) of various genes associated with cardiovascular diseases. The article provides a review of the available data on some genetic polymorphisms of lipid metabolic disorders, in particular APOA1, APOA5, APOE, CETP, LPL. The perspective of this area is shown. However the accumulated knowledge is highly controversial and requires systematization and continuation of researches including multicenter studies.

Key words: *coronary artery disease; myocardial infarction; genetic polymorphism; prognosis; lipid metabolism.*

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) в настоящее время остается основной причиной смертности трудоспособного населения во всех развитых странах.

Несмотря на активное изучение патогенеза острого коронарного синдрома (ОКС), вопрос о механизмах его развития и предикторов неблагоприятного течения остается актуальным.

Воспаление является центральным звеном всех стадий атеросклероза, а развитие инфаркта миокарда – классический пример асептической воспалительной реакции, развивающейся вслед за развитием некроза [5]. При анализе накопленных в течение последних десятилетий знаний показана существенная роль ряда цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10), С-реактивного белка (С-РБ), фактора некроза опухоли α (ФНО-α) в прогрессировании атеросклероза и процессах дестабилизации бляшки, в оценке риска развития ОКС и, в частности, инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST), внезапной сердечной смерти [6-9, 15, 16, 27].

Однако, все биомаркеры имеют один существенный недостаток – влияние на их концентрацию множества факторов, таких как применяемая терапия и наличие сопутствующей патологии. Показатели всех биомаркеров крови достаточно динамичны, поэтому очень важны адекватные сроки определения их концентраций.

Для «идеального» маркера любого заболевания, в т.ч. и ИМпST, характерны, во-первых, высокие чувствительность и специфичность, во-вторых, стабильность во времени, в третьих, его предиктивная способность, т.е. появление маркера в крови еще до развития заболевания. Именно с этих позиций приоритетными являются генетические маркеры.

Активное их изучение началось в 2003 году и, безусловно, связано с расшифровкой генома человека. Тогда же было впервые заявлено об однонуклеотидных генетических полиморфизмах (ОНП) – индивидуальных особенностях структуры генома. Следствием такого генетического полиморфизма являются белки с разной функциональной активностью. Исследуя молекулярную структуру полиморфных локусов, в том числе и ОНП, можно получить информацию об уникальных молекулярных особенностях каждого человека.

Корреспонденцию адресовать:
ИНОЗЕМЦЕВА Анастасия Анатольевна,
650002, г. Кемерово, ул. Сосновый бульвар, д. 6,
ФГБНУ НИИ КПССЗ.
Тел.:+7-905-969-95-11.
E-mail: nastya060988@yandex.ru

Таким образом, выделение главных звеньев патогенеза того или иного мультифакториального заболевания (МФЗ), а затем и существующих ОНП, позволит сформулировать «неблагоприятные» ОНП, наличие которых ухудшает прогноз при исследуемом МФЗ.

В основе развития ИБС, прежде всего, лежит атеросклероз коронарных артерий. Соответственно, выделив ключевые моменты патогенеза атеросклероза и исследовав генетическую структуру связанных с ним белков, можно выделить определенные ОНП, влияющие на тяжесть течения и прогноз ИБС.

На данный момент известно более 150 генов, полиморфные варианты которых связаны с предрасположенностью к сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ). Стоит отметить, что наличие генов-кандидатов ССЗ и наследственный фактор риска – два совершенно разных понятия. У лиц с отягощенным наследственным анамнезом по ССЗ далеко не всегда имеются «неблагоприятные» генотипы [25].

В 1991 г. Виктором Дзау и Евгением Браунвальдом была предложена концепция сердечно-сосудистого континуума – гипотеза, в рамках которой ССЗ рассматриваются как цепь событий, вызываемых различными факторами риска, связанными или не связанными между собой, прогрессирующими через различные физиологические пути и приводящими к конечной стадии заболевания. Составляющими сердечно-сосудистого континуума являются: гипертоническая болезнь (ГБ), ИБС, ожирение, сахарный диабет 2-го типа, дислипидемия, метаболический синдром и острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК). Впервые появляется понятие о синтропии сердечно-сосудистого континуума – сочетании двух и более патологических состояний у одного индивидуума, встречающихся у его родственников чаще, чем в популяции, а также патологических состояний, которые имеют общий патогенез. Таким образом, актуальным становится вопрос о выделении не просто генов-кандидатов того или иного заболевания, а выделение генов синтропии сердечно-сосудистого континуума.

В исследовании В.П. Пузырева с соавторами [13] была предпринята попытка систематизации накопленных знаний о генах-кандидатах ССЗ с использованием базы данных HuGENet, были выделены 16 генов синтропии ССЗ, в т.ч. гены APO A1, APO E, CETP и LPL. Только для них были обнаружены ассоциации со всеми семью формами патологии, составляющими синтропию сердечно-сосудистого континуума. В связи с этим, исследование этих генов является приоритетным.

Следует также учесть, что в основе нарушений метаболизма липидов чаще всего лежат структурные и функциональные изменения аполипопротеинов, контролируемые генетическими факторами. Именно поэтому, на наш взгляд, важен анализ полиморфизмов генов липидных нарушений.

Аполипопротеин А1 (апоА1) – это белок крови, который участвует в транспорте холестерина и триглицеридов (ТГ), способствуя обратному переносу холестерина из стенок сосудов в печень, он является основным белком липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), которые препятствуют образованию атеросклеротических бляшек в артериях. При его дефиците количество ЛПВП снижается. Кроме того, ЛПВП-3 могут поглощать лишний холестерин непосредственно из клеток. В этом случае белок апоА1, входящий в состав ЛПВП-3, связывается с белком-рецептором мембраны клетки, и липопротеин поглощается ею путем эндоцитоза, насыщается холестерином, превращается в ЛПВП-2, а затем вновь секретируется, направляясь кровотоком в печень.

Считается, что уровень ЛПВП и вероятность возникновения атеросклероза находятся в обратной зависимости. Одной из основных функций апоА1 является активация лецитин-холестерин-ацилтрансферазы (ЛХАТ) – ключевого фермента системы обратного транспорта холестерина. Также апоА1 участвует в стабилизации мицеллярных и глобулярных частиц липопротеинов в крови. Снижение активности ЛХАТ ведет к снижению содержания ЛПВП, что является неблагоприятным фактором для развития атеросклероза. В ряде исследований доказана связь между уровнем апоА1 и развитием ССЗ. Так, H.Th. May с соавторами [24] доказали, что наличие высокого риска ССЗ ассоциируется с низким уровнем апоА1. В многоцентровом исследовании FIELD, изучавшем воздействие фенофибрата на сосудистые осложнения у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа [32], было доказано, что низкий уровень апоА1 и ЛПВП связан с развитием инсулинорезистентности, которая является мощным фактором риска ССЗ и, в частности, инфаркта миокарда.

В исследовании R. Boriana et al. [18], при изучении влияния структурных изменений молекулы апоА1 на изменения липидного спектра и развитие ИБС, найдено, что измененная молекула апоА1 («des-Q243» APOA1) ассоциируется с наличием ангиографически подтвержденной ИБС, а также с повышением уровня тропонина I, что указывает на остроту ишемических изменений.

APOA1 ген, включающий 1895 пар нуклеотидов, локализован в хромосомном районе 11q23-q24 (116211677–116213571) и содержит значительное число однонуклеотидных полиморфизмов. Наиболее исследованным и доказавшим свою связь с изменениями липидного спектра является полиморфизм -75G>A rs 670. Однако, накопленные знания о нем являются крайне противоречивыми. С одной стороны, в исследовании Kuo-Liong Chien et al. [23], при оценке уровня ТГ и ЛПВП в зависимости от различных генотипов в кластере генов APOA1/C3/A4/A5 у 823 жителей Тайваня, доказано, что генотип A/A гена APOA1 -75G>A является более благоприятным и связан с

Сведения об авторах:
ИНОЗЕМЦЕВА Анастасия Анатольевна, аспирант, ФГБНУ НИИ КПССЗ, г. Кемерово, Россия. E-mail: nastya060988@yandex.ru
БАРБАРАШ Ольга Леонидовна, доктор мед. наук, профессор, директор, ФГБНУ НИИ КПССЗ, г.Кемерово, Россия.

низким соотношением ТГ/ЛПВП по сравнению с генотипом G/G. С другой стороны, при анализе влияния полиморфизмов на клиническую составляющую у пациентов с нестабильной стенокардией и отягощенным семейным анамнезом в исследовании, Ф.М. Бекметовой с соавторами [1] найдено, что наличие аллели A -75G>A полиморфизма гена APOA1 и e4 полиморфизма гена APOE связано с семейным анамнезом ИБС и более высокой частотой хирургических реваскуляризаций, а в исследовании Н.В. Орловой с соавторами [12], при изучении генетической обусловленности АГ, наличие аллели А гена APOA1 коррелировало с развитием ИБС и наличием АГ. В исследовании В.В. Мирошниковой с соавторами [11] на 406 жителях Санкт-Петербурга полиморфизм -75 G>A вообще не показал достоверной корреляции с концентрацией ЛПВП в плазме крови.

Аполипопротеин А5 (апоА5) входит в состав белковой части липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). Функция апоА5 до настоящего времени точно не известна и активно изучается. Предполагается, что этот белок необходим для транспорта триглицеридов внутри клетки. Концентрация апоА5 в плазме крови ассоциирована с уровнем в ней ТГ, повышение которого является одним из основных факторов риска развития атеросклероза и ИБС. В исследовании O'Brien et al. [26] у лиц с нормолипидемией была выявлена отрицательная корреляционная связь между уровнем триглицеридов и белка апоА5 и положительная – между уровнем апоА5 и концентрацией ЛПВП. Такую связь можно объяснить тем, что апоА5 усиливает липолиз богатых ТГ частиц путем активации липопротеинлипазы, увеличивает захват печенью ремнантов липопротеинов и снижает продукцию ЛПОНП печенью. Однако, наличие данных о существовании прямой, а не обратной, связи между концентрацией ТГ и апоА5 указывает на недостаток знаний о механизме, посредством которого апоА5 влияет на регуляцию обмена липидов.

Ген APOA5, в отличие от других генов, экспрессируется только в печени. Описано более десяти различных полиморфизмов гена. Наиболее изученными и доказавшими свою связь с изменениями липидного состава крови, а также с влиянием на клинический аспект, являются два варианта: -1131 T>C и S19W.

Полиморфизм -1131 T>C связан с изменениями в регуляторной области гена APOA5, которые приводят к нарушению процесса трансляции и снижению уровня апоА5 в плазме крови.

В исследовании Yin Rui-Xing [34] на 1030 испытуемых без диагностированного атеросклероза, сахарного диабета и ИБС было достоверно найдено, что наличие аллели -1131C APOA5 ассоциируется с более высоким уровнем ТГ и значительным снижением уровня ЛПВП. В метаанализе 37 исследований с участием 37859 человек, проведенном Tongfeng Zhao et al. [31], были подтверждены те же связи.

В исследовании Ding Yan et al. [20], в которое вошли 229 человек с ИБС, показана связь между наличием полиморфизма -1131 T>C минорной аллели APOA5 и развитием ОКС.

В исследовании Shou W. et al. [29] с участием 3222 испытуемых найдено, что аллель С ОНП rs 226678 гена APOA5 ассоциируется с повышенным уровнем ТГ крови и высоким риском развития ИБС.

Исследования комбинаций нескольких ОНП показывают более тесную взаимосвязь с изменениями липидного спектра, чем какой-либо ОНП отдельно. Так, в исследовании Yin Rui-Xing et al. [34] на 1030 мужчинах и женщинах было доказано, что носители гаплотипа G-G-T-C-G (в последовательности APOA5 c.553G>T, APOA5 c.457G>A, APOA5 -1131T>C, APOC3 3238C>G, APOA1 -75bp G>A) имеют более высокий уровень ЛПВП и апоА1 в крови и, соответственно, более благоприятный прогноз, тогда как носители гаплотипа G-G-C-G-G имеют высокие концентрации ОХС, ТГ и апоВ, что связано с прогрессированием атеросклероза и развитием ИБС и ИМ. При изучении влияния 4 ОНП гена APOA5 (rs662799, rs3135506, rs2075291, rs2266788) на показатели липидного спектра в исследовании Shuyuan Li et al. [30] у 1174 жителей Восточной Азии было выявлено, что носители rs662799-C, rs3135506-C, rs2075291-T, rs2266788-C аллелей гена APOA5 имеют более высокий уровень ТГ крови.

В исследовании Seongwon Cha et al.[28] на 2949 корейцах было найдено, что гаплотип C-G-G и G-G-A ОНП rs662799, rs651821, rs6589566 соответственно связаны с повышенным уровнем ТГ крови и высоким риском развития метаболического синдрома.

Аполипопротеин Е (апоЕ) представляет собой белок, состоящий из 299 аминокислот. Одна из функций апоЕ – направление остатков хиломикронов в печень через Е-рецепторы, т.е. он является лигандом для рецепторов липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) клеток печени. Белок апоЕ также участвует в процессе откачки избытков холестерина из клеток печени, макрофагов и клеток нервной системы. При «аварийной» откачке печень синтезирует особые липопротеины очень низкой плотности, обогащенные апоЕ и эфирами холестерина, а также частицы ЛПВП, основным белком которых при этом является апоЕ.

Ген APOE локализован в 19-й хромосоме и имеет несколько полиморфных сайтов как в промоторной части, так и в экзонах. Самый изученный из них – полиморфизм в позициях 3937C/T и 4075C/T. Замена нуклеотидов приводит к замене аминокислот в положениях 112 и 158 аминокислотной последовательности белка, что, в свою очередь, способствует

Information about authors:

INOZEMTSEVA Anastasia Anatolevna, graduate student, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia. E-mail: nastya060988@yandex.ru

BARBARASH Olga Leonidovna, doctor of medical sciences, professor, director, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia.

изменению сродства апоЕ с рецепторами. Последнее обстоятельство влияет на уровень холестерина и других показателей липидного обмена в плазме крови. Так, аллель Е4 ассоциируется с атерогенным профилем и повышенным риском развития ССЗ.

Аллели Е2, наоборот, приписывают антиатерогенную, протективную роль. У носителей этой аллели снижен уровень общего холестерина крови [33]. Топчиевой Л.В. с соавторами [14], при сравнении 110 пациентов, перенесших ИМ и страдавших АГ, и 138 здоровых добровольцев, было найдено, что частота аллели Е4 и генотипа Е3/Е4 выше в группе людей, страдающих ССЗ.

Наличие различных аллелей APOE является селектирующим фактором. Так, распространенность аллели Е2 APOE выше в возрастной группе 45-64 лет, а аллели Е4 – у лиц в возрасте 25-44 лет. Таким образом, наличие аллели Е4 APOE связано с развитием ОКС, в том числе инфаркта миокарда, в молодом возрасте [2].

В крупном исследовании INTERHEART, в которое были включены более 27000 человек из 52 стран, была доказана взаимосвязь с инфарктом миокарда не только девяти факторов риска, таких как курение, алкоголь, сахарный диабет, ГБ, гиподинамия, абдоминальное ожирение, дислипидемия, психосоциальные факторы и низкое содержание в рационе овощей и фруктов, но и ОНП различных генов. Так, была найдена связь между 13 полиморфизмами и развитием инфаркта миокарда. При этом различные полиморфизмы гена APOA1 не показали статистически значимой корреляции с инфарктом миокарда, тогда как наличие аллели Е2 и Е4 гена APOE достоверно было связано с высоким риском инфаркта миокарда [17].

В метаболизме липидов можно выделить 3 ключевых момента – всасывание, транспорт и усвоение тканями, причем усвоение начинается с действия липопротеинлипазы, которая расщепляет триглицериды на жирные кислоты и глицерин. Таким образом, липопротеинлипаза является одним из ключевых факторов метаболизма липидов, она локализована на эндотелии сосудов, к которому прикрепляется протеогликановыми цепями гепаринсульфата. Апобелок С2 является активатором (кофактором) липопротеинлипазы. В его отсутствие наблюдается повышение уровня триглицеридов в плазме крови (семейная недостаточность альфа-липопротеинов, болезнь Тангира). Аполипопротеины С3 и Е, а также хлористый натрий и протаминсульфат, снижают активность фермента. Роль печеночной липазы заключается, во-первых, в гидролизе остаточных триглицеридов, в результате чего образуются ЛПНП, и, во-вторых, в превращении ЛПВП2 обратно в ЛПВП3 путем гидролиза ТГ и фосфолипидов, имеющихся в ЛПВП [3].

Ген липопротеинлипазы (LPL) расположен на хромосоме 8p22, состоит из 10 экзонов и кодирует предшественник фермента из 474 аминокислот. Аллель G в ОНП C1791G rs328 ассоциируется с благоприятными изменениями липидного состава: снижением ТГ и повышением ЛПВП. В исследовании В.Б. Закировой с соавторами [4] ОКС у 202 больных было показано, что аллель С встречается в 2 раза чаще у пациентов с инфарктом миокарда, при этом в группе умерших от ОКС частота генотипа СС составила 9 %, тогда как частота генотипа GG – только 2 %. Генотип СС также был ассоциирован с повторными госпитализациями по поводу ССЗ в течение 1 года после развития ОКС.

В исследовании Л.Д. Серовой с соавторами [10] у пациентов с ИБС разных возрастных групп было найдено, что аллель Н гена LPL достоверно чаще встречается у больных старше 90 лет (долгожителей), что позволяет считать ее благоприятным маркером стабильного течения заболевания.

В исследовании Steve E. Humphries et al. [22] на 2057 здоровых мужчинах-жителях Великобритании найдено, что наличие гаплотипа APOE E2/E3/E4 и LPL D9N связано с высоким риском развития ССЗ, причем комбинация этих ОНП с общепринятыми факторами риска, такими как возраст, гиперхолестеринемия, артериальная гипертензия (АГ) и курение, усиливает эту взаимосвязь.

J. David Spence et al. (2003), при исследовании 452 пациентов с подтвержденным атеросклерозом, нашли, что генотип D9N LPL может быть связан с развитием и прогрессированием церебрального атеросклероза, а, как уже было доказано ранее, атеросклеротическое поражение одного сосудистого бассейна – скорее исключение, чем правило, и частота мультифокального атеросклероза (МФА) достигает 95 %.

Существуют данные о влияние гена LPL на развитие инсулинорезистентности, еще одного фактора риска развития ИБС, а также патологического состояния, значительно ухудшающего прогноз и течение ССЗ. Так, в исследовании Mark O. Goodarzi et al. (2004) 514 человек с гиперинсулинемией было показано, что наличие гаплотипа G-A-G-G-G-G (в последовательности LPL rs7315-rs 8292-rs 8393-rs 8852-rs 9040-rs 9712) ассоциируется с инсулинорезистентностью, а гаплотипа G-A-T-T-C-G – наоборот, с чувствительностью к инсулину.

Белок-переносчик эфира холестерина (CETP) участвует в переносе эфира холестерина в атерогенные частицы липопротеинов, содержащие аполипопротеин В, к которым относятся липопротеины низкой плотности (ЛПНП). Такие данные стали основанием для разработки лекарственных препаратов, относящихся к классу ингибиторов белка-переносчика эфиров холестерина, применение которых, как предполагалось, может привести к снижению риска развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний. Кроме транспорта неполярных эфиров холестерина между липопротеинами высокой и низкой плотности, белок, переносящий эфиры холестерина, переносит полярные диацилглицериды от липопротеинов очень низкой плотности к ЛПВП. Взаимодействуя с апоА1 и апоВ100, CETP формирует тройственный комплекс, в котором проходит гетерообмен полярных и неполярных липидов: полистовые кислоты в форме эфиров холестерина переходят из апоА-1 в апоВ-100; в обратном направлении движутся полярные диацил-

глицериды (преимущественно насыщенные жирные кислоты).

Белковый транспортер эфиров холестерина кодируется геном CETP, расположенном на хромосоме 16q12-q21 и состоящем из 15 интронов и 16 экзонов. В гене CETP и прилегающих к нему областях найдены свыше 700 полиморфных участков, из которых наиболее хорошо изучен полиморфизм Taq1B, расположенного в интроне 1 гена CETP. Для аллеля Taq1B2, характеризующегося отсутствием участка узнавания рестриктазы TaqI, обнаружена ассоциация со сниженным риском сердечно-сосудистых заболеваний, пониженной транспортной активностью белка CETP и повышенным содержанием холестерина в составе ЛПВП в плазме крови.

В многоцентровом исследовании KORA у 1643 добровольцев [21] было доказано влияние различных полиморфизмов генов CETP, LPL, LPG на уровень ЛПВП в крови.

При анализе клинической составляющей было найдено наличие ассоциации между геном CETP и риском развития ИМ в ближайшие 10 лет. Так, наличие ОНП rs708272 в гене CETP связано с повышенным уровнем ЛПВП и снижением риска развития ИМ на 24 % [21]. При сравнении Y. Dementieva et al. [19] пациентов с ожирением и без него была доказана взаимосвязь между наличием ОНП rs5880 гена CETP и развитием ИБС у лиц с избыточной массой тела, тогда как у пациентов с нормальной массой тела корреляции не было.

Однако после многолетнего детального изучения ОНП можно отметить существующие недостаточно изученные аспекты. Наличие того или иного ОНП изолированно незначительно увеличивает риск развития заболевания, и только наличие десятков или сотен определенных аллелей приводит к развитию болезни. И, возможно, что для использования ОНП в качестве предикторов болезни потребуется более широкое тестирование, и полученный результат будет более сложным в своей интерпретации в отличие от биологических маркеров, когда лабораторная диагностика и интерпретация результата проще и быстрее [25]. Однако, генетические маркеры стабильны, их показатели не меняются в зависимости от терапии, сроков заболевания и других факторов.

Таким образом, на генетические полиморфизмы в оценке сердечно-сосудистого риска возлагается огромная роль. Это не только прогнозирование развития ССЗ у здоровых лиц, как это планировалось первоначально, но и возможность более четко выделять категорию пациентов с высоким риском ССЗ, в т.ч. путем сокращения самой многочисленной по всем существующим в настоящее время шкалам группы промежуточного риска [25]. Однако, имеющиеся в настоящий момент данные о влиянии генетических полиморфизмов липидных нарушений именно на клиническую, а не лабораторную, составляющую скудные, нередко ограничены малой выборкой, что требует дальнейших исследований в этом направлении.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES:

1. Bekmetova FM, Khan LE, Khashimov ShU, Trigulova RKh, Shek AB, Kurbanov RD. Clinical value distribution of polymorphism of lipidtransport systems genes in patients with unstable angina and coronary heart disease in family history. *Eurasian heart journal*. 2013; (2): 51-60. Russian (Бекметова Ф.М., Хан Л.Э., Хашимов Ш.У., Тригулова Р.Х., Шек А.Б., Курбанов Р.Д. Клиническое значение полиморфизма генов липидтранспортной системы у больных нестабильной стенокардией с отягощенным семейным анамнезом //Евразийский кардиологический журнал. 2013. № 2, С. 51-60)
2. Voevoda MI, Stepanov VA, Romashchenko AG, Maksimov VN. Apolipoprotein E polymorphism in Siberia populations and it's association with pathology. *Siberian scientific medical magazine*. 2006; (2): 63-72. Russian (Воевода М.И., Степанов В.А., Ромащенко А.Г., Максимов В.Н. Этногенетические особенности подверженности атеросклерозу в этнических группах Сибири на примере гена аполипопротеина Е //Сибирский научный медицинский журнал. 2006. № 2(120). С. 63-72)
3. Gozhenko AI, Kotyuzhinskaya SG. Lipoprotein lipase in pathology of lipid exchange. *Actual problems of transport medicine*. 2011; (2): 8-12. Russian (Гоженко А.И., Котюжинская С.Г. Липопротеинлипаза в патологии липидного обмена //Актуальные проблемы транспортной медицины. 2011. № 2(24). С. 8-12)
4. Zakirova VB, Galeeva ZM, Galyavich AS. Factors influencing the one-year fatality rate after the acute coronary syndrome. *Kazanskii medical journal*. 2008; (4): 417-422. Russian (Закирова В.Б., Галеева З.М., Галявич А.С. Факторы, влияющие на летальность в течение года после перенесенного острого коронарного синдрома //Казанский медицинский журнал. 2008. № 4. С.417-422)
5. Zalesskii VN, Gavrilenko TI. Autoimmune and immunoinflammatory processes at atherosclerosis, its nutriyentoprofilaktika and therapy. Kiev: Vipol, 2008. 592 p. Russian (Залесский В.Н., Гавриленко Т.И. Аутоиммунные и иммуновоспалительные процессы при атеросклерозе, его нутриентопрофилактика и терапия. Киев: Віпол, 2008. 592 с.)
6. Kovalenko VN, Talaeva TV, Bratus VV. Cholesterol, triglycerides, violations of an exchange of lipoproteins – the pathogenetic, diagnostic and predictive importance in an aterogenesis. *Jornual AMN Ukraine*. 2009; (15): 685-725. Russian (Коваленко В.Н., Талаева Т.В., Братусь В.В. Холестерин, триглицериды, нарушения обмена липопротеинов – патогенетическая, диагностическая и

прогностическая значимость в атерогенезе (обзор литературы и собственных исследований) //Журнал АМН України. 2009. № 15(4). С. 685-725)

7. Kopica NP, Litvin EI. Interleykin-10 and the C-protein as predictive markers of repeated vascular events after the acute coronary syndrome. *Vestnik of Harkovskyi National University*. 2010; (8): 42-46. Russian (Копица Н.П., Литвин Е.И. Интерлейкин-10 и С-реактивный протеин как прогностические маркеры повторных сосудистых событий после перенесенного острого коронарного синдрома //Вестник Харковского Национального университета. 2010. № 8. С. 42-46)
8. Kostenko VA, Skorodumova EA, Fedorov AN, Kiselgof OG. The relationship of C-reactive protein levels and clinical implications of myocardial infarction during hospital stay. *Regionarny blood circulation and microcirculation*. 2014; 13(2): 37-40. Russian (Костенко В.А., Скородумова Е.А., Федоров А.Н., Кисельгоф О.Г. Взаимосвязь уровня С-реактивного белка и особенностей клинического течения инфаркта миокарда на госпитальном этапе //Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2014. № 2. С. 37-40)
9. Kratnov AE, Uglov ES, Kratnov AA. Metabolic activity of neutrophiles, a level of pro-inflammatory cytokines and endothelial dysfunction in patients with the ischemic heart disease lethal outcome. *Modern technologies in medicine*. 2010; (2): 63-67. Russian (Кратнов А.Е., Углов Е.С., Кратнов А.А. Метаболическая активность нейтрофилов, уровень провоспалительных цитокинов и эндотелиальная дисфункция у больных со смертельным исходом ишемической болезни сердца //Современные технологии в медицине. 2010. № 2. С. 63-67)
10. Serova LD, Maligina NA, Vershinin AA, Melentev AS, Kostomarova IV, Melentev IA. Molecular and genetic markers for the forecast of a course of coronary heart disease at sick senior age groups. *Russian cardiological journal*. 2009; (4): 68-72. Russian (Серова Л.Д., Малыгина Н.А., Вершинин А.А., Мелентьев А.С., Костомарова И.В., Мелентьев И.А. Молекулярно-генетические маркеры для прогноза течения ишемической болезни сердца у больных старших возрастных групп //Российский кардиологический журнал. 2009. № 4. С. 68-72)
11. Miroshnikova VV, Rodigina TI, Demina EP, Kuryanov PS, Urasgildeeva SA, Gurevich VS et al. Associations of genetic options of an apoprotein of A1 with development of atherosclerosis in residents of St. Petersburg. *Ecological human genetics*. 2010; 8(2): 24-28. Russian (Мирошникова В.В., Родыгина Т. И., Демина Е. П., Курьянов П. С., Уразгильдеева С. А., Гуревич В. С. и др. Ассоциации генетических вариантов апопротеина А1 с развитием атеросклероза у жителей Санкт-Петербурга //Экологическая генетика человека. 2010. Т. 8, № 2. С. 24-28)
12. Orlova NV, Sitnikov VF, Chukaeva II, Prohin AV. The study of genetic conditionality of arterial hypertonia as a risk factor of cardiovascular diseases. *Medical almanah*. 2011; (3): 81-84. Russian (Орлова Н.В., Ситников В.Ф., Чукаева И.И., Прохин А.В. Изучение генетической обусловленности артериальной гипертонии как фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний //Медицинский альманах. 2011. № 3(16). С. 81-84)
13. Puzyrev VP, Stepanov VA, Makeeva OA. Genes of syntropies and cardiovascular continuum. *Vavilovskii journal of genetics and selections*. 2009; (3): 31-38. Russian (Пузырев В.П., Степанов В.А., Макеева О.А. Синтропные гены болезней сердечно-сосудистого континуума //Вавиловский журнал генетики и селекции. 2009. № 3. С. 31-38)
14. Topchieva LV, Rendakov NL, Kolomeichuk SN, Gurov EV, Korneva VA, Malysheva IE. Role of polymorphic options of a gene of Aro E in development of cardiovascular diseases in inhabitants of the Republic of Karelia. *Scientific notes of Petrozavodsk state university*. 2011; (4): 54-57. Russian (Топчиева Л. В., Рендаков Н.Л., Коломейчук С.Н., Гуров Э.В., Корнева В.А., Малышева И.Е. Роль полиморфных вариантов гена Apo E в развитии сердечно-сосудистых заболеваний у жителей республики Карелия //Ученые записки Петрозаводского государственного университета. Сер.: Естественные и технические науки. 2011. № 4(117). С. 54-57)
15. Shalenkova MA, Manyukova ET, Mikhailova ZD, Klimkin PF. The possibility to forecast the course of hospital period of acute coronary syndrome with the help of immune inflammation markers. *Practical medicine*. 2014; (6): 57-61. Russian (Шаленкова М.А., Манюкова Э.Т., Михайлова З.Д., Климкин П.Ф. Возможность прогнозирования течения госпитального периода острого коронарного синдрома с помощью маркеров иммунного воспаления //Практическая медицина. 2014. № 6. С. 57-61)
16. Abbasi SH, Boroumand MA. Expanded network of inflammatory markers of atherogenesis: where are we now? *Open Cardiovasc Med J*. 2010; 4: 38-44.
17. Anand SS, Xie C, Pare G. Genetic variants associated with myocardial infarction risk factors in over 8000 individuals from five ethnic groups: the INTERHEART Genetics Study. *Circ Cardiovasc Genet*. 2009; 2: 16-25.
18. Boriana R, Nikolova N. Newly determined molecular form apolipoprotein A1 Des Q243 and the ratio HDL/apolipoprotein A1 Des Q243 are significantly correlated with coronary artery disease. *Circulation*. 2012; 126: 215-234.

19. Dementieva Y, Green TL, Primerano DA, Wei L, Denvir J, Wehner P, Dodson S, Flood MR, Pollock BA, Huff M. Identification of genes contributing to cardiovascular disease in overweight and obese individuals from West Virginia. *West Virginia Medical Journal.* 2012; 108: 64-71.
20. Ding Yan, Zhu MA, Wang ZX, Zhu J, Feng JB, Li DS. Associations of polymorphisms in the apolipoprotein APOA1-C3-A5 gene cluster with acute coronary syndrome. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*. 2012; 56: 426-433.
21. Heid IM, Boes E, Muller M, Kollerits B, Lamina C, Coassin S et al. Genome-Wide association Analysis of High-Density Lipoprotein Cholesterol in the Population-Based KORA Study Sheds New Light on Intergenic Regions. *Circulation: Cardiovascular Genetics.* 2008; 10: 10-20.
22. Humphries Steve E, Cooper Jackie A, Talmud Philippa J, Miller George J. Candidate gene genotypes, along with conventional risk factors assessment, improve estimation of coronary heart disease risk in healthy UK men. *Clinical Chemistry.* 2007; 53: 8-16.
23. Kuo-Liong Chien, Ming-Fong Chen, Hsiu-Ching Hsu, Ta-Chen Su, Wei-Tien Chang, Chii-Ming Lee et al. Genetic association study of APOA1/C3/A4/A5 gene cluster and haplotypes on triglyceride and HDL cholesterol in a community-based population. *Clinica Chimica Acta.* 2008; 388: 78-83.
24. May Heidi Thomas, John R. Nelson, Krishnaji R Kulkarni, Jeffrey L. Anderson, Benjamin D. Horne, Tami L. Bair et al. The utility of apolipoprotein A1, remnant lipoproteins, and the apolipoprotein A1 remnant ratio to the incidence of coronary heart disease in a primary prevention cohort of African americans overall and by sex: the Jackson heart study. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 63: 64-76.
25. Musunuru Kiran, Hickey KT, Al-Khatib SM, Delles C, Fornage M, Fox CS et al. Basic Concepts and Potential Applications of Genetics and Genomics for Cardiovascular and Stroke Clinicians. A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation Cardiovascular Genetics.* 2015; 2: 1-27.
26. O'Brien P, Alborn W, Sloan J. The novel apolipoprotein A5 present in human serum, is associated with VLDL, HDL, and chylomicrons, and circulates at very low concentrations compared with other apolipoproteins. *Clinical Chemistry.* 2005; 2: 351–359.
27. Raman K, Chong M, Akhtar-Danesh GG. Genetic markers of inflammation and their role in cardiovascular disease. *Can. J. Cardiol.* 2013; 29(1): 67-74.
28. Seongwon Cha, Hyunjoo Yu, Ah Yeon Park, Kwang Hoon Song. Effects of apolipoprotein A5 haplotypes on the ratio of triglyceride to high-density lipoprotein cholesterol and the risk for metabolic syndrome in Koreans. *Lipids in Health and Disease.* 2014; 13: 1-7.
29. Shou W, Wang Y, Xie F, Wang B, Yang L, Wu H et al. A functional polymorphism affecting the APOA5 gene expression is causally associated with plasma triglyceride levels conferring coronary atherosclerosis risk in Han Chinese Population. *Biochim Biophys Acta.* 2014; 11: 2147-2154.
30. Shuyuan Li, Bin Hu, Yi Wang, Di Wu, Li Jin, Xiaofeng Wang. Influences of APOA5 Variants on Plasma Triglyceride Levels in Uyghur Population. *Plos One.* 2014; 9: 1-8.
31. Tongfeng Zhao, Jiangpei Zhao Association of the apolipoprotein A5 gene -1131 T>C polymorphism with fasting blood lipids: a meta-analysis in 37859 subjects. *BMC Medical Genetic* 2010, [Электронный ресурс] URL: http://www.biomedcentral.com/1471-2350/11/120
32. Waldman B, Jenkins AJ, Davis TM, Taskinen MR, Scott R, O'Connell RL et al. Association Between High Density Lipoprotein Cholesterol, Apolipoprotein-A1 and Long Term Glycemia: The FIELD Study. *Circulation.* 2013; 128: 233-240.
33. Yin Rui-Xing, Shangling P, Jinzhen W, Weixiong L, Dezha Y. Apolipoprotein E gene polymorphism and serum lipid levels in the Guangxi Hei Yi Zhuang and Han populations. *Exp. Biol. Med.* 2008; 233: 409-418.
34. Yin Rui-Xing, Yi-Yang Li, Chao-Qiang Lai Apolipoprotein A1/C3/A5 haplotypes and serum lipid levels. *Lipids in Health and Disease.* 2011; 10(140): 1-16.

Статья поступила в редакцию 8.04.2015 г.

Понасенко А.В., Хуторная М.В., Кутихин А.Г., Южалин А.Е., Хрячкова О.Н., Головкин А.С.
ФГБНУ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, г. Кемерово, Россия,
Кафедра онкологии, Оксфордский институт радиационной онкологии, Оксфордский университет, Оксфорд, Соединенное Королевство Великобритании и Северной Ирландии
Северо-Западный Федеральный медицинский исследовательский центр, г. Санкт-Петербург, Россия

СВЯЗЬ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА Toll-ПОДОБНОГО РЕЦЕПТОРА 2 С РИСКОМ РАЗВИТИЯ МИТРАЛЬНЫХ ПОРОКОВ СЕРДЦА

Предметом исследования явились 80 пациентов, перенесших операцию репротезирования митрального клапана по поводу его стеноза на фоне кальцификации, и 300 доноров крови.
Цель исследования – выявить полиморфизмы генов рецепторов врожденного иммунного ответа (TLR1 (rs5743551, rs5743611), TLR2 (rs3804099, rs5743708), TLR4 (rs4986790, rs4986791), TLR6 (rs3775073, rs5743810), TREM-1 (rs1817537, rs3804277, rs6910730, rs7768162, rs2234246, rs4711668, rs9471535, rs2234237)), имеющих значение при формировании пороков и кальцификации биопротезов митральных клапанов сердца.
Методы исследования. Генотипирование методом аллель-специфичной ПЦР в реальном времени.
Основные результаты. Генотип C/T rs3804099 TLR2 статистически значимо ассоциирован с более чем двукратным увеличением риска развития митральных пороков сердца (ОШ = 2,17; 95% ДИ = 1,28-3,67; P = 0,004, с поправкой на пол и возраст). Особенно данный эффект был выражен у женщин (ОШ = 3,15; 95% ДИ = 1,44-6,90; P = 0,0093, с поправкой на возраст) и у пациентов старше 50 лет (ОШ = 2,65; 95% ДИ = 1,13-6,22; P = 0,025, с поправкой на пол).
Область применения. Кардиология и кардиохирургия.
Выводы: В формировании пороков и кальцификации биопротезов митральных клапанов сердца имеется вклад полиморфизмов генов рецепторов врожденного иммунитета, причем у женщин и возрастных пациентов их эффекты выражены интенсивнее.

Ключевые слова: *пороки сердца; кальцификация митрального кольца; интерлейкин-6; полиморфизмы генов; биопротезы клапанов сердца.*

Ponasenko A.V., Khutornaya M.V., Kutikhin A.G., Yuzhalin A.E., Hryachkova O.N., Golovkin A.S.
Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia,
Department of Oncology, Cancer Research UK and Medical Research Council Oxford Institute for Radiation Oncology, University of Oxford, Oxford, United Kingdom,
Federal North-West Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia

TOLL-LIKE RECEPTOR 2 GENE POLYMORPHISM IS ASSOCIATED WITH RISK OF MITRAL VALVE DISEASE

Subject. A total of 80 consecutive Russian patients who underwent mitral valve replacement surgery due to mitral valve disease and 300 healthy age, gender, and ethnicity-matched blood donors recruited in the study.
Aim – to investigate the genes encoding innate immune receptors (TLR1 (rs5743551, rs5743611), TLR2 (rs3804099, rs5743708), TLR4 (rs4986790, rs4986791), TLR6 (rs3775073, rs5743810), TREM-1 (rs1817537, rs3804277, rs6910730, rs7768162, rs2234246, rs4711668, rs9471535, rs2234237)) with the aim to find polymorphisms with functional consequences that may predict the risk of mitral valve disease and bioprosthetic mitral valve failure due to calcification.
Methods. Allele-specific real-time polymerase chain reaction.
Results. We have found that C/T genotype of rs3804099 polymorphism within TLR2 gene has been associated with more than 2-fold risk increase (OR = 2,17; 95% CI = 1,28-3,67; P = 0,004, adjusted by age and gender). Furthermore, it has been even higher in females (OR = 3,15; 95% CI = 1,44-6,90; P = 0,0093, adjusted by age) and in subjects over 50 years of age (OR = 2,65; 95% CI = 1,13-6,22; P = 0,025, adjusted by gender).
Field. Cardiology and cardiac surgery.
Conclusions. Polymorphisms of genes encoding innate immune receptors have an impact on mitral valve disease and bioprosthetic heart valve calcification, particularly in females and elderly.

Key words: *valvular heart disease; mitral annular calcification; interleukin-6; gene polymorphisms; bioprosthetic heart valve.*

Наиболее частой причиной формирования стенозов митрального клапана сердца является их кальцификация [1], что ассоциировано с формированием сердечно-сосудистых заболеваний и в полтора раза увеличивает риск летального исхода при этой патологии. К настоящему времени не найдено эффективных консервативных методов предотвращения и лечения стенозов клапанов сердца и операция по их протезированию в ряде случаев является единственно возможным способом сохранения жизни пациенту [2]. В отличие от механических протезов клапанов сердца, биологические протезы обладают рядом преимуществ, в том числе позволяют в послеоперационном периоде отказаться от постоянного приема антикоагулянтов [3]. Однако биома-

Корреспонденцию адресовать:
ПОНАСЕНКО Анастасия Валериевна,
650002, г. Кемерово, ул. Сосновый бульвар, д. 6,
ФГБНУ НИИ КПССЗ.
Тел.: +7-951-591-05-50:8 (3842) 64-41-56.
E-mail: ponasenkoav@list.ru

териал, применяемый для изготовления биологических протезов митрального клапана, в процессе эксплуатации подвергается прогрессивным дегенеративным изменениям, одной из основных причин которой является кальцификация [4]. В то же время, в гистологических препаратах створок клапанов сердца с кальцинатами присутствуют признаки хронического воспаления, активным участником которого является система врожденного иммунного ответа [5].

Таким образом, кальцификация митрального клапана (КМК) является сложной проблемой, требующей изучения с различных позиций. Так же из литературных источников известно, что имеется семейная предрасположенность к КМК [6], одновременно имеются данные о популяционных различиях в частоте дисфункций биопротезов, обусловленных кальцификацией, между населением европейской части России и юга Западной Сибири [7]. Однако, к настоящему времени не определено безусловных геномных предикторов кальцификации ни нативных, ни биопротезов митрального клапана [8]. В то же время, выявление генов-кандидатов кальцификации может помочь в определении механизмов КМК и обеспечить патогенетически обоснованное лечение этой патологии.

Наиболее распространённым способом определения вклада отдельных генов в течение заболевания является анализ ассоциаций однонуклеотидных полиморфизмов генов-кандидатов с изучаемым патологическим процессом. Однонуклеотидные полиморфизмы, в зависимости от их места в гене, могут иметь различные последствия: изменять аминокислотный состав кодируемого белка или белковый сплайсинг, или скорость и/или количество синтезируемого белка, что, в свою очередь, оказывает влияние на биологическую функцию белка [9].

Цель исследования – определить наличие ассоциаций между отдельными полиморфизмами некоторых генов рецепторов врожденного иммунного ответа (гены рецепторов системы TLR и TREM-1) и пороками сердца, обусловленными кальцификацией митрального клапана.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследуемая группа

Критериями включения в исследование были принадлежность к русскому этносу, проживание в Кемеровской области на протяжении как минимум двух поколений, операция по замене митрального клапана вследствие его пороков и подписание протокола информированного согласия на участие в исследовании. Критериями исключения были наличие злокачественных опухолей в анамнезе, а также сопутствующие аутоиммунные и психические заболевания.

В исследование были включены 102 пациента, поступивших в НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (г. Кемерово, Россия) в период с 2011 по 2013 гг. и перенесших операцию по замене митрального клапана вследствие его пороков. Стоит отметить, что 22 пациента были исключены из исследования в соответствии с указанными выше критериями. В конечном итоге в опытную группу были включены 80 пациентов (26 мужчин и 54 женщины) в возрасте от 25 до 69 лет (средний возраст 50,77 лет, 95% доверительный интервал (ДИ) для среднего 48,83-52,70 лет, стандартное отклонение 8,52 года). Несостоятельность биопротеза митрального клапана вследствие кальцификации была диагностирована у 23 пациентов (29,87 %). Клинико-патологические характеристики исследуемых больных представлены в таблице 1.

Контрольная группа была сформирована из асимптомных доноров крови (300 человек, 110 мужчин,

Таблица 1
Клинико-патологические характеристики пациентов, перенесших операцию по замене митрального клапана
Table 1
Clinical and pathological characteristics of patients undergoing surgery for replacement of the mitral valve

Характеристика	Количество, N (%)
Недостаточность митрального клапана III-IV функционального класса	70 (93,33 %)
Артериальная гипертензия	23 (29,87 %)
Сахарный диабет	6 (7,80 %)
Стабильная стенокардия	9 (11,69 %)
Инфаркт миокарда в анамнезе	6 (7,79 %)
Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе	10 (12,99 %)
Заболевания периферических артерий	2 (2,60 %)
Хронической пиелонефрит	16 (20,78 %)
Кальцификация биопротеза митрального клапана	23 (29,87 %)

Сведения об авторах:
ПОНАСЕНКО Анастасия Валериевна, канд. мед. наук, зав. лабораторией геномной медицины, отдел экспериментальной и клинической кардиологии, ФГБНУ НИИ КПССЗ, г. Кемерово, Россия. E-mail: ponasenkoav@list.ru
ХУТОРНАЯ Мария Владимировна, мл. науч. сотрудник, лаборатория геномной медицины, отдел экспериментальной и клинической кардиологии, ФГБНУ НИИ КПССЗ, г. Кемерово, Россия. E-mail: masha_hut@mail.ru
КУТИХИН Антон Геннадьевич, мл. науч. сотрудник, лаборатория геномной медицины, отдел экспериментальной и клинической кардиологии, ФГБНУ НИИ КПССЗ, г. Кемерово, Россия. E-mail: antonkutikhin@gmail.com
ЮЖАЛИН Арсений Евгеньевич, аспирант, кафедра онкологии, Оксфордский институт радиационной онкологии, Оксфордский университет, Оксфорд, Соединенное Королевство Великобритании и Северной Ирландии. E-mail: yuzhalin@gmail.com
ХРЯЧКОВА Оксана Николаевна, мл. науч. сотрудник, лаборатория геномной медицины, отдел экспериментальной и клинической кардиологии, ФГБНУ НИИ КПССЗ, г. Кемерово, Россия. E-mail: oksana_hryachkova@mail.ru
ГОЛОВКИН Алексей Сергеевич, доктор мед. наук, ст. науч. сотрудник, институт молекулярной биологии и генетики, Северо-Западный Федеральный медицинский исследовательский центр, г. Санкт-Петербург, Россия. E-mail: golovkin_a@mail.ru

190 женщин) в возрасте от 21 до 81 года (средний возраст 53,09 лет, 95%ДИ для среднего 51,61-54,57 лет, стандартное отклонение 13,06 лет), спаренных с опытной группой по полу, возрасту и этнической принадлежности и не имевших в анамнезе сердечно-сосудистых заболеваний, основных факторов риска ишемических событий, злокачественных опухолей, хронических инфекционных, аутоиммунных и психических заболеваний. Гендерно-возрастные характеристики опытной и контрольной групп приведены в таблице 2, различия между этими двумя группами не были статистически значимыми. Исследование было одобрено местным этическим комитетом, и всеми участниками исследования был подписан протокол информированного согласия после полного разъяснения им целей и протокола исследования.

Диагностика митральных пороков сердца и решение об операции по замене митрального клапана были основаны на рекомендациях Европейского общества кардиологов [10]. Для замены нативных клапанов использовались биопротезы КемКор и ПериКор, предварительно консервированные диэпоксидом для сохранения структурной целостности [11]. После хирургического вмешательства функциональное состояние биопротеза регулярно оценивалось при помощи эхокардиографии. Кальцификация биопротезов митрального клапана подтверждалась методами световой (окраска по Коссу) и сканирующей электронной микроскопии.

Выбор однонуклеотидных полиморфизмов, генотипирование

Тремя основными критериями для выбора однонуклеотидных полиморфизмов были (1) высокая распространенность в популяции (частота минорного аллеля ≥ 5 % в русской популяции согласно HapMap), (2) предполагаемые или доказанные функциональные последствия на молекулярном уровне и (3) малое количество или отсутствие исследований роли относительно ИБС. Для выбора полиморфизмов использовались базы данных NCBI dbSNP (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP), SNPinfo (http://snpinfo.niehs.nih.gov/snpinfo/snpfunc.htm) и SNPnexus (http://www.snp-nexus.org/) [12, 13]. Всего было изучено 16 полиморфизмов 5 генов, кодирующих Toll-подобные рецепторы (Toll-like receptors, TLR) и Триггерный рецептор, экспрессируемый на миелоидных клетках-1 (TREM-1, табл. 3).

Пять миллилитров цельной периферической венозной крови забирали в пробирку с этилендиаминтетрауксусной кислотой (ЭДТА). Геномную ДНК выделяли фенол-хлороформным методом в соответствии со стандартным протоколом. Генотипирование проводили в 96-луночном формате по технологии TaqMan (аллель-специфичная ПЦР) при помощи амплификатора Viial 7 Real-Time PCR в соответствии с протоколом производителя. Лабораторный персонал, осуществлявший генотипирование, не знал, к опытной или контрольной группе пациентов принадлежат образцы ДНК. Контроль качества генотипирования проводили посредством повторного генотипирования 10 % образцов.

Статистический анализ

Распределение возраста было нормальным в соответствии с критерием д'Агостино-Пирсона. Для описания возраста участников исследования вычисляли среднее арифметическое, стандартное отклонение и

Таблица 2
Гендерно-возрастные характеристики опытной и контрольной групп
Table 2
Gender-age characteristics of the experimental and control groups

Характеристика	Контрольная группа	Опытная группа	Всего	P
Объем выборки	300 (78,95 %)	80 (21,05 %)	380 (100,00 %)	
Средний возраст	53,09 (51,61-54,57)	50,77 (48,83-52,70)	52,61 (51,37-53,86)	
Стандартное отклонение от среднего возраста	13,06	8,52	12,3	0,14
Мужчины	110 (37,00 %)	26 (32,50 %)	136 (35,79 %)	0,58
Женщины	190 (63,00 %)	54 (67,50 %)	244 (64,21 %)	

Information about authors:
PONASENKO Anastasia Valerievna, candidate of medical sciences, head of the laboratory for genomic medicine, division of experimental and clinical cardiology, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia. E-mail: ponasenkoav@list.ru
KHUTORNAYA Maria Vladimirovna, junior researcher, laboratory for genomic medicine, division of experimental and clinical cardiology, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia. E-mail: masha_hut@mail.ru
KUTIKHIN Anton Gennadievich, junior researcher, laboratory for genomic medicine, division of experimental and clinical cardiology, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia. E-mail: antonkutikhin@gmail.com
YUZHALIN Arseniy Evgenievich, graduate student, Department of Oncology, Cancer Research UK and Medical Research Council Oxford Institute for Radiation Oncology, University of Oxford, Oxford, United Kingdom. E-mail: yuzhalin@gmail.com
HRYACHKOVA Oksana Nikolaevna, junior researcher, laboratory for genomic medicine, division of experimental and clinical cardiology, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia. E-mail: oksana_hryachkova@mail.ru
GOLOVKIN Alexey Sergeevich, doctor of medical sciences, senior researcher, Institute of Molecular Biology and Genetics, Federal North-West Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia.

Таблица 3
Характеристики исследованных генных полиморфизмов
Table 3
The characteristics studied gene polymorphisms

Полиморфизм	Нуклеотидная замена	Хромосомная позиция	Аминокислотная замена
TLR1			
rs5743551	T>C	38807654	5'-upstream
rs5743611	C>G	38800214	Arg80Thr
TLR2			
rs3804099	T>C	154624656	Asn199Asn
rs5743708	G>A	154626317	Arg753Gln
TLR4			
rs4986790	A>G	120475302	Asp299Gly
rs4986791	C>T	120475602	Thr399Ile
TLR6			
rs3775073	T>C	38829832	Lys421Lys
rs5743810	A>G	38830350	Ser249Pro
TREM-1			
rs1817537	C>G	41244567	интронный
rs3804277	C>T	41245172	интронный
rs6910730	A>G	41246633	3'-downstream
rs7768162	A>G	41255511	5'-upstream
rs2234246	C>T	41243740	3'-нетранслируемый регион
rs4711668	T>C	41246473	3'-downstream
rs9471535	T>C	41255490	5'-upstream
rs2234237	T>A	41250466	Thr25Ser

95% доверительный интервал (95% ДИ) для среднего арифметического; для описания качественных данных вычисляли доли (MedCalc, MedCalc Software, Бельгия). Статистический анализ результатов генотипирования проводили посредством программы SNPStats [14]. Равновесие Харди-Вайнберга (РХВ) определялось при помощи критерия хи-квадрат Пирсона с одной степенью свободы для сравнения наблюдаемых и ожидаемых частот генотипов. Для оценки риска вычисляли отношение шансов (ОШ) и 95% ДИ для ОШ по пяти моделям наследования (кодоминантной, доминантной, рецессивной, сверхдоминантной и лог-аддитивной). Выбор наиболее вероятной модели наследования осуществляли по информационному критерию Акаике (Akaike information criterion, AIC); модель с наименьшим значением этого критерия принимали в качестве наиболее вероятной. Различия признавали статистически значимыми при вероятности отклонить верную нулевую гипотезу p менее 0,05. Поправку на множественные сравнения проводили при помощи вычисления средней доли ложных отклонений гипотез (False Discovery Rate, FDR, http://users.ox.ac.uk/~npike/fdr/) и критерия перестановок (permutation test, Statxact 9, Cytel Inc., MA, USA). Для многофакторного анализа провели логистическую регрессию с пошаговым включением и исключением предикторов (MedCalc, MedCalc Software, Belgium) с построением ROC-кривой и вычислением площади под кривой.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Выявлено, что генотип C/T полиморфизма rs3804099 гена TLR2 статистически значимо ассоциирован (табл. 4) с более чем двукратным увеличением риска развития митральных пороков сердца (ОШ = 2,17; 95% ДИ = 1,28-3,67; P = 0,004, с поправкой на пол и возраст). Особенно данный эффект был выражен у женщин (ОШ = 3,15; 95% ДИ = 1,44-6,90; P = 0,0093, с поправкой на возраст) и у пациентов старше 50 лет (ОШ = 2,65; 95% ДИ = 1,13-6,22; P = 0,025, с поправкой на пол).

С целью выявления предикторных клинических и геномных маркеров кальцификации биопротезов митрального клапана была проведена логистическая регрессия с пошаговым включением и исключением предикторов (табл. 5). Ценных предикторных клинических и геномных маркеров обнаружено не было.

Таблица 4
Связь полиморфизмов генов, кодирующих Toll-подобные рецепторы и TREM-1, с риском развития митральных пороков сердца
Table 4
Contact polymorphisms of genes encoding Toll-like receptors and the TREM-1, with the risk of mitral heart defects

Полиморфизм	Модель наследования	Генотип	Контрольная группа	Опытная группа	ОШ (95%ДИ)	P	РХВ
			TLR1				
rs5743551	Кодоминантная	T/T	172 (57,3%)	40 (53,3%)	1	0,1	0,58
		C/T	109 (36,3%)	34 (45,3%)	1,30 (0,77-2,19)		
		C/C	19 (6,3%)	1 (1,3%)	0,23 (0,03-1,81)		
	Доминантная	T/T	172 (57,3%)	40 (53,3%)	1	0,6	
		C/T-C/C	128 (42,7%)	35 (46,7%)	1,15 (0,69-1,91)		
	Рецессивная	T/T-C/T	281 (93,7%)	74 (98,7%)	1	0,058	
		C/C	19 (6,3%)	1 (1,3%)	0,21 (0,03-1,60)		
	Сверхдоминантная	T/T-C/C	191 (63,7%)	41 (54,7%)	1	0,2	
		C/T	109 (36,3%)	34 (45,3%)	1,40 (0,84-2,35)		
	Лог-аддитивная	-	-	-	0,96 (0,63-1,48)	0,86	

Таблица 4 (продолжение)
Table 4 (continuance)

rs5743611	Кодоминантная	C/C	193 (64,3%)	46 (61,3%)	1		0,87
		C/G	95 (31,7%)	25 (33,3%)	1,07 (0,62-1,85)	0,81	
		G/G	12 (4%)	4 (5,3%)	1,48 (0,45-4,86)		
	Доминантная	C/C	193 (64,3%)	46 (61,3%)	1	0,69	
		C/G-G/G	107 (35,7%)	29 (38,7%)	1,11 (0,66-1,88)		
	Рецессивная	C/C-C/G	288 (96%)	71 (94,7%)	1	0,55	
		G/G	12 (4%)	4 (5,3%)	1,45 (0,45-4,69)		
	Сверхдоминантная	C/C-G/G	205 (68,3%)	50 (66,7%)	1	0,88	
		C/G	95 (31,7%)	25 (33,3%)	1,04 (0,61-1,79)		
	Лог-аддитивная	-	-	-	1,13 (0,73-1,76)	0,58	
	TLR2						
rs5743708	-	G/G	279 (93%)	70 (93,3%)	1	0,92	0,99
		A/G	21 (7%)	5 (6,7%)	0,95 (0,34-2,62)		
rs3804099	Кодоминантная	T/T	118 (39,3%)	21 (28%)	1		0,75
		C/T	131 (43,7%)	46 (61,3%)	2,11 (1,18-3,78)	0,014	
		C/C	51 (17%)	8 (10,7%)	0,91 (0,38-2,20)		
	Доминантная	T/T	118 (39,3%)	21 (28%)	1	0,044	
		C/T-C/C	182 (60,7%)	54 (72%)	1,76 (1,00-3,09)		
	Рецессивная	T/T-C/T	249 (83%)	67 (89,3%)	1	0,16	
		C/C	51 (17%)	8 (10,7%)	0,58 (0,26-1,29)		
	Сверхдоминантная	T/T-C/C	169 (56,3%)	29 (38,7%)	1	0,004	
		C/T	131 (43,7%)	46 (61,3%)	2,17 (1,28-3,67)		
	Лог-аддитивная	-	-	-	1,13 (0,79-1,63)	0,5	
	TLR4						
rs4986790	Кодоминантная	A/A	253 (84,3%)	64 (85,3%)	1		0,99
		A/G	46 (15,3%)	10 (13,3%)	0,86 (0,41-1,80)	0,61	
		G/G	1 (0,3%)	1 (1,3%)	3,71 (0,22-61,96)		
	Доминантная	A/A	253 (84,3%)	64 (85,3%)	1	0,82	
		A/G-G/G	47 (15,7%)	11 (14,7%)	0,92 (0,45-1,88)		
	Рецессивная	A/A-A/G	299 (99,7%)	74 (98,7%)	1	0,37	
		G/G	1 (0,3%)	1 (1,3%)	3,80 (0,23-63,25)		
	Сверхдоминантная	A/A-G/G	254 (84,7%)	65 (86,7%)	1	0,66	
		A/G	46 (15,3%)	10 (13,3%)	0,85 (0,40-1,78)		
	Лог-аддитивная	-	-	-	0,99 (0,51-1,93)	0,98	
rs4986791	Кодоминантная	C/C	252 (84%)	64 (85,3%)	1		0,73
		C/T	47 (15,7%)	9 (12%)	0,76 (0,35-1,64)	0,2	
		T/T	1 (0,3%)	2 (2,7%)	6,93 (0,60-79,54)		
	Доминантная	C/C	252 (84%)	64 (85,3%)	1	0,78	
		C/T-T/T	48 (16%)	11 (14,7%)	0,90 (0,44-1,84)		
	Рецессивная	C/C-C/T	299 (99,7%)	73 (97,3%)	1	0,1	
		T/T	1 (0,3%)	2 (2,7%)	7,19 (0,63-82,42)		
	Сверхдоминантная	C/C-T/T	253 (84,3%)	66 (88%)	1	0,43	
		C/T	47 (15,7%)	9 (12%)	0,74 (0,34-1,59)		
	Лог-аддитивная	-	-	-	1,06 (0,56-2,00)	0,87	
	TLR6						
rs3775073	Кодоминантная	T/T	98 (32,7%)	17 (22,7%)	1		0,6
		T/C	138 (46%)	43 (57,3%)	1,80 (0,97-3,36)	0,16	
		C/C	64 (21,3%)	15 (20%)	1,38 (0,64-2,96)		
	Доминантная	T/T	98 (32,7%)	17 (22,7%)	1	0,084	
		T/C-C/C	202 (67,3%)	58 (77,3%)	1,67 (0,92-3,03)		
	Рецессивная	T/T-T/C	236 (78,7%)	60 (80%)	1	0,84	
		C/C	64 (21,3%)	15 (20%)	0,94 (0,50-1,77)		

Таблица 4 (продолжение)
Table 4 (continuance)

	Сверхдоминантная	T/T-C/C	162 (54%)	32 (42,7%)	1	0,085	
		T/C	138 (46%)	43 (57,3%)	1,57 (0,94-2,63)		
	Лог-аддитивная	-	-	-	1,20 (0,84-1,71)	0,33	
rs5743810	Кодоминантная	G/G	144 (48%)	34 (45,3%)	1		0,06
		A/G	113 (37,7%)	36 (48%)	1,31 (0,77-2,24)	0,1	
		A/A	43 (14,3%)	5 (6,7%)	0,48 (0,18-1,32)		
	Доминантная	G/G	144 (48%)	34 (45,3%)	1	0,75	
		A/G-A/A	156 (52%)	41 (54,7%)	1,09 (0,65-1,81)		
	Рецессивная	G/G-A/G	257 (85,7%)	70 (93,3%)	1	0,059	
		A/A	43 (14,3%)	5 (6,7%)	0,42 (0,16-1,12)		
	Сверхдоминантная	G/G-A/A	187 (62,3%)	39 (52%)	1	0,13	
		A/G	113 (37,7%)	36 (48%)	1,49 (0,89-2,49)		
	Лог-аддитивная	-	-	-	0,89 (0,61-1,29)	0,53	
			TREM-1				
rs2234246	Кодоминантная	C/C	78 (26%)	19 (25,3%)	1		0,47
		C/T	158 (52,7%)	37 (49,3%)	0,96 (0,52-1,78)	0,74	
		T/T	64 (21,3%)	19 (25,3%)	1,23 (0,60-2,53)		
	Доминантная	C/C	78 (26%)	19 (25,3%)	1	0,91	
		C/T-T/T	222 (74%)	56 (74,7%)	1,03 (0,58-1,85)		
	Рецессивная	C/C-C/T	236 (78,7%)	56 (74,7%)	1	0,44	
		T/T	64 (21,3%)	19 (25,3%)	1,26 (0,70-2,29)		
	Сверхдоминантная	C/C-T/T	142 (47,3%)	38 (50,7%)	1	0,59	
		C/T	158 (52,7%)	37 (49,3%)	0,87 (0,52-1,45)		
	Лог-аддитивная	-	-	-	1,11 (0,76-1,60)	0,59	
rs4711668	Кодоминантная	C/C	116 (38,9%)	29 (38,7%)	1		0,99
		T/C	138 (46,3%)	37 (49,3%)	1,07 (0,62-1,86)	0,85	
		T/T	44 (14,8%)	9 (12%)	0,85 (0,37-1,96)		
	Доминантная	C/C	116 (38,9%)	29 (38,7%)	1	0,94	
		T/C-T/T	182 (61,1%)	46 (61,3%)	1,02 (0,61-1,72)		
	Рецессивная	C/C-T/C	254 (85,2%)	66 (88%)	1	0,61	
		T/T	44 (14,8%)	9 (12%)	0,82 (0,38-1,78)		
	Сверхдоминантная	C/C-T/T	160 (53,7%)	38 (50,7%)	1	0,67	
		T/C	138 (46,3%)	37 (49,3%)	1,12 (0,67-1,86)		
	Лог-аддитивная	-	-	-	0,96 (0,66-1,40)	0,84	
rs3804277	Кодоминантная	C/C	80 (26,7%)	20 (26,7%)	1		0,54
		C/T	158 (52,7%)	36 (48%)	0,90 (0,49-1,66)	0,65	
		T/T	62 (20,7%)	19 (25,3%)	1,22 (0,60-2,50)		
	Доминантная	C/C	80 (26,7%)	20 (26,7%)	1	0,97	
		C/T-T/T	220 (73,3%)	55 (73,3%)	0,99 (0,56-1,76)		
	Рецессивная	C/C-C/T	238 (79,3%)	56 (74,7%)	1	0,39	
		T/T	62 (20,7%)	19 (25,3%)	1,31 (0,72-2,37)		
	Сверхдоминантная	C/C-T/T	142 (47,3%)	39 (52%)	1	0,45	
		C/T	158 (52,7%)	36 (48%)	0,82 (0,49-1,37)		
	Лог-аддитивная	-	-	-	1,10 (0,76-1,59)	0,62	
rs2234237	Кодоминантная	T/T	238 (79,3%)	61 (81,3%)	1		0,41
		A/T	60 (20%)	14 (18,7%)	0,87 (0,46-1,68)	0,56	
		A/A	2 (0,7%)	0 (0%)	0,00 (0,00-NA)		
	Доминантная	T/T	238 (79,3%)	61 (81,3%)	1	0,61	
		A/T-A/A	62 (20,7%)	14 (18,7%)	0,84 (0,44-1,62)		
	Рецессивная	T/T-A/T	298 (99,3%)	75 (100%)	1	0,32	
		A/A	2 (0,7%)	0 (0%)	0,00 (0,00-NA)		

Таблица 4 (продолжение)
Table 4 (continuance)

	Сверхдоминантная	T/T-A/A	240 (80%)	61 (81,3%)	1	0,71	
		A/T	60 (20%)	14 (18,7%)	0,88 (0,46-1,69)		
	Лог-аддитивная	-	-	-	0,82 (0,44-1,54)	0,53	
rs6910730	Кодоминантная	A/A	236 (78,7%)	59 (78,7%)	1		0,6
		A/G	61 (20,3%)	16 (21,3%)	0,99 (0,53-1,86)	0,45	
		G/G	3 (1%)	0 (0%)	0,00 (0,00-NA)		
	Доминантная	A/A	236 (78,7%)	59 (78,7%)	1	0,85	
		A/G-G/G	64 (21,3%)	16 (21,3%)	0,94 (0,51-1,76)		
	Рецессивная	A/A-A/G	297 (99%)	75 (100%)	1	0,21	
		G/G	3 (1%)	0 (0%)	0,00 (0,00-NA)		
	Сверхдоминантная	A/A-G/G	239 (79,7%)	59 (78,7%)	1	0,97	
		A/G	61 (20,3%)	16 (21,3%)	1,01 (0,54-1,89)		
	Лог-аддитивная	-	-	-	0,89 (0,49-1,62)	0,7	
rs1817537	Кодоминантная	C/C	79 (26,3%)	20 (26,7%)	1		0,54
		C/G	158 (52,7%)	36 (48%)	0,89 (0,48-1,64)	0,68	
		G/G	63 (21%)	19 (25,3%)	1,18 (0,58-2,41)		
	Доминантная	C/C	79 (26,3%)	20 (26,7%)	1	0,91	
		C/G-G/G	221 (23,7%)	55 (73,3%)	0,97 (0,54-1,72)		
	Рецессивная	C/C-C/G	237 (79%)	56 (74,7%)	1	0,43	
		G/G	63 (21%)	19 (25,3%)	1,27 (0,70-2,31)		
	Сверхдоминантная	C/C-G/G	142 (47,3%)	39 (52%)	1	0,45	
		C/G	158 (52,7%)	36 (48%)	0,82 (0,49-1,37)		
	Лог-аддитивная	-	-	-	1,08 (0,75-1,56)	0,69	
rs9471535	Кодоминантная	T/T	238 (79,3%)	61 (81,3%)	1		0,41
		C/T	60 (20%)	14 (18,7%)	0,87 (0,46-1,68)	0,56	
		C/C	2 (0,7%)	0 (0%)	0,00 (0,00-NA)		
	Доминантная	T/T	238 (79,3%)	61 (81,3%)	1	0,61	
		C/T-C/C	62 (20,7%)	14 (18,7%)	0,84 (0,44-1,62)		
	Рецессивная	T/T-C/T	298 (99,3%)	75 (100%)	1	0,32	
		C/C	2 (0,7%)	0 (0%)	0,00 (0,00-NA)		
	Сверхдоминантная	T/T-C/C	240 (80%)	61 (81,3%)	1	0,71	
		C/T	60 (20%)	14 (18,7%)	0,88 (0,46-1,69)		
	Лог-аддитивная	-	-	-	0,82 (0,44-1,54)	0,53	
rs7768162	Кодоминантная	G/G	121 (40,3%)	29 (38,7%)	1		0,07
		A/G	146 (48,7%)	41 (54,7%)	1,15 (0,67-1,98)	0,57	
		A/A	33 (11%)	5 (6,7%)	0,69 (0,25-1,95)		
	Доминантная	G/G	121 (40,3%)	29 (38,7%)	1	0,79	
		A/G-A/A	179 (59,7%)	46 (61,3%)	1,07 (0,64-1,81)		
	Рецессивная	G/G-A/G	267 (89%)	70 (93,3%)	1	0,35	
		A/A	33 (11%)	5 (6,7%)	0,64 (0,24-1,71)		
	Сверхдоминантная	G/G-A/A	154 (51,3%)	34 (45,3%)	1	0,43	
		A/G	146 (48,7%)	41 (54,7%)	1,23 (0,74-2,05)		
	Лог-аддитивная	-	-	-	0,96 (0,64-1,44)	0,84	

ОБСУЖДЕНИЕ

Проблема генетической предрасположенности к митральным порокам сердца исследована достаточно мало, и работы достаточно разнонаправленные. По данным Novaro с соавт. [15] и Tangri с соавт. [16], нет статистически значимой связи между полиморфизмами генов apoE (кодирует аполипопротеин Е), Klotho, β-Klotho, FGF-23 (кодируют одноименные белки, составляющие один из основных путей метаболизма кальция и фосфора), и КМК. В то же время, Davutoglu и Nacak [17] выявили, что генотип I/I и аллель I полиморфизма rs4340 гена ACE (кодирует ангиотензинпревращающий фермент) могут быть статистически значимо связаны с повышенным риском развития КМК. Более того, в полногеномном ассоциативном исследовании Thanassoulis с соавт. [18] было обнаружено, что два полиморфизма (rs17659543 и rs13415097) гена IL1F9 (кодирует белок IL-36г/IL-1F9), статистически значимо ассоци-

Таблица 5
Возможные предикторные клинические и геномные маркеры кальцификации биопротезов митрального клапана, включенные в логистическую регрессию с пошаговым включением и исключением предикторов
Table 5
Possible predictor clinical and genomic markers of calcification of the mitral valve bioprosthesis included in stepwise logistic regression with the inclusion and exclusion of predictors

Клинические маркеры	
Пол	Нет статистически значимой связи
Возраст	Нет статистически значимой связи
Недостаточность митрального клапана III-IV функционального класса	Нет статистически значимой связи
Артериальная гипертензия	Нет статистически значимой связи
Сахарный диабет	Нет статистически значимой связи
Стабильная стенокардия	Нет статистически значимой связи
Инфаркт миокарда в анамнезе	Нет статистически значимой связи
Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе	Нет статистически значимой связи
Заболевания периферических артерий	Нет статистически значимой связи
Хронический пиелонефрит	Нет статистически значимой связи
Геномные маркеры	
rs5743551	Нет статистически значимой связи
rs5743611	Нет статистически значимой связи
rs5743708	Нет статистически значимой связи
rs3804099	Нет статистически значимой связи
rs4986790	Нет статистически значимой связи
rs4986791	Нет статистически значимой связи
rs3775073	Нет статистически значимой связи
rs5743810	Нет статистически значимой связи
rs2234246	Нет статистически значимой связи
rs4711668	Нет статистически значимой связи
rs3804277	Нет статистически значимой связи
rs2234237	Нет статистически значимой связи
rs6910730	Нет статистически значимой связи
rs1817537	Нет статистически значимой связи
rs9471535	Нет статистически значимой связи
rs7768162	Нет статистически значимой связи

ированы с более высокой вероятностью КМК. Используемые в нашей работе гены никогда ранее с этой позиции не рассматривались. Тем не менее, нами впервые выявлена статистически значимая связь с риском развития митральных пороков сердца (полиморфизм rs3804099 TLR2). Однако при проведении логистической регрессии данная связь утрачивается, что может объясняться малым объемом анализируемой выборки.

Необходимо отметить, что данная работа имеет ряд ограничений, такие как относительно малый объем выборки, одноцентровой характер исследования и возможность упустить полиморфизмы, которые могли бы быть предикторными маркерами. Стоит обратить внимание, что для подтверждения результатов данной работы необходимы дальнейшие исследования с большим объемом выборки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Guyton RA et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 63(22): 157-185.
2. Fox CS, Vasan RS, Parise H, Levy D, O'Donnell CJ, D'Agostino RB et al. Mitral annular calcification predicts cardiovascular morbidity and mortality: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2003; 107(11): 1492-1496.
3. Chiginev VA, Zhurko SA, Esin SG. Direct results of the valvular heart disease correction in elderly using VASCUTEK ASPIRE bioprosthesis. *Medical Almanac.* 2014; 2: 157-160. Russian (Чигинев В.А., Журко С.А., Есин С.Г. Непосредственные результаты коррекции различных клапанных пороков биопротезом VASCUTEK ASPIRE у пациентов пожилого и старческого возраста //Медицинский альманах. 2014. №. 2. С. 157-160).

4. Zhuravleva IJu, Glushkova TV, Veremeev AV, Hrjachkova ON, Loseva SV, Barbarash LS. Aminodiphosphonate for the prevention of epoxy-treated bioprosthetic heart valve calcification. *Circulation Pathology and Cardiac Surgery*. 2010; (2): 18-21. Russian (Журавлева И.Ю., Глушкова Т.В., Веремеев А.В., Хрячкова О.Н., Лосева С.В., Барбараш Л.С. Применение аминодифосфоната для профилактики кальцификации эпоксиобработанных биопротезов //Патология кровообращения и кардиохирургия. 2010. Т. 2. С. 18-21).
5. Roberts WC. The senile cardiac calcification syndrome. *Am J Cardiol.* 1986; 58(6): 572-574.
6. Bella JN, Tang W, Kraja A, Rao DC, Hunt SC, Miller MB et al. Genome wide linkage mapping for valve calcification susceptibility loci in hypertensive sibships: the Hypertension Genetic Epidemiology Network Study. *Hypertension.* 2007; 49(3): 453-460.
7. Barbarash LS, Karas'kov AM, Semenovskij ML, Zhuravleva IJu, Odarenko JuN, Vavilov PA, Nohrin AV, Astapov DA. Bioprosthetic heart valves in Russia: an experience of three clinics. *Circulation Pathology and Cardiac Surgery*. 2011; (2): 21-26. Russian (Барбараш Л.С., Караськов А.М., Семеновский М.Л., Журавлева И.Ю., Одаренко Ю.Н., Вавилов П.А., Нохрин А.В., Астапов Д.А. Биопротезы клапанов сердца в России: опыт трех клиник //Патология кровообращения и кардиохирургия. 2011. №.2. С. 21-26).
8. Kutikhin AG, Yuzhalin AE, Brusina EB, Ponasenko AV, Golovkin AS, Barbarash OL. Genetic predisposition to calcific aortic stenosis and mitral annular calcification. *Mol Biol Rep.* 2014; 41(9): 5645-5663.
9. Yuzhalin AE, Kutikhin AG. Integrative systems of genomic risk markers for cancer and other diseases: future of predictive medicine. *Cancer Manag Res.* 2012; 4: 131-135.
10. Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC); European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J.* 2012; 33(19): 2451-2496.
11. Stasev AN, Odarenko JuN, Rutkovskaja NV, Zhuravleva IJu, Barbarash LS. Comparison of short-term results demonstrated by xenoaortic and xenopericardial mitral epoxy-treated bioprosthetic heart valves. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2013; (4): 12-16. Russian (Стасев А.Н., Одаренко Ю.Н., Рутковская Н.В., Журавлева И.А., Барбараш Л.В. Сравнительная характеристика ближайших результатов применения ксеноаортальных и ксеноперикардиальных эпоксиобработанных биопротезов в митральной позиции //Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2013. №.4. С. 12-16).
12. Xu Z, Taylor JA. SN Pinfo: integrating GWAS and candidate gene information into functional SNP selection for genetic association studies. *Nucleic Acids Res.* 2009; 37 (Web Server issue): W600-605.
13. Dayem Ullah AZ, Lemoine NR, Chelala C. SNPnexus: a web server for functional annotation of novel and publicly known genetic variants (2012 update). *Nucleic Acids Res.* 2012; 40 (Web Server issue): W65-70.
14. Solй X, Guiny E, Valls J, Iniesta R, Moreno V. SNPStats: a web tool for the analysis of association studies. *Bioinformatics.* 2006; 22 (15): 1928-1929.
15. Novaro GM, Sachar R, Pearce GL, Sprecher DL, Griffin BP. Association between apolipoprotein E alleles and calcific valvular heart disease. *Circulation.* 2003; 108 (15): 1804-1808.
16. Tangri N, Alam A, Wooten EC, Huggins GS. Lack of association of Klotho gene variants with valvular and vascular calcification in Caucasians: a candidate gene study of the Framingham Offspring Cohort. *Nephrol Dial Transplant.* 2011; 26 (12): 3998-4002.
17. Davutoglu V, Nacak M. Influence of angiotensin-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism on rheumatic valve involvement, valve severity and subsequent valve calcification. *J Heart Valve Dis.* 2005; 14 (3): 277-281.
18. Thanassoulis G, Campbell CY, Owens DS, Smith JG, Smith AV, Peloso GM et al. Genetic associations with valvular calcification and aortic stenosis. *N Engl J Med.* 2013; 368 (6): 503-512.

Статья поступила в редакцию 04.02.2015 г.

Бойко В.В., Авдосьев Ю.В., Грома В.Г., Лыхман В.Н., Шевченко А.Н., Мирошниченко Д.А.
Харьковский национальный медицинский университет,
Институт общей и неотложной хирургии им. В.Т. Зайцева НАМНУ,
Харьковская медицинская академия последипломного образования,
г. Харьков, Украина

ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ ВНУТРИПЕЧЕНОЧНОЙ ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ ОСЛОЖНЕННОЙ КРОВОТЕЧЕНИЕМ ИЗ ФЛЕБЭКТАЗИЙ ПИЩЕВОДА И ЖЕЛУДКА С ПРИМЕНЕНИЕМ МИНИИНВАЗИВНЫХ МЕТОДОВ

Предмет исследования. Больные с внутрипеченочной формой портальной гипертензии, осложненной кровотечением из расширенных вен пищевода и желудка.
Цель исследования – улучшение результатов хирургического лечения с применением малотравматичных методов лечения.
Методы исследования. 40 больных, поступившие в клинику ГУ ИОНХ им. В.Т. Зайцева НАМНУ в неотложном порядке с кровотечением из расширенных вен пищевода и желудка, которым с целью гемостаза выполнялись миниинвазивные методы, включающие эндоскопические (склерозирование) и эндоваскулярные (эмболизации печеночной, правой желудочной и селезеночной артерий с целью редукции селезеночного кровотока и купирования портального криза) вмешательства.
Основные результаты. У всех больных применялась активная индивидуализированная тактика с учетом выполнения миниинвазивных вмешательств. Стойкий гемостатический эффект после эндоваскулярных вмешательств достигнут у 34 больных (85 %), оперированных на высоте кровотечения. Рецидив кровотечения в раннем послеоперационном периоде возник у 6 больных (15 %), с летальных исходом у 3 больных (7,5 %). Прогрессирование печеночной недостаточности отмечено у 3 больных (7,5 %), что стало причиной летального исхода. Общая летальность составила 15 %.
Область применения. В структуре комплексного хирургического подхода к лечению данной группы больных.
Выводы: Выполнение селективной эмболизации ветвей чревного ствола у больных ПГ, осложненной кровотечением из ВРВПЖ, является патогенетически обоснованным и доказанным инструментальными методами исследования, а также безопасным хирургическим вмешательством.
Эндоваскулярная ЭСА с целью РСК не сопровождается большой частотой осложнений, а коррекция портальной гипертензии вследствие разгрузки гастроспленального бассейна способствовало стойкому гемостатическому эффекту в 85 % наблюдений.
После эмболизации эффект ЭВВ ВРВПЖ сохраняется в течение длительного времени, рецидив кровотечения в отдаленном периоде возник у 12,5 %.

Ключевые слова: *портальная гипертензия; кровотечение; малотравматичные методы лечения.*

Boyko V.V., Avdosyev Yu.V., Groma V.G., Lyhman V.N., Shevchenko A.N., Miroshnichenko D.A.
Kharkiv National Medical University,
V.T. Zaytsev Institute of General and Emergency Surgery,
Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine

TREATMENT OF PATIENTS WITH INTRAHEPATIC PORTAL HYPERTENSION COMPLICATED BY BLEEDING FROM THE ESOPHAGEAL AND GASTRIC VARICES USING MINIMALLY INVASIVE METHODS

Objective: To improve the results of surgical treatment us ing miniinvasive treatment.
Methods. 40 patients was admitted to the hospital V.T. Zaytsev Institute of general and emergency surgery of national academy medical science urgency with bleeding from varices of esophagus and stomach, which for the purpose of hemostasis performed minimally invasive techniques including endoscopy (sclerotherapy) and endovascular (hepaticatery embolization, right gastric and splenic artery for the purpose of reduction of splenic blood flow) intervention.
Results. In all patients used proactive – individualized strate gytaking in to account performance of minimally invasive surgery. Resistant hemostatic effect after endovascular intervention was achieved in 34 patients (85 %) operated atanaltitude of bleeding. Recurrence of bleeding in the early postoperative period was in 6 patients (15 %), fatal in 3 patients (7,5 %). Progression of liverfailure was observedin 3 patients (7,5 %), which was the cause of death. Over all mortality was 15 %.
Conclusions. Application of modern techniques and endoscopic hemostasis in complex endovascular possible to reduce the risk of bleeding, as well as over all mortality. Performance of selective embolization of branches of the celiac trunk is pathogenetically substantiated and proven instrumental methods, and surgical safety to persistent haemostatic effectin 85 % of cases.
Endovascular embolization of the splenic artery is notac companied by a high frequency of complications, and the correction of portal hypertension duet oun loading gastro splenal pool and the normalization of the blood picture also helps to improve the condition of patients, longtime, rebleeding in the long term cameat 12,5 %.

Key words: *portal hypertension; bleeding; low-impact treatment.*

Портальная гипертензия (ПГ) способствует появлению такого тяжелого осложнения, как варикозное поражение вен пищевода и желудка (ВРВПЖ) [1]. Наиболее грозным осложнением ПГ является кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка (ВРВПЖ). При пер-

вом же эпизоде кровотечения умирают 50-80 % больных, независимо от способа лечения [2, 3].

Позднее выявление такого кровотечения, наряду с трудностью установления его источника, обуславливает высокую летальность в этой группе больных [4]. Если гемостаз достигается без применения эндоскопических и оперативных методов, рецидив кровотечения в течение года развивается у 50-70 % больных, у 80-90 % – при двухлетнем наблюдении [5]. Рецидив кровотечения во время одной госпитализации, который возникает у 20-40 % пациентов, увеличивает летальность до 80 % [6]. Средняя продолжительность жизни после первого пищеводно-желудочного кровотечения составляет около 19 месяцев [7].

Сложность патофизиологических изменений в организме, связанных с гемодинамическими нарушениями при ПГ, до настоящего времени не позволяет окончательно однозначно решить вопросы лечения этого грозного осложнения, что делает проблему трудноразрешимой [8].

Лечение данной категории больных сопряжено с высоким риском развития неконтролируемого кровотечения из ВРВПЖ, либо его рецидива с высокой вероятностью летального исхода. Общепринятыми в мировой практике малотравматичными методиками лечения геморрагических осложнений ПГ являются эндоскопические вмешательства (ЭСВ) в виде клипирования, склеротерапии, лигирования латексными кольцами, а также эндоваскулярные вмешательства (ЭВВ) в виде эмболизации ветвей чревного ствола [9, 10].

Перспективным направлением в решении этой проблемы являются внедрение и совершенствование малотравматичных методик лечения на основании патогенетического подхода и тактических мероприятий к коррекции осложнений ПГ [11].

Патогенетическая обоснованность их, а также минимизированная опасность тяжелых послеоперационных осложнений, свидетельствуют о необходимости развития этого направления и разработки индивидуализированных способов коррекции нарушений гепатоспланхнического кровообращения, обуславливающих возникновение осложнений ПГ [6].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Нами проанализированы результаты лечения 40 больных, поступивших в клинику ГУ ИОНХ им. В.Т. Зайцева НАМНУ в ургентном порядке с кровотечением из флебэктазий пищевода и желудка, которым с целью гемостаза выполнялись миниинвазивные методы, включающие ЭСВ и ЭВВ.

Возраст больных составил 16-72 года (средний возраст 46,1 ± 16,4 лет), мужчин было 26 (65 %), женщин – 14 (35 %). Среди причин кровотечения из ВРВПЖ послужили цирроз печени у 33 больных (82,5 %), цирроз-рак у 7 больных (17,5 %).

Постановка диагноза внутрипеченочной ПГ проводилась путем комплексного обследования больных, включающего оценку общего состояния, уровня сознания, состояния психики, а также данные лабораторных анализов (общеклинического, биохимического, коагулологического, определение ДЦК, исследование мочи). По цитопенической реакции периферической крови судили о степени выраженности синдрома гиперспленизма.

Все больные распределены по степени тяжести ОЖКК согласно классификации Шалимова А.А. и Саенко В.Ф. (1973), дополненная критериями классификации тяжести кровопотери (Воробьев А.И. и соавт., 2001).

Из инструментальных методов исследования проводились эндоскопические исследования, электрокардиография, исследование функции внешнего дыхания, лапароскопия, ангиография, УЗИ и допплерографии сосудов гепатолиенального бассейна, гистологическое исследование асцитической жидкости, компьютерная томография.

Оценку функционального состояния печени проводили в соответствии с критериями Child-Pugh (1973). Измерение давления в воротной вене (ВВ) проводили путем измерения давления заклинивания в печеночных венах до и после малотравматичного оперативного лечения.

Верификацию кровотечения из ВРВПЖ проводили путем эндоскопического исследования пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки. Определение локализации варикозно-расширенных вен (ВРВ) обуславливало выбор способа лечения. Во время эндоскопии оценивали локализацию и протяженность ВРВ, степень ВРВ пищевода, состояние слизистой оболочки пищевода и желудка, наличие признаков «портальной гастропатии».

Ретроспективный анализ в нашем исследовании подтвердил целесообразность проведения лечебных ЭСВ в отсроченном порядке через 6-9 часов после постановки зонда Сенгстакена-Блекмора (1950), так как временный гемостаз дает возможность отмыть желудок от крови, стабилизировать гемодинамику для принятия решения о методе окончательного гемостаза.

Склеротерапия (СТ) выполнялась в экстренном порядке в условиях продолжающегося кровотечения.

Введение склерозантов осуществляли видеоэндоскопом. Методику склерозирования проводили интраваза льным способом, путем инъекции в ВРВ иглой из эндоскопического набора в объеме 0,5-1,0 мл 70 % раствора этанола, 3 % раствора тромбовара или 2 мл 0,5 % раствора этоксисклерола на одну инъекцию. Комбинированная СТ включала в себя применение интрвазального и паравазального способа введения склерозанта у 2 пациентов (5,3 %) в условиях продолжающегося кровотечения. Так, склерозант вводили рядом с источником кровотечения, а создаваемый отек по обеим сторонам варикозной вены сдав-

Корреспонденцию адресовать:
МИРОШНИЧЕНКО Дмитрий Алексеевич,
61115, г. Харьков, пр. Косиора, д. 69Г, кв. 52.
Тел.: +38-050-205-27-51.
E-mail: dima_mir@rambler.ru

ливал сосуд с последующим асептическим воспалением и развитием рубцовой ткани в месте инъекции.

Все ангиографические исследования и ЭВВ были выполнены в рентгеноперационной на ангиографических аппаратах «IntegrisAllura 12 C» и «Tridoros-Optimatic-1000». В качестве рентгенконтрастного вещества использовали ионные и неионные водорастворимые йодсодержащие контрастные средства (раствор омнипака 300 и 350 мг и/или визипака 320 мг).

В ходе исследования выявляли нарушения гепатолиенального кровообращения и устанавливали показания к выполнению того или иного метода ЭВВ.

При оценке ангиограмм выделяли следующие фазы контрастирования сосудов:

1) артериальная, когда от момента контрастирования артерии до начала заполнения мелких артериальных разветвлений проходит не более 2 секунд;
2) капиллярная, которая характеризуется контрастированием только мелких сосудов; время ее оценки не превышает 3-4 секунды;
3) паренхиматозная, при которой контрастное вещество покидает артериальное русло и лишь частично сохраняется в патологической ткани; оценка фазы проводится на 5-7 секунде;
4) венозная фаза, которая характеризуется контрастированием венозных сосудов; оценка венозной фазы проводится на 8-15 секундах.

Ангиографию выполняли из бедренного или реже из левого аксиллярного доступа по методике Сельдингера (1953г.).

В качестве эмболизирующего материала при проведении эмболизации использовали нелизирующиеся микроэмболы (фрагменты пенополиуретана) и металлические спирали типа Гиантурко.

Катетеризацию чревного ствола и селезеночной артерии производили при помощи эндоваскулярных катетеров типа «кобра» и J-образного катетера размером 5-6 F. После проведения катетеризации нисходящей аорты, дистальный конец катетера устанавливали таким образом, чтобы он был ориентирован в направлении отхождения устья чревного ствола, для этого дистальный конец катетера устанавливали в проекции XII грудного позвонка под прямым углом от поперечной полуокружности аорты и перемещали в дорсальном направлении.

При проведении селективной катетеризации левой желудочной артерии, после катетеризации чревного ствола, производили замену на проводнике катетера типа «кобра» или J-образного на катетер типа «пастушьей клюшки» или «шляпы охотника», которые затем проводили в устье артерии под рентгенконтролем.

Спленоартериографию производили после катетеризации устья селезеночной артерии. При этом в артериальную фазу ангиографического исследования производили оценку диаметра сосуда и его формы, характер кровотока в стволе артерии, наличие артериальных коллатералей, аневризматических расширений. Далее, в паренхиматозную фазу контрастирования, производили оценку размеров селезенки и сосудистый рисунок органа. О наличии или отсутствии внутриорганных артериовенозных шунтов судили по скорости наступления венозной фазы.

Исследование сосудов портальной системы производили в венозную фазу спленоартериографии, представляющую собой возвратную сплено-портографию. Данное исследование позволяло определить наличие и характер кровотока в венозных сосудах, а также произвести оценку объема портальной перфузии печени. Кроме того, при проведении возвратной спленопортографии нередко удавалось выявить пути коллатерального оттока из воротной вены, являющиеся источником формирования варикозного расширения вен и кровотечения из вен пищевода и желудка.

В норме при оценке возвратной спленопортографии визуализируются проходимые селезеночная и воротная вены, при этом ширина их просвета уменьшается в дистальном направлении, наблюдается равномерное заполнение контрастным веществом всех крупных и мелких внутрипеченочных ветвей воротной вены, сосуды достигают границ печени. Резкое сужение просвета воротной вены в одном из ее сегментов, а также отсутствие контрастирования ствола воротной вены или внутрипеченочных ветвей, свидетельствует о наличии тромбоза воротной вены.

В ходе исследования нами разработана активная индивидуализированная тактика с учетом выполнения ЭСВ и ЭВВ.

Больным в тяжелом состоянии с кровотечением из ВРВПЖ проводили стабилизацию показателей гемодинамики, коррекцию систем гомеостаза с последующей подготовкой к миниинвазивным вмешательствам.

Данные исследования соответствовали этическим стандартам, разработанным в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г.

Сведения об авторах:

БОЙКО Валерий Владимирович, доктор мед. наук, профессор, лауреат государственной премии, засл. деятель науки и техники, зав. кафедрой хирургии № 1, ХНМУ; директор, ГУ «Институт общей и неотложной хирургии им. В.Т. Зайцева НАМНУ», г. Харьков, Украина.

АВДОСЬЕВ Юрий Владимирович, доктор мед. наук, профессор, кафедра онкологии и детской онкологии, ХМАПО; зав. рентген-хирургическим отделением, ГУ «Институт общей и неотложной хирургии им. В.Т. Зайцева НАМНУ», г. Харьков, Украина.

ГРОМА Василий Григорьевич, доктор мед. наук, доцент, кафедра хирургии № 1, ХНМУ; зав. отделением оперативной эндоскопии, ГУ «Институт общей и неотложной хирургии им. В.Т. Зайцева НАМНУ», г. Харьков, Украина.

ЛЫХМАН Виктор Николаевич, доктор мед. наук, профессор, кафедра медицины неотложных состояний и медицины катастроф, ХМАПО; зав. отделением хирургических инфекций, ГУ «Институт общей и неотложной хирургии им. В.Т. Зайцева НАМНУ», г. Харьков, Украина.

ШЕВЧЕНКО Александр Николаевич, канд. мед. наук, ассистент, кафедра хирургии № 1, ХНМУ, г. Харьков, Украина.

МИРОШНИЧЕНКО Дмитрий Алексеевич, аспирант, кафедра хирургии № 1, ХНМУ, г. Харьков, Украина. E-mail: dima_mir@rambler.ru

Обработка данных выполнена с использованием частотного анализа и параметрических методов для сравнения количественных показателей с использованием критерия Стьюдента для парных сравнений.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При поступлении у 31 больного (77,5 %) общее состояние было тяжелое, у 9 (22,5 %) – средней степени тяжести. У 16 больных (40 %) отмечена иктеричность склер и кожных покровов. Нарушение сознания от ступора до глубокого сопора – у 17 больных (42,5 %). Проявления энцефалопатии различной степени выраженности (от головных болей до нарушения сознания и памяти) отмечены у 21 больных (52,5 %).

У 22 больных (55 %), наряду с кровотечением из ВРВПЖ, имелись другие осложнения ПГ, из них: асцит отмечен у 14 больных (35 %), спленомегалия – у 16 (40 %), сочетанные осложнения – у 8 больных (20 %). Кровотечение из ВРВПЖ в анамнезе было у 27 больных (67,5 %), а у 13 больных (32,5 %) оно отмечено впервые.

Умеренная степень синдрома гиперспленизма выявлена у 9 больных (22,5 %); выраженная – у 5 (12,5 %); резко выраженная – у 2 пациентов (5 %).

Из всех больных в группу А включены 10 пациентов (25 %), в группу В – 19 (47,5 %), в группу С – 11 (27,5 %) по Child-Pugh.

I степень кровопотери была у 9 больных (22,5 %), II степень – у 15 (37,5 %), III степень – у 16 больных (40 %).

Воспалительные изменения слизистой оболочки пищевода выявили у всех больных. Сопутствующий эзофагит различной степени выявлен у всех больных: катаральный (легкая степень) – у 8 больных (20 %); эрозивный (средней тяжести) – у 20 (50 %); эрозивно-язвенный (тяжелый) – у 12 (30 %). Изменения слизистой оболочки желудка при портальной гастропатии выявляли, в основном, в области кардиального и фундального отделов желудка. Пораженные участки имели вид красных точек и вишневых пятен (т.н. «маркеры кровотечения») и телеангиоэктазий. При кровоизлиянии в слизистую оболочку появлялись темно-коричневые пятна.

ЭВВ выполнялись «на высоте кровотечений» у 27 больных (67,5 %), после стабилизации гемодинамических показателей и коррекции гиповолемии на 3-4 сутки – у 13 больных (32,5 %). При отсутствии положительного эффекта гемостатической терапии, а также неэффективности достижения временного гемостаза зондом-обтуратором, ввиду развития портального криза, выполнялись эмболизации селезеночной артерии (ЭСА) с целью редукции селезеночного кровотока (РСК) у 33 больных (82,5 %), а также эмболизация ветвей левой желудочной артерии и печеночных артерий у 7 больных (17,5 %) с циррозраком.

Динамический эндоскопический контроль показал высокую эффективность выполненных вмешательств у всех больных. Только у 2 больных (5 %) виявлено осложнение после экстренной СТ в виде изъязвления слизистой оболочки в местах введения склерозанта без рецидива кровотечения.

Характерным специфическим осложнением после ЭВВ являлось развитие постэмболизационного синдрома. Данное осложнение наблюдалось у 27 больных (67,5 %), симптомами которого явились: гипертермия до 39єС, болевые ощущения и напряжение мышц передней брюшной стенки в верхних отделах живота, тошноты, рвоты. Больным проводилась комплексная симптоматическая терапия, включающая применение анальгетиков, антибиотиков широкого спектра действия, спазмолитиков, ингибиторов протеаз и протонной помпы. Как правило, явления гипертермии и боли исчезали на 8-10 сутки после операции. У 3 пациентов (7,5 %) на 3-и сутки после ЭСА был диагностирован левосторонний плевральный выпот, который не потребовал спец ального лечения и в дальнейшем разрешился самостоятельно.

Показатели функционального состояния печени у больных перед и после проведения ЭВВ:

Так, исследования функционального состояния печени показали снижение уровня билирубина с 52,5 ± 7,1 мкмоль/л до 37,9 ± 3,0 мкмоль/л; показатели АсАТ и АлАТ также снизились с 63,1 ± 6,9 ЕД/л до 38,5 ± 4,9 ЕД/л и с 54,7 ± 6,1 до 39,1 ± 4,2 у женщин, а у мужчин – с 70,1 ± 6,1 ЕД/л до 46,4 ± 4,1 ЕД/л и с 71,4 ± 5,4 ЕД/л до 46,1 ± 5,1 ЕД/л, соответствен-

Information about authors:

BOYKO Valery Vladimirovich, doctor of medical sciences, professor, winner of the state award, honored worker of science and equipment, head of the department of surgery N 1, Kharkiv National Medical University; the director, Institute of General and Emergency Surgery of V.T. Zaytsev, Kharkov, Ukraine.

AVDOSYEV Yury Vladimirovich, the doctor of medical sciences, professor, department of oncology and children's oncology, Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education; managing a X-ray-surgical office, Institute of General and Emergency Surgery of V.T. Zaytsev, Kharkov, Ukraine.

GROMA Vasily Grigoryevich, doctor of medical sciences, docent, department of surgery N 1, Kharkiv National Medical University; the manager of office of expeditious endoscopy, Institute of General and Emergency Surgery of V.T. Zaytsev, Kharkov, Ukraine.

LYHMAN Victor Nikolaevich, doctor of medical sciences, professor, department of medicine of medical emergencies and medicine of accidents, Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education; the manager of office of surgical infections, Institute of General and Emergency Surgery of V.T. Zaytsev, Kharkov, Ukraine.

SHEVCHENKO Alexander Nikolaevich, candidate of medical sciences, assistant, department of surgery N 1, Kharkiv National Medical University, Kharkov, Ukraine.

MIROSHNICHENKO Dmitry Alekseevich, postgraduate student, department of surgery N 1, Kharkiv National Medical University, Kharkov, Ukraine. E-mail: dima_mir@rambler.ru

но, а протромбиновый индекс увеличился с 79,1 ± 6,9 % до 87,3 ± 6,9 %.

У всех больных в послеоперационном периоде наблюдали значительное повышение количества тромбоцитов (до 392,5 ± 54,1 × 10^9/л), а на 7-10-е сутки количество тромбоцитов достигало нормальных или субнормальных величин (181,8 ± 47,3 × 10^9/л).

Под УЗИ-контролем проводилась оценка размеров и изменений в паренхиме селезенки. Из 24 больных (60 %) со спленомегалией, у 14 (35 %) больных в сроки до 3 месяцев после ЭВВ размеры селезенки уменьшились на 1-7 см (в среднем на 4,9 ± 0,9 см); в 21 наблюдении (52,5 %) отмечалось образование зон инфарктов от 1 до 6 см в диаметре, которые определялись в виде участков повышенной эхогенной плотности. В одном наблюдении (2,5 %) селезенка после ЭСА увеличилась в размерах и у одного больного (2,5%) размеры селезенки остались без изменения.

У всех больных в ближайшем после РСК периоде, длина оси селезенки уменьшилась с 22,4 ± 1,3 см до 17,1 ± 0,8 см ($p < 0,05$). Также отмечалось улучшение картины периферической крови: количество лейкоцитов увеличилось с (2,7 ± 0,4) × 10^9/л до (3,8 ± 0,2) × 10^9/л, а количество тромбоцитов – с (110,1 ± 11,5) × 10^{12}/л до (149,5 ± 16,9) × 10^{12}/л.

Перед выполнением ЭВВ проводилось УЗИ основных показателей объемного кровотока в сосудах гепатолиенального бассейна.

Так, у всех больных в стадии субкомпенсации и декомпенсации ПГ кровоток по воротной вене (ВВ) и общей печеночной артерии после ЭСА достоверно увеличился, а по селезеночной артерии и селезеночной вене объемный кровоток достоверно снизился по отношению к контролю.

При исследованиидавления в ВВ у больных в период до 7 суток достоверноснизилисьпоказатели у 35 (87,5 %) больных с 362,9 ± 17,5 до 247,1 ± 12,3 ($p < 0,05$) (мм вод. ст.).

Учитывая данные УЗИ и измерения давления в ВВ, можно объективно судить о патогенетическом механизме снижения объемного кровотока в ветвях чревного ствола с соответствующим снижением данного показателя в ВВ при коррекции гипердинамического состояния селезеночного кровотока.

Сохранение общего печеночного кровотока за счет увеличения кровотока по общей печеночной артерии с образованием артерио-портальных фистул (по данным ангиографии) с эффектом «механического затвора» выявлено нами у 7 больных (17,5 %) с циррозом-раком печени.

Гемостаз при ЭСВ достигнут у 100 % больных. У 25 больных (62,5 %) после контроля на 14-е сутки потребовалось повторное проведения сеанса СТ ввиду развития коллатералей и высокого риска развития кровотечения. В отдаленном послеоперационном периоде проведены сеансы очередных СТ у 11 больных (27,5 %).

Стойкий гемостатический эффект после ЭВВ достигнут у 34 больных (85 %), оперированных на высоте кровотечения из ВРВПЖ. У этих больных отсутствовали признаки продолжающегося кровотечения, оставалась стабильной гемодинамика.

Рецидив кровотечения из ВРВПЖ в раннем послеоперационном периоде возник у 6 больных (15 %), с летальных исходом – у 3 больных (7,5 %). Прогрессирование печеночной недостаточности отмечено у 3 больных (7,5 %), что стало причиной летального исхода. Общая летальность составила 15 %.

Проведенный анализ причин манифестаций кровотечений у больных после ЭВВ показал, что это было связано с проведением изолированной РСК, что привело к незначительному снижению давления в ВВ, что подтверждено при УЗИ контроле.

Рецидив кровотечения в отдаленном периоде возник у 5 больных (12,5 %), который был связан с непродолжительным декомпрессионным эффектом РСК, что сопровождалось реканализацией селезеночной артерии, повышением давления в ВВ в среднем до 321,9 ± 15,9 мм вод. ст. (по сравнению с контролем) и изменениями в клинических анализах крови (проявления гиперспленизма). Всем больным была проведена консервативная терапия с последующей повторной РСК.

Отмечено улучшение показателей функционального состояния печени согласно критериям Child-Pugh. Так, у больных из группы В 3 пациента (7,5 %) переведены в группу А, а из группы С 5 больных (12,5 %) переведены в группу В.

ВЫВОДЫ:

1. Выполнение селективной эмболизации ветвей чревного ствола у больных ПГ, осложненной кровотечением из ВРВПЖ, является патогенетически обоснованным и доказанным инструментальны-

Таблица
Динамика показателей объемного кровотока
Table
Dynamics of indicators of blood flow

Сосуды гепатолиенального бассейна	Контроль	Стадия субкомпенсации		Стадия декомпенсации	
		До ЭВ	После ЭВ	До ЭВ	После ЭВ
Воротная вена, мл/мин	861,4 ± 56,0	695,4 ± 27,1	740,1 ± 23,5*	523,3 ± 29,7	575,9 ± 23,9*
Селезеночная вена, мл/мин	221,6 ± 33,5	731,1 ± 27,7	519,8 ± 26,2*	578,3 ± 38,1	491,1 ± 23,9*
Селезеночная артерия, мл/мин	206,2 ± 41,5	304,3 ± 28,5	204,2 ± 17,1*	274,8 ± 17,1	205,1 ± 17,4*
Общая печеночная артерия, мл/мин	220,3 ± 26,1	147,2 ± 16,1	186,3 ± 23,1*	113,2 ± 17,9	137,1 ± 18,8*

Примечание: * достоверностьпоказателей ($p < 0,05$) по отношению к исходным данным.
Note: * the accuracy of the parameters ($p < 0,05$) with respect to the original data.

ми методами исследования, а также безопасным хирургическим вмешательством.
2. Эндоваскулярная ЭСА с целью РСК не сопровождается большой частотой осложнений, а коррекция портальной гипертензии вследствие разгрузки гастроспленального бассейна способствовало стойкому гемостатическому эффекту в 85 % наблюдений.
3. После эмболизации эффект ЭВВ ВРВПЖ сохраняется в течение длительного времени, рецидив кровотечения в отдаленном периоде возник у 12,5 %.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Grubnik CY, Zagorodnyuk ON, Grubnik VV. Endovascular intervention in treatment of complications of portal hypertension. *Clinical surgery*. 2008; 4-5: 67. Russian (Грубник В.Ю., Загороднюк О.Н., Грубник В.В. Эндоваскулярные вмешательства в комплексном лечении осложнений портальной гипертензии //Клиническая хирургия. 2008. № 4-5. С. 67)
2. Abdurakhmanov BA, Ghanaians WH, Kulekeev OK. The results of the application of improved methods of decompression of the portal bed in the simulation of liver cirrhosis in the experiment. *Surgery. N.I. Pirogov journal*. 2011; 5: 39-42. Russian (Абдурахманов Б.А., Ганцев Ш.Х., Кулакеев О.К. Результаты применения усовершенствованной методики декомпрессии портального русла при моделировании цирроза печени в эксперименте //Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2011. № 5. С. 39-42)
3. Santambrogio R. Natural history of a randomized trial comparing distal splenorenal shunt with endoscopic sclerotherapy in the prevention of variceal rebleeding: a lesson from the past. *World J. Gastroenterol*. 2006; 12 (39): 6331-6338.
4. Furkalo SN, Kondratuk CA, Khomyak IV. The Possibility of endovascular surgery in the treatment of gastro-casinogo bleeding. *Clinical surgery*. 2007; 2-3: 136. Russian (Фуркало С.Н., Кондратюк В.А., Хомяк И.В. Возможности эндоваскулярной хирургии в лечении желудочно-кишеного кровотечения //Клиническая хирургия. 2007. № 2-3. С. 136)
5. Kotev BN, Dzidzava II, Alentyev SA et al. Surgical treatment and prevention of bleeding from varicose veins of the esophagus in patients with liver cirrhosis. *Almanac of the A.C. Vishnevsky Institute of surgery*. 2008; 3 (3): 41-46. Russian (Котив Б.Н., Дзидзава И.И., Алентьев С.А. и др. Хирургическое лечение и профилактика кровотечений из варикозно-расширенных вен пищевода у больных циррозом печени //Альманах Института хирургии имени А.В. Вишневского. 2008. Т. 3, № 3. С. 41-46)
6. Boyko VV, Nikishaev CI, Rusyn VV et al. Portal hypertension and its complications. Н., 2008. 335 С. Russian (Бойко В.В., Никишаев В.И., Русин В.И. и др. Портальная гипертензия и её осложнения. Х., 2008. 335 с.)
7. D'amico G, Garcia-Pagan JC, Luca A, Bosch J. HVPG reduction and prevention of variceal bleeding in cirrhosis. A systematic review. *Gastroenterology*. 2006; 131: 1624.
8. Garbuzenko DC. Bleeding from varicose veins in the esophagus or stomach in patients with liver cirrhosis: pathogenesis, prevention, treatment. Н., 2004. 63 с. Russian (Гарбузенко Д.В. Кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и желудка у больных циррозом печени: патогенез, профилактика, лечение. Ч., 2004. 63 с.)
9. Fomin PD, Nikishin LF, Boyarskaya MG et al. The combination of endoscopic sclerotherapy and embolization of branches of the celiac trunk in the complex treatment of varicose esophageal-gastric bleeding. *Ukrainian journal of the minimally invasive endoscopic surgery*. 2010; 14 (2): 47-48. Ukrainian (Фомин П.Д., Никишин Л.Ф., Боярская М.Г. идр. Сочетание эндоскопической склеротерапии и эмболизации ветвей чревного ствола в комплексном лечении варикозных пищеводно-желудочных кровотечений //Украинский журнал малоинвазивной та эндоскопической хирургии. 2010. Vol. 14, № 2. С. 47-48)
10. Madoff DC, Denys A, Wallace MF et al. Splenic arterial interventions: anatomy, indications, technical considerations, and potential complications. *Radiographics*. 2005; 25: 191-211.
11. Gantsev Sh Kh, Abdurakhmanov BA, Kulakeev OK et al. Use infusion port system Celsite in experimental cirrhosis of the liver. *Kazan medical journal*. 2009; 90 (5): 687-690. Russian (Ганцев Ш.Х., Абдурахманов Б.А., Кулакеев О.К. и др. Применение инфузионной порт-системы Celsite при экспериментальном циррозе печени //Казанский медицинский журнал. 2009. Т. 90, № 5. С. 687-690)

Статья поступила в редакцию 08.04.2015 г.

Фомина Н.В., Егорова М.В., Смакотина С.А., Лотц С.В.
Кемеровская государственная медицинская академия,
Кемеровская областная клиническая больница,
г. Кемерово

ОЦЕНКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ НЕЙРОДИНАМИКИ, ПАМЯТИ, ВНИМАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ МОЛОДОГО И СРЕДНЕГО ВОЗРАСТА

Предмет исследования – пациенты с хроническим гломерулонефритом, здоровые добровольцы.
Цель исследования – выявить когнитивные нарушения у пациентов с хроническим гломеронефритом, имеющих 1-3 стадии хронической болезни почек (ХБП).
Материал и методы. В исследование включены пациенты молодого и среднего возраста (n = 108) с хроническим гломерулонефритом, имеющие 1-3 стадии хронической болезни почек (ХБП), и 36 здоровых лиц сопоставимого возраста, составляющих группу сравнения. Когнитивные нарушения оценивались с помощью опросника MMSE и программного комплекса Status PF.
Результаты. Все пациенты с хроническим гломерулонефритом на первом этапе были протестированы по опроснику MMSE. Когнитивные нарушения, соответствующие преддеменции, определялись у 3 пациентов (2,7 %). Эти пациенты были исключены из дальнейшего наблюдения. Оставшиеся пациенты, прошедшие обследование на программном комплексе Status PF, имели легкие нарушения когнитивных функций по показателям нейродинамики, внимания, памяти. Были получены статистически значимые различия с группой сравнения.
Область применения. Амбулаторный и стационарный этап ведения пациентов с хроническим гломерулонефритом.
Заключение. У пациентов молодого и среднего возраста с хроническим гломерулонефритом, имеющих 1-3 стадии ХБП, использование современного программного комплекса Status PF позволяет диагностировать легкие когнитивные нарушения, которые не определяются с помощью опросника MMSE.

Ключевые слова: *когнитивные нарушения; хронический гломерулонефрит; хроническая болезнь почек.*

Fomina N.V., Egorova M.V., Smakotina S.A., Lotz S.V.
Kemerovo State Medical Academy,
Kemerovo Regional Clinical Hospital, Kemerovo

ASSESMENT OF NEURODYNAMICS, MEMORY, ATTENTION INDICES YONG AND MIDDLE AGED PATIENTS WTH CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS

Objective – patients chronic glomerulonephritis and healthy control subjects. Subject of research determine cognitive dysfunctions in patient chronic glomerulonephritis with 1-3 stages chronic kidney disease.
Design and methods. 108 young and middle aged patients chronic glomerulonephritis with 1-3 stages chronic kidney disease (patients group) and 36 healthy control subjects (experimental group) participated in the study. The average age was statistically insignificant in 2 groups. Cognitive dysfunctions (as pre-dementic state) according to MMSE survey were assessed with MMSE survey and software package PF.
Results. All patients with chronic glomerulonephritis were tested with MMSE survey, cognitive dysfunctions like pre-demension state were identified in 3 patients (2,7 %). These patients were excluded from the study. The test patients were examined with software package Status PF. They demonstrated light cognitive dysfunctions in neurodynamics, memory and attention indices. The differences in indices were statistically significant with experimental group.
Domain of usage. Outpatient and hospital treatment stages of patients with chronic glomerulonephritis case management.
Conclusion. A software package status PF allows to diagnose light cognitive dysfunctions in patients chronic glomerulonephritis with 1-3 stages chronic kidney disease. These disfunctions can't be diagnose with MMSE servey.

Key words: *cognitive dysfunctions; chronic glomerulonephritis; chronic kidney disease.*

К высшим мозговым (высшим психическим, когнитивным, познавательным) функциям относятся наиболее сложные функции головного мозга, с помощью которых осуществляется процесс рационального познания мира и обеспечивается целенаправленное взаимодействие с ним. Согласно современной классификации выделяют легкие, умеренные и тяжелые (деменция) когнитивные расстройства [1]. В течение длительного времени основным предметом изучения была деменция – крайняя степень снижения высших психических функций. Она является конечным результатом поражения головного мозга любой этиологии, приводящего к глубоким изменениям психических функций и проявляющегося грубыми нарушениями, в первую очередь, памяти и мышления, а также эмоциональными и поведенческими расстройствами [2]. При этом возникающий когнитивный дефицит настолько выражен, что препятствует осуществлению профессиональной и социальной деятельности [3]. В связи с тем, что своевременная профилактика и адекватное лечение, в первую очередь, сосудистых заболеваний головного мозга могут снизить риск развития деменции, в настоящее время многими исследователями сделан акцент в сто-

Корреспонденцию адресовать:
ФОМИНА Наталья Викторовна,
650055, г. Кемерово, пр. Ленина, д. 55Б, кв. 440.
Тел.: +7-905-960-63-36.
E-mail: natafomin11@mail.ru

рону исследования легких и умеренных когнитивных нарушений.

Когнитивные нарушения у пациентов с заболеваниями почек хорошо изучены на поздних стадиях хронической болезни почек (ХБП) [4]. Изучение когнитивного дефицита на более ранних стадиях ХБП у пациентов молодого и среднего возраста с хроническим гломерулонефритом представляет особый интерес.

Цель исследования – оценка когнитивных функций у пациентов молодого и среднего возраста с хроническим гломерулонефритом на додиализной стадии ХБП.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследованы 108 пациентов с хроническим гломерулонефритом на стадии ХБП 1, 2, 3. Средний показатель возраста 37,2 ± 1,5 лет, 49 женщин (45,4 %) и 59 мужчин (54,6 %). Патология почек в виде хронического гломерулонефрита подтверждена морфологически у 71 пациента (65,7 %), из них у 43 (60,5 %) диагностирован мембранозный вариант, у 15 (21,2 %) мезангиопролиферативный, у 13 (18,3 %) фокально-сегментарный. Среди обследуемых с 1 стадией ХБП было 70 пациентов (64,8 %), со 2 стадией ХБП – 18 (16,6 %), с 3 стадией ХБП – 20 (18,5 %). У 65 пациентов (60,2 %) наблюдалась артериальная гипертензия, в качестве антигипертензивной терапии пациенты получали ингибиторы АПФ, мочегонные, антагонисты кальциевых каналов или их комбинацию. Сравнение проводилось с группой здоровых (n = 36), средний возраст которых составил 37,5 ± 1,7 лет. Средний возраст в двух группах статистически не различался.

Обязательным условием включения в исследование было подписание пациентом информированного согласия. Все лица были протестированы по опроснику MMSE (Mini-Mental State Examination) с целью выявления деменции и преддементных когнитивных нарушений. Критерием исключения из исследования на данном этапе было снижение количества баллов ниже 28 [4]. Также критерием исключения пациентов были: наличие в анамнезе заболеваний центральной нервной системы; травма головного мозга; эпизоды нарушений мозгового кровообращения различной степени выраженности; нефротический синдром; наличие хронической соматической патологии, а именно, сахарного диабета; ишемическая болезнь сердца; хроническая сердечная недостаточность; беременность; злоупотребление алкоголем; отказ от участия в исследовании. Следует отметить, что все пациенты были «правши». У 3 пациентов с хроническим гломерулонефритом результат MMSE составил 24-27 баллов (преддементные когнитивные нарушения), таким образом продолжили обследование 105 пациентов.

Для исследования когнитивных функций использовался программно-аппаратный комплекс Status PF для персонального компьютера типа IBM, совместимый с адаптером регистрации ответных реакций, разработанный на базе Кемеровского государственного университета.

Изучались следующие параметры когнитивных функций: показатели нейродинамики, включающие в себя определение времени простой зрительно-моторной реакции (ПЗМР) и сложной зрительно-моторной реакции (СЗМР); реакция на движущийся объект (РДО); память и внимание.

Статистический анализ данных проводился с использованием пакета прикладных программ Microsoft Office home and business 2013 32/64box для работы с электронными таблицами и Stat Soft Statistica 6.1 (лицензионное соглашение BXXR006D092218FAN11). Характер распределения данных оценивали с помощью критерия Шапиро-Уилка. Количественные данные, имеющие нормальное распределение признака, представлены средним значением (M) и стандартным отклонением (s). Сравнение двух независимых групп проводилось с помощью t-критерия Стьюдента. Выбранный критический уровень значимости равнялся 5 % (0,05), что является общепринятым в медико-биологических исследованиях.

Локальным биоэтическим комитетом при Кемеровской государственной медицинской академии работа признана соответствующей стандартам Хельсинкской декларации.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При сравнении группы пациентов с ХБП и здоровых лиц выявлены статистически значимые различия минимальной экспозиции простой зрительной моторной реакции, отражающей нейродинамический статус пациента. Данный показатель в группе пациентов с ХБП составил 198,7 ± 9,65 мсек, а в группе здоровых – 151,0 ± 20,00 мсек (p = 0,0019) (табл. 1).

Уровень средней экспозиции ПЗМР в группе лиц с ХБП составил 430,0 ± 18,56 мсек, у здоровых аналогичный показатель – 298,0 ± 54,30 мсек, различия статистически значимы (p = 0,0001).

Сравнение показателей в более сложном тесте, а именно СЗМР, выявило статистически значимые различия, как в минимальной, так и в средней экспози-

Сведения об авторах:

ФОМИНА Наталья Викторовна, доктор мед. наук, профессор, кафедра факультетской терапии, профессиональных болезней и эндокринологии, ГБОУ ВПО КемГМА Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: natafomin11@mail.ru

ЕГОРОВА Марина Викторовна, аспирант, кафедра факультетской терапии, профессиональных болезней и эндокринологии, ГБОУ ВПО КемГМА Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: marina-egorova-85@bk.ru

СМАКОТИНА Светлана Анатольевна, доктор мед. наук, профессор, кафедра факультетской терапии, профессиональных болезней и эндокринологии, ГБОУ ВПО КемГМА Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: smak67@mail.ru

ЛОТЦ Сергей Викторович, врач-нефролог, ГАУЗ КО КОКБ, г. Кемерово, Россия. E-mail: loter89@mail.ru

ции. Показатель минимальной экспозиции у больных ХБП был 336,9 ± 7,20 мсек, а в группе здоровых – 421,1 ± 23,38 (p = 0,0001). Средняя экспозиция у пациентов с ХБП – 541,9 ± 11,92 мсек, в сравнении со здоровыми, где данный показатель был ниже – 421,1 ± 23,38 (p = 0,0001). Количество ошибок у пациентов с ХБП определялось в среднем 1,9 ± 0,26, в группе здоровых ошибок не было (p = 0,0001). Также была проведена оценка РДО, позволяющая определить точность реагирования личности, судить о соотношении возбудительного и тормозного процессов в коре головного мозга. Пациенты с ХБП демонстрировали худшие показатели РДО в сравнении со здоровыми, различия были достоверны (табл. 1).

Изучение показателей, характеризующих состояние памяти у пациентов с хроническим гломерулонефритом на 1-3 стадиях ХБП, позволило сделать вывод о том, что объем механической и смысловой памяти достоверно ниже, чем у здоровых лиц (табл. 2).

Так, показатель механической памяти (запоминание 10 чисел) в группе пациентов с ХБП составил 4,5 ± 0,18 балла, в группе здоровых – 6,5 ± 0,50 баллов (p = 0,0001). Объем смысловой памяти (запоминание 10 слов) также был достоверно ниже (p = 0,0001) у пациентов с ХБП, в сравнении со здоровыми: 4,5 ± 0,16 балла и 5,7 ± 0,70 баллов, соответственно. Статистически значимых различий теста запоминания бессмысленных слогов, отражающего долговременную память, и объема внимания не выявлено (p = 0,06).

Таблица 1
Показатели нейродинамики у пациентов с 1–3 стадией хронической болезни почек и здоровых лиц
Table 1
Neurodynamics indices in patients with 1–3 stages chronic kidney disease and healthy control subjects

Показатель	Пациенты с ХБП, n = 105	Здоровые лица, n = 36	p
ПЗМР (30 сигналов), минимальная экспозиция, мсек.	198,7 ± 9,65	151,0 ± 20,00	0,0019
ПЗМР (30 сигналов), средняя экспозиция, мсек.	430,0 ± 18,56	298,0 ± 54,30	0,0001
ПЗМР (30 сигналов), количество ошибок, %	2,0 ± 0,87	0,0 ± 0,00	0,0001
СЗМР(30 сигналов), минимальная экспозиция, правая рука, мсек.	336,9 ± 7,20	421,11 ± 23,38	0,0001
СЗМР (30 сигналов), средняя экспозиция, правая рука, мсек.	541,9 ± 11,92	401,00 ± 10,66	0,0001
СЗМР (30 сигналов), количество ошибок, правая рука, %	1,9 ± 0,26	0,0 ± 0,00	0,0001
РДО (30 сигналов), количество опережений	5,0 ± 0,33	8,0 ± 2,97	0,0001
РДО (30 сигналов), количество запаздываний	16,4 ± 0,60	20,0 ± 0,50	0,0001
РДО (30 сигналов), количество точных	8,5 ± 0,45	3,55 ± 0,75	0,0001
РДО (30 сигналов), сумма опережений мсек.	307,9 ± 41,61	580,0 ± 120,00	0,0001
РДО (30 сигналов), сумма запаздываний, мсек.	1061,6 ± 97,63	1749,0 ± 110,30	0,0001

Примечание: ПЗМР - простая зрительно-моторная реакция; СЗМР - сложная зрительно-моторная реакция; РДО - реакция на движущийся объект.
Note: SHER - simplex hand-eye reaction; CHER - complex hand-eye reaction; RMO - reaction to moving object.

ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе настоящей работы было установлено, что пациенты с 1-3 стадиями ХБП молодого и среднего возраста имеют нарушения нейродинамического статуса. Один из показателей нейродинамики – ПЗМР – отражает предельно быстрый ответ простым и заранее обусловленным движением на простой внезапно появляющийся, исчезающий или изменяющийся, но известный сигнал. Учитывая, что временные параметры ПЗМР являются показателями функционального состояния организма и служат объективным критерием его оценки, данные параметры необходимо рассматривать в качестве критерия возбудимости центральной нервной системы. У пациентов с ХБП нарушается аналитико-синтетическая деятельность го-

Таблица 2
Показатели памяти и внимания у пациентов с 1–3 стадией хронической болезни почек и здоровых лиц
Table 2
Indices of memory and attention in patients with 1–3 stages chronic kidney disease and healthy control subjects

Показатель	Пациенты, n = 105	Здоровые лица, n = 36	p
Объем механической памяти, балл	4,5 ± 0,18	6,5 ± 0,50	0,0001
Объем смысловой памяти, балл	4,5 ± 0,16	5,7 ± 0,70	0,0001
Тест "запоминание бессмысленных слогов", балл	2,9 ± 0,15	3,0 ± 1,10	0,06
Объем внимания, балл	6,1 ± 0,25	5,9 ± 0,70	0,06

Information about authors:
FOMINA Natalia Viktorovna, doctor of medical sciences, professor, chair of faculty therapy, professional diseases and endocrinology, Kemerovo State Medical Academy, Kemerovo, Russia. E-mail: natafomin11@mail.ru
EGOROVA Marina Viktorovna, postgraduate student, chair of faculty therapy, professional disease and endocrinology, Kemerovo State Medical Academy, Kemerovo, Russia. E-mail: marina-egorova-85@bk.ru
SMAKOTINA Svetlana Anatolevna, doctor of medical sciences, professor, chair of faculty therapy, professional disease and endocrinology, Kemerovo State Medical Academy, Kemerovo, Russia. E-mail: smak67@mail.ru
LOTZ Sergey Viktorovich, nephrologist, Kemerovo Regional Clinical Hospital, Kemerovo, Russia. E-mail: loter89@mail.ru

ловного мозга, включающая в себя анализ, переработку и принятие решения.

Также, у пациентов с ХБП снижена способность головного мозга удерживать длительное концентрированное возбуждение, и замедлена скорость генерации процесса возбуждения и торможения. Свидетельством этого является увеличение количества пропущенных сигналов и совершаемых ошибок. В РДО отражается способность человека оценивать пространственные и временные отношения между объектами, между объектами и собой, и способность к временной и пространственной экстраполяции событий на основании текущей информации. Смещение РДО в сторону запаздывания у пациентов с ХБП указывает на усиление процессов торможения и снижение точности реагирования в коре головного мозга.

При заболеваниях почек когнитивные нарушения не только приводят к инвалидности больных, снижению качества жизни пациентов и их родственников, но и затрудняют, в частности, получение информированного согласия пациента при необходимости проведения гемодиализа или трансплантации почки [2]. В ряде исследований показано, что распространенность когнитивной дисфункции возрастает по мере прогрессирования ХБП, независимо от демографических показателей и сопутствующих заболеваний, в том числе депрессии; и встречается примерно у 80 % больных на ее поздних стадиях. Данный факт указывает на то, что ХБП представляет собой независимый фактор риска когнитивных нарушений [2]. При этом когнитивные нарушения могут выявляться на начальных стадиях ХБП, особенно у пожилых пациентов [4, 5].

На поздних стадиях ХБП ведущую роль в развитии и прогрессировании когнитивных нарушений отводят атеросклеротическому поражению сосудов головного мозга и токсическому действию азотемии. Нельзя не учитывать вклад традиционных сердечно-сосудистых факторов риска атеросклеротических заболеваний, прежде всего артериальная гипертензия, метаболического синдрома в прогрессировании когнитивных нарушений, имеющих высокую распространенность у пациентов с ХБП [6, 7]. На ранних стадиях ХБП большое значение имеет уровень воспалительной реакции, окислительный стресс, способствующие развитию эндотелиальной дисфункции, в том числе в сосудах головного мозга [8]. Показано, что содержание маркеров окислительного стресса в моче больных ХБП значительно повышено, и коррелирует со степенью снижения скорости клубочковой фильтрации [9].

В литературе описаны и другие факторы риска когнитивных нарушений, обусловленные непосредственным поражением почек, чья роль изучена недостаточно. Одним из таких факторов является микроальбуминурия. Микроальбуминурия – ключевой и ранний признак почечного поражения. Установлена взаимосвязь уровня микроальбуминурии с эндотелиальной дисфункцией и повышением жесткости церебральных сосудов [10].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, у пациентов молодого и среднего возраста с хроническим гломерулонефритом, имеющих 1-3 стадии ХБП, использование современного программного комплекса Status PF позволяет диагностировать легкие когнитивные нарушения, которые незаметны для окружающих и не определяются с помощью опросника MMSE. В дальнейшем это позволит назначить пациентам с когнитивными нарушениями патогенетическую терапию и предотвратить развитие деменции.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Yahno NH, Zakharov VV, Lokshina AB et al. Dimensions: manual for medical practitioners. Moscow: MEDpress-inform, 2010. 272 p. Russian (Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б. и др. Деменции: руководство для врачей. М.: МЕДпресс-информ, 2010. 272 с.).
2. Paglieri C, Bisbocci D, Caserta M et al. Hypertension and cognitive function. *Clin Exp Hypertens.* 2008; 30 (8): 701-710.
3. Rogova IV, Fomin VV, Damulin IV, Mukhin NA. Specific cognitive disfunctions in patients with kidney disease at pre-dialysis treatment stages. *Therapeutic archives.* 2013; 6: 25-30. Russian (Рогова И.В., Фомин В.В., Дамулин И.В., Мухин Н.А. Особенности когнитивных нарушений у больных хронической болезнью почек на додиализных стадиях //Терапевтический архив. 2013. № 6. С. 25-30).
4. Post JB, Jegedeb AB, Morinb K et al. Cognitive profile of chronic kidney disease and hemodialysis patients without dementia. *Nephron Clinical Practice.* 2010; 116 (3): 247-255.
5 Yaffe K, Ackerson L, Kurella Tamura M et al. Chronic kidney disease and cognitive function in older adults: findings from the chronic renal insufficiency cohort cognitive study. *J Am Geriatr Soc.* 2010; 58 (2): 338-345.
6. Goldstein FC, Levey AI, Steenland NK. High blood pressure and cognitive decline in mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc.* 2013; 61 (1): 67-73.
7. Sellbom KS, Gunstad J. Cognitive function and decline in obesity. *J Alzheimers Dis.* 2012; 30: 89-95.
8. Davignon J, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation.* 2004; 109 (15): 27-32.
9. Cottone S, Mulи G, Guarneril M et al. Endothelin-1 and F2-isoprostane relate to and predict renal dysfunction in hypertensive patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2008; 24: 497-503.
10. Jassal SK, Kritz-Silverstein D, Barrett-Connor E. A Prospective Study of Albuminuria and Cognitive Function in Older Adults. *Am J Epidemiol.* 2010; 171(3): 277-286.

Статья поступила в редакцию 26.03.2014 г.

Мотин Ю.Г., Бгатова Н.П., Лепилов А.В., Лампатов В.В., Жариков А.Ю., Мотина Н.В.
Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул,
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии», г. Новосибирск

РАННИЕ МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И УЛЬТРАСТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПОЧКИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ОКСАЛАТНОМ НЕФРОЛИТИАЗЕ

С целью оценки изменения биосинтетической активности тканевых элементов почки, морфологических и ультраструктурных изменений эпителия почечных канальцев и собирательных трубок при развитии литогенных процессов проведено морфологическое и ультраструктурное исследование почек крыс с моделью оксалатного нефролитиаза. Электронно-микроскопическое исследование эпителия почечных канальцев и собирательных трубок показало расширение элементов гранулярной эндоплазматической сети, повреждение митохондрий, формирование аутолизосом, проапоптозные изменения клеток. Выявлены разнонаправленные изменения биосинтетической активности тканевых элементов почки крыс с экспериментальным оксалатным нефролитиазом. В зонах интенсивного литогенеза наблюдалось снижение биосинтетической активности эпителиоцитов канальцев и повышение активности клеточных элементов интерстиция, что рассматривается как компенсаторная реакция, направленная на сдерживание литогенных процессов.

Ключевые слова: *экспериментальный нефролитиаз; морфология почки; эндоплазматический ретикулум; митохондрии.*

Motin Yu.G., Bgatova N.P., Lepilov A.V., Lampatov V.V., Zharikov A.Yu., Motina N.V.
Altai State Medical University, Barnaul,
Scientific Institution of Clinical and Experimental Lymphology, Novosibirsk

EARLY MORPHOLOGICAL AND ULTRASRUCTURAL KIDNEY CHANGES IN EXPERIMENTAL OXALATE NEPHROLITHIASIS

To assess the changes in biosynthetic activity of kidney tissue elements, morphological and ultrastructural changes in the tubular epithelial cells in the development of lithogenic processes carried out morphological and ultrastructural studies of the kidneys of rats with experimental oxalate nephrolithiasis. Ultrasructural examination of tubular epithelial cells revealed dilatation of rough endoplasmic reticulum, mitochondria injury, formation of autolysosomes and presence of apoptotic cells. We identify the opposite changes of biosynthetic activity tissue elements in the kidney of rats with experimental oxalate nephrolithiasis. In sites of intensive lithogenesis kidney tubule epithelium synthetic activity decreased and interstitial cellular elements synthetic activity increased that is considered as a compensatory response directed to lithogenesis inhibition.

Key words: *experimental oxalate nephrolithiasis; morphology of kidney; endoplasmic reticulum; mitochondria.*

Одним из самых распространенных заболеваний в урологической практике является нефролитиаз. До сих пор нет единого мнения о причинах и механизмах формирования почечных камней. Еще в прошлом столетии сформировались две основные теории образования камней в почках. Согласно одной из них, в основе камнеобразования лежит нарушение коллоидного состояния мочи с атипической кристаллизацией солей. Сторонники другой считают, что основой камня является белоксодержащее скелетное вещество (матрица), в которой располагаются кристаллы [1]. Почечные камни могут различаться по химическому составу, но наиболее часто они представлены кальциевой солью щавелевой кислоты [2]. Установлено, что кристаллы оксалата кальция способны индуцировать тканевые реакции в эпителии дистальных отделов почечных канальцев и собирательных трубок [3]. В то же время, остаются недостаточно изученными вопросы морфологической перестройки эпителиоцитов почечных канальцев и собирательных трубок, трансформации интерстициальных элементов почки на начальных стадиях нефролитиаза.

Корреспонденцию адресовать:
МОТИН Юрий Григорьевич,
656038, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 40,
ГБОУ ВПО АГМУ Минздрава России.
Тел.: 8 (3852) 24-19-62.
E-mail: ygmotin@gmail.com

Цель исследования – оценить изменение биосинтетической активности тканевых элементов почки, морфологические и ультраструктурные изменения эпителия почечных канальцев и собирательных трубок при развитии литогенных процессов в эксперименте.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Экспериментальная модель оксалатного нефролитиаза была выполнена на 60 сертифицированных самцах крыс линии Wistar массой тела от 180 до 250 г.

Все животные были разделены на три группы по 20 крыс. Крысы первой группы находились на общевиварном рационе, получали в качестве питья водопроводную воду, мочекаменная болезнь не инициировалась. Данная группа использовалась в качестве контрольной. Животные второй группы на фоне стандартной диеты в течение 21 дня получали в качестве питья 1 % водный раствор этиленгликоля в свободном доступе, что индуцировало развитие оксалатно-

го экспериментального нефролитиаза [4]. Животные третьей группы находились в условиях стандартной диеты в течение 42 дней и получали для питья 1 % раствор этиленгликоля.

Для гистологического исследования животных декапитировали путем дислокации шейного позвонка под эфирным наркозом с соблюдением требований Европейской конвенции «О защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных или других научных целей» (Страсбург, 1986 г.), и Федерального закона Российской Федерации «О защите животных от жестокого обращения» от 01.01.1997 г. На данное исследование получено разрешение этического комитета Алтайского государственного медицинского университета. Материалом исследования послужила почка крысы. Орган фиксировали в 10 % растворе формалина, обрабатывали по стандартной методике, заливали в парафин. Поперечные срезы через почечный сосочек толщиной 6 мкм окрашивали гематоксилином и эозином.

Для выявления отложений соединений кальция использовали импрегнацию серебром по методу Коса. Определение функциональной активности клеток эпителия собирательных трубок и фибробластов производилось при помощи окраски на AgNORs.

Для электронно-микроскопического исследования образцы почки фиксировали в 4 % растворе параформа, приготовленном на среде Хенкса, затем в 1 % растворе OsO_4 на фосфатном буфере (pH = 7,4), дегидратировали в этиловом спирте возрастающей концентрации и заключали в эпон. Из полученных блоков готовили полутонкие срезы толщиной 1 мкм, окрашивали толуидиновым синим, изучали под световым микроскопом и выбирали необходимые участки тканей для исследования в электронном микроскопе. Из отобранного материала получали ультратонкие срезы толщиной 35-45 нм на ультратоме Leica EM UC7, контрастировали насыщенным водным раствором уранилацетата, цитратом свинца и изучали в электронном микроскопе JEM 1400 («Jeol») при ускоряющем напряжении 80 кВ с последующим фотографированием при увеличениях от 6000 до 80000 раз.

Морфометрические исследования проводили с использованием программных пакетов ImageJ 1.43 и AxioVision 3.4LE.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета R версии 2.12 (лицензия GNU General Public License) для Microsoft Windows®. Оценку межгрупповых различий проводили по критерию Дана. Результаты работы представлены в виде значений (средняя арифметическая) ± SD (стандартное отклонение).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

У животных контрольной группы наблюдали нормальную гистологическую картину строения коркового и мозгового вещества почки. Размер просвета собирательных трубок составил в среднем 15,5 ± 0,53 мкм. Кальциевые депозиты у крыс интактной группы гистохимически не верифицированы. Ультраструктурных изменений не выявлялось. Количество ядрышковых организаторов на ядро в клетках эпителия составляло 1,5 ± 0,13, в фибробластах интерстиция – 1,2 ± 0,17. Большинство ядер эпителиоцитов собирательных трубок содержали один ядрышковый организатор (54,5 ± 3,51 %), количество ядер с двумя ядрышковыми организаторами составляло 32,7 ± 1,58 %, с тремя и более – 12,8 ± 1,49 %.

После 3-х недель моделирования оксалатного нефролитиаза в почках наблюдались дистрофические изменения эпителия канальцев и собирательных трубок в виде гидропической дистрофии, расширение просвета собирательных трубок (19,3 ± 0,41 мкм), слущенный эпителий и белковые депозиты в просвете собирательных трубок (рис. 1).

В эпителии канальцев и собирательных трубок, в интерстиции мозгового вещества, в просветах собирательных трубок в составе белковых цилиндров обнаруживались умеренные отложения соединений кальция (в среднем 17,1 ± 2,00 в поле зрения). Характерной являлась локализация соединений кальция – преимущественно в области основания и средней трети почечного сосочка. Средний размер депозитов составил 9,2 ± 0,43 мкм. В 10 % наблюдений обнаруживались довольно крупные микролиты (размером до 38,5 мкм) с обтурацией просвета тонких канальцев и собирательных трубок, инкрустацией их эпителия соединениями кальция. В зонах отложения кальция выявлялись разрастания соединительной ткани с формированием перитубулярного и периваскулярного фиброза.

У животных с экспериментальным нефролитиазом показатели среднего количества AgNORs статисти-

Сведения об авторах:

МОТИН Юрий Григорьевич, канд. мед. наук, доцент, кафедра гистологии, ГБОУ ВПО АГМУ Минздрава России, г. Барнаул, Россия. E-mail: ygmotin@gmail.com

БГАТОВА Наталия Петровна, доктор биол. наук, профессор, руководитель лабораторией ультраструктурных исследований, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии», г. Новосибирск, Россия. E-mail: n_bgatova@ngs.ru

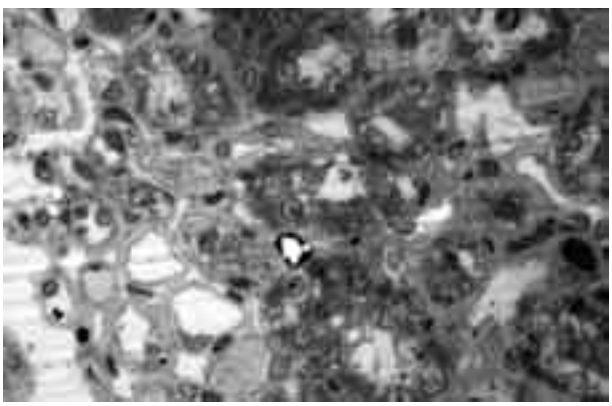
ЛЕПИЛОВ Александр Васильевич, доктор мед. наук, профессор, кафедра патологической анатомии с секционным курсом, ГБОУ ВПО АГМУ Минздрава России, г. Барнаул, Россия. E-mail: lepilov@list.ru

ЛАМПАТОВ Вячеслав Витальевич, доктор биол. наук, профессор, кафедра фармакологии, ГБОУ ВПО АГМУ Минздрава России, г. Барнаул, Россия.

ЖАРИКОВ Александр Юрьевич, доктор биол. наук, профессор, кафедра фармакологии, ГБОУ ВПО АГМУ Минздрава России, г. Барнаул, Россия. E-mail: zharikov_a_y@mail.ru

МОТИНА Наталья Владимировна, канд. мед. наук, доцент, кафедра гистологии, ГБОУ ВПО АГМУ Минздрава России, г. Барнаул, Россия. E-mail: motinan@gmail.com

Рисунок 1
Экспериментальный нефролитиаз 3 недели. Слущивание эпителиоцитов собирательных трубок с расположением слущенных элементов в просвете, дистрофические изменения эпителия, пикноз ядер. Инкрустация эпителия тонкого канальца. Полутонкий срез, окраска толуидиновым синим. × 400
Figura 1
Experimental nephrolithiasis 3 weeks. Desquamation of collecting duct epithelial cells, degenerative changes in the epithelium, nuclei pyknosis. Calcium inlay epithelium of the thing tubules. Semithin sections, toluidine blue stain. × 400



чески значимо отличались от показателей интактной группы и на третьей неделе эксперимента составляли 1,29 ± 0,14 в клетках эпителия и 1,72 ± 0,19 в фибробластах. При этом нарастало количество эпителиоцитов с одним ядрышковым организатором (68,2 ± 2,42 %); количество клеток с двумя AgNORs составляло 28,1 ± 1,47 %; с тремя и более AgNORs – 3,7 ± 0,69 %.

Электронно-микроскопическое исследование показало ультраструктурные изменения эпителиоцитов канальцевой системы почки и собирательных трубок, затрагивающие клеточные органеллы, ядра и клеточные мембраны. Видимые светооптические изменения эпителиоцитов по типу гидропической дистрофии электронно-микроскопически проявлялись расширением цистерн гранулярной эндоплазматической сети (грЭПС) и формированием различного размера вакуолей (рис. 2). Содержимое большинства из них было электронносветлым, на поверхности мембран определялись одиночные, неравномерно расположенные рибосомы. Отмечались умеренные изменения митохондрий в виде набухания, нарушения целостности внутренней мембраны, нарушения структуры крист. Ультраструктурные изменения в большей степени затрагивали апикальные части клеток; базальные полюса эпителиоцитов страдали в меньшей степени. Микроворсинки апикальной части клеток несколько сглаживались, но обычно сохранялись. Цитоплазма клеток и отдельные увеличенные митохондрии содержали мелкие электронноплотные депозиты кальция. Эндоплазматическая сеть таких клеток была значительно расширена. Ядра отдельных клеток были сморщенными, отмечался кариорексис и кариолизис; в цитоплазме определялись лизосомы с ламеллярным содержимым, иногда аутофагосомы. Отмечалось разрыхление и гомогенизация базальной мембраны.

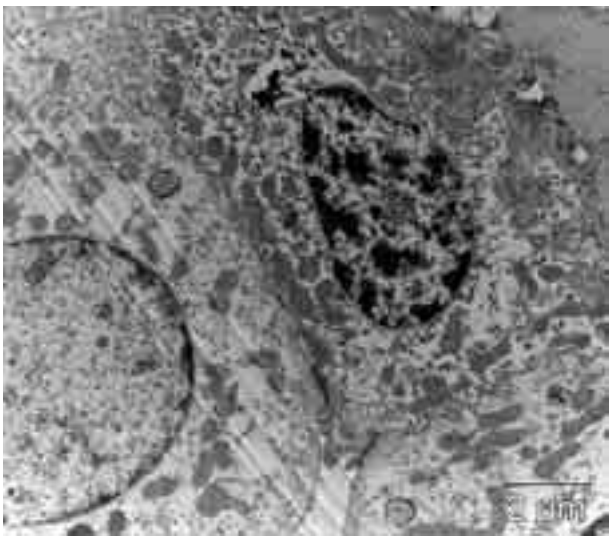
При продолжающемся воздействии этиленгликолем до 6 недель выявлялась выраженная патогистологическая перестройка тканей почки с дистрофическими и некробиотическими изменениями клеток и тканевых структур. Отложения кальция располагались на всей площади почечного сосочка, включая верхушку, и, реже, в канальцах коркового вещества, в больших количествах, в среднем 27,4 ± 3,22 (с максимальными значениями 57) в поле зрения. Характерным являлось наличие отложений соединений кальция в просвете элементов петли (тонком и восходящем толстом – прямом дистальном канальце) и в собирательных трубках часто с выраженной инкрустацией их эпителия. Обнаруживаемые кальциевые депозиты были сравнительно крупными, в среднем составляя 11,8 ± 0,62 мкм. В 40 % наблюдались крупные соединения кальция (размером до 57,4 мкм), обтурирующие канальцы петли нефрона или собирательные трубки.

На этом фоне показатели среднего количества AgNORs составляли 1,27 ± 0,19 в клетках эпителия и 1,8 ± 0,09 в фибробластах. При этом нарастало количество эпителиоцитов с одним ядрышковым организатором (72,8 ± 2,28 %); количество клеток с двумя AgNORs составляло 25,9 ± 1,21 %; с тремя и более AgNORs – 1,3 ± 0,91 %.

Отмечались выраженные ультраструктурные изменения эпителиоцитов канальцев и собирательных трубок. Наблюдалось расширение цистерн грЭПС с формированием электронносветлых вакуолей. На поверхности мембран определялись одиночные, нерав-

Information about authors:
MOTIN Yury Grigoryevich, candidate of medical sciences, docent, department of histology, Altai State Medical University, Barnaul, Russia. E-mail: ygmotin@gmail.com
BGATOVA Natalia Petrovna, doctor of biological sciences, professor, head laboratory of ultrastructural researches, Research Institute of Clinical and Experimental Limfology, Novosibirsk, Russia. E-mail: n_bgatova@ngs.ru
LEPILOV Alexander Vasilyevich, doctor of medical sciences, professor, department of pathological anatomy with a section course, Altai State Medical University, Barnaul, Russia. E-mail: lepilov@list.ru
LAMPATOV Vyacheslav Vitalyevich, doctor of biological sciences, professor, department of pharmacology, Altai State Medical University, Barnaul, Russia.
ZHARIKOV Alexander Yuryevich, doctor of biological sciences, professor, department of pharmacology, Altai State Medical University, Barnaul, Russia. E-mail: zharikov_a_y@mail.ru
MOTINA Natalya Vladimirovna, candidate of medical sciences, docent, department of histology, Altai State Medical University, Barnaul, Russia. E-mail: motinan@gmail.com

Рисунок 2
Ультраструктура эпителиоцитов собирательной трубки при экспериментальном нефролитиазе (3 недели). Расширение цистерн грЭПС, набухание митохондрий с просветлением матрикса, нарушением правильного расположения крист. × 10000
Figura 2
Ultrastructure of tubular epithelial cells in experimental nephrolithiasis (3 weeks). Dilatation of endoplasmic reticulum, mitochondrial swelling. × 10000



номерно расположенные рибосомы. Наблюдалась сглаженность базальной плазмолеммы, уменьшение числа митохондрий. В цитоплазме располагались гигантские митохондрии, с набуханием, просветлением матрикса, выраженными деструктивными изменениями крист и мембран (рис. 3). Определялись мелкие электронноплотные депозиты кальция, фиксированные в структурах цитоплазмы и внутри митохондрий на поврежденных кристах. Часто в митохондриях формировались ампулярные расширения крист, где также фиксировались соли кальция (рис. 4). Ядра эпителиоцитов подвергались кариорексису и кариолизису; в цитоплазме определялись лизосомы с ламеллярным содержимым, аутофагосомы, часто содержавшие остатки митохондрий. Отмечалось разрыхление и гомогенизация базальной мембраны, увеличение количества коллагеновых волокон между базальной мембраной эпителия и гемокапиллярами.

ОБСУЖДЕНИЕ

Выраженность морфологической перестройки, ультраструктурных изменений эпителия почечных канальцев, зависит от сроков моделирования экспериментального нефролитиаза (сроков воздействия этиленгликоля) и от выраженности отложения солей кальция. На начальных сроках модели нефролитиаза характерным являлось распределение микролитов преимущественно в области основания и средней трети почечного сосочка. Наблюдалось снижение функциональной биосинтетической активности эпителиоцитов: снижалось среднее количество гранул AgNORs в ядрах клеток, нарастало количество клеток с одним AgNORs (до 68 %). Отложение соединений кальция сопровождалось тканевой реакцией интерстиция с активацией фибробластов (среднее количество AgNORs в 1,4 раза превышало показатели интактной группы), образованием соединительнотканных элементов. При этом наблюдались ультраструктурные изменения эпителиоцитов канальцевой системы почки и собирательных трубок, затрагивающие клеточные органеллы, ядра и клеточные мембраны. Отмечались умеренные изменения митохондрий в виде набухания, нарушения целостности внутренней мембраны, нарушения структуры крист. В отдельных эпителиоцитах обнаруживались признаки проапоптозного изменения клеток: кариопикноз и кариорексис, формирование аутолизосом. В зонах интенсивного литогенеза обнаруживались крупные вакуоли с немногочисленными, неравномерно расположенными на поверхности мембран рибосомами, что позволило идентифицировать эти элементы как расширенные цистерны гранулярной эндоплазматической сети.

Следует обратить внимание, что ранее на этих сроках моделирования нефролитиаза было установлено изменение экспрессии белков-модуляторов литогенных процессов канальцевым эпителием [5] и выявленные нарушения ультраструктуры грЭПС могут объяснять указанные изменения. По всей видимости, наблюдавшиеся ультраструктурные изменения эпителиоцитов канальцевой системы почки и собирательных трубок следует рассматривать как компенсаторную реакцию, направленную на сдерживание литогенных процессов. Более выраженные изменения отмечались в апикальных полюсах эпителиоцитов, что вероятно объясняется процессом миграции нерастворимых соединений кальция из просвета почечных канальцев в цитоплазму клеток и далее в интерстиций [6].

На 6-й неделе эксперимента микролиты располагались по всей площади почечного сосочка, повреждение клеток эпителия были более выраженными, отмечались некробиотические изменения. В этой связи значительно снижалась биосинтетическая активность эпителиоцитов в зонах интенсивного литогенеза, что подтверждается снижением среднего количества гранул серебра в ядрах клеток на 15 % по сравнению с показателями интактных животных, продолжалось увеличение содержания клеток с одним AgNORs (до 72,8 %). Биосинтетическая активность элементов интерстиция продолжала нарастать, что можно объяснить тенденцией к ограничению очага литогенеза. Наблюдавшиеся ультраструктурные изменения клеток были выражены в значительно большей степени. Определялись дистрофические и деструктивные изменения эпителиоцитов: сглаженность базальной плазмолеммы, уменьшение числа митохондрий, их выраженный отек с просветлением матрикса, деструкция крист, кариорексис и кареолизис. На фоне продолжавшейся перестройки элементов эндоплазматической сети, проапоптозных и деструктивных изменений клеток, отмечалось формирование гигантских мито-

Рисунок 3
Ультраструктура эпителиоцитов собирательной трубки при экспериментальном оксалатном нефролитиазе (6 недель). Пикнотические изменения ядра, расширение элементов грЭПС, гигантские митохондрии, с просветлением матрикса, набуханием и деструкцией крист. × 20000
Figura 3
Ultrastructure of tubular epithelial cells in experimental nephrolithiasis (6 weeks). Nuklei pycnosis, dilatation of endoplasmic reticulum, giant mitochondria, with enlightenment matrix swelling and cristae destruction. × 20000

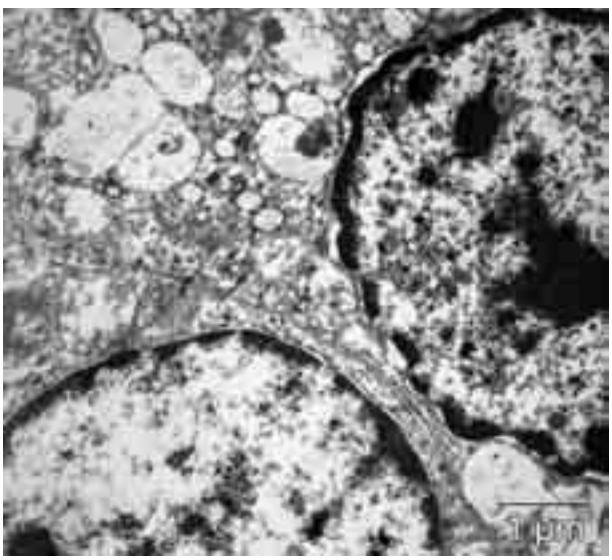
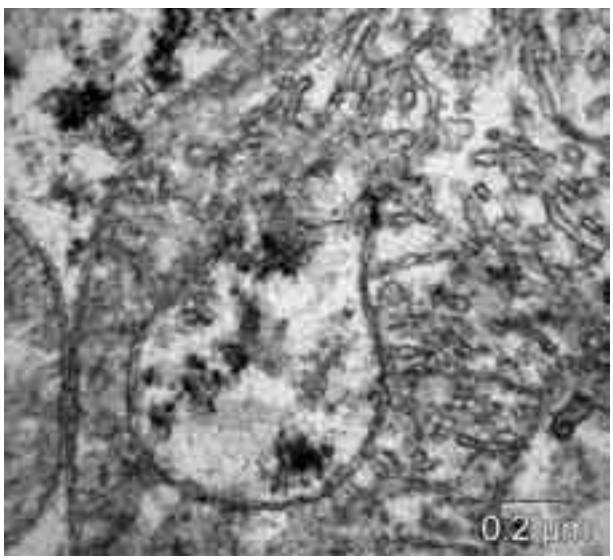


Рисунок 4
Гигантская митохондрия в эпителии собирательной трубки при экспериментальном нефролитиазе (6 недель). Набухание, просветление матрикса, формирование ампулярно расширенных крист с фиксированными соединениями кальция. × 80000
Figura 4
Giant mitochondria in the collecting duct epithelium (experimental nephrolithiasis 6 weeks). Swelling, enlightenment matrix, formation ampullary cristae with fixing calcium compounds. × 80000



хондрий с характерными ампулярно расширенными кристами, на которых часто фиксировались соединения кальция. Вероятно, такая структурная перестройка обусловлена продолжающимся воздействием повреждающих агентов и усилением процессов литогенеза.

ВЫВОДЫ:

Таким образом, в проведенном исследовании на ранних сроках литогенеза отмечены ультраструктурные изменения, затрагивающие клеточные органеллы, ядра и клеточные мембраны. Выявлены разнонаправленные изменения биосинтетической активности тканевых элементов почки: снижение биосинтетической активности эпителиоцитов канальцев в зонах интенсивного литогенеза и повышение активности клеточных элементов интерстиция, что, по всей видимости, следует рассматривать как проявление компенсаторной реакции клеток, направленную на сдерживание литогенных процессов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Nazarov T.N. Physicochemical basis of lithogenic properties of urine. *Urology*. 2007; (5): 73-77 Russian (Назаров Т.Н. Физико-химические основы камнеобразующих свойств мочи //Урология. 2007; 5: 73-77.)
2. Voshhula VI. Urolithiasis: etiotropic and pathogenetic treatment, prevention. VE'VE'R, Mn., 2006. 286 p. Russian (Вощула В.И. Мочекаменная болезнь: этиотропное и патогенетическое лечение, профилактика. ВЭВЭР, Мн., 2006. 286 с.)
3. Khan SR. Experimental calcium oxalate nephrolithiasis and the formation of human urinary stones. *Scanning Microsc.* 1995; 9(1): 89-100.
4. Green ML, Hatch M, Freel RW. Ethylene glycol induces hyperoxaluria without metabolic acidosis in rats. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2005; 289: 536-543.
5. Zharikov AYu., Motin YuG, Zverev YaF, Lampatov VV, Bryuxanov VM, Talalaeva OS. Expression of renal crystallization inhibitors in experimental nephrolithiasis. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2012; 153(2): 249-253. Russian (Жариков А.Ю., Мотин Ю.Г., Зверев Я.Ф., Лампатов В.В., Брюханов В.М., Талалаева О.С. Особенности экспрессии внутрипочечных ингибиторов кристаллизации при экспериментальном нефролитиазе //Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2012. № 2. С. 249-253.)
6. Khan SR. Experimental calcium oxalate nephrolithiasis and the formation of human urinary stones. *Scanning Microsc.* 1995; 9(1): 89-100.

Статья поступила в редакцию 13.04.2015 г.

Рейс А.Б., Морозов С.В., Полуэктов В.Л., Долгих В.Т.
Омский государственный медицинский университет,
БУЗОО Клинический медико-хирургический центр,
г. Омск

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ С ПОСТНЕКРОТИЧЕСКИМИ КИСТАМИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Предмет исследования. 34 больных со сформированными и 72 больных с несформированными кистами поджелудочной железы.
Цель исследования – улучшить результаты хирургического лечения больных с постнекротическими кистами поджелудочной железы, реализуя принципы органосохранения и миниинвазивности.
Методы исследования – клинические, инструментальные.
Основные результаты. Установлено, что пункционный метод обеспечивает удаление агрессивного содержимого псевдокист, уменьшает интоксикацию и предупреждает возможные осложнения. Однако при пункционных методах лечения сформированных постнекротических кист, особенно располагающихся в области головки поджелудочной железы, в 63,4 % случаев наблюдаются рецидивы. Уточнены причины рецидивов постнекротических кист поджелудочной железы после пункционных методов хирургического лечения и показания для пункционно-дренирующих технологий.
Область применения – хирургия.
Заключение. Поскольку радикальные операции при сформированных псевдокистах обширны и травматичны, то предпочтительно выполнять миниинвазивные операции в более ранние сроки на этапе формирования кист. Трансгастральная цистогастростомия на наружном дренаже из мини-доступа значительно улучшает результаты лечения.

Ключевые слова: *кисты поджелудочной железы; хирургическое лечение.*

Reys A.B., Morozov S.V., Poluektov V.L., Dolgikh V.T.
Omsk State Medical University,
Clinical Medical Surgical Center, Omsk

SURGICAL TREATMENT OF PATIENTS WITH THE POSTNECROTIC PANCREATIC CYSTS

The subject of the research. 34 patients with formed and 72 patients with immature cysts of the pancreas.
Research objective – to improve the results of surgical treatment of patients with postnecrotic cysts of the pancreas, implementing the principles miniinvasive.
Examination methods – clinical, instrumental.
Main results. It is established that the puncture method provides for the removal of aggressive content pseudocyst, reduces the toxicity and prevent possible complications. However, if you puncture treatment methods formed postnecrotic cysts, especially located in the region of the pancreatic head, in 63,4 % of cases, relapses. Specified causes of relapse of postnecrotic cysts of the pancreas after puncture techniques of surgical treatment and indications for puncture-draining technology.
Application area – surgery.
Conclusion. Because radical surgery formed when the pseudocyst is extensive and traumatic, it is preferable to perform minimally invasive surgeries earlier in the stage of formation of cysts.
cystogastrostomy on the outer drainage from mini-access is significantly improved treatment outcomes.

Key words: *pancreatic cyst: surgical treatment.*

Одним из наиболее частых и серьезных постнекротических осложнений острого панкреатита является образование кист поджелудочной железы. В последние годы отмечается заметное увеличение числа больных кистами поджелудочной железы, что обусловлено истинным ростом заболеваемости острым панкреатитом и его деструктивными формами, а также улучшением диагностики за счет внедрения новых методов [1].

В 14,9-51,8 % наблюдений псевдокисты имеют осложненное течение: нагноение кисты, образование свищей поджелудочной железы, кровотечение в полость кисты и вирсунгоррагия, перфорация кисты и перитонит, компрессия полых органов и непроходимость желудочно-кишечного тракта, механическая желтуха и портальная гипертензия [1-5], а летальность при этом может достигать 40-60 % [6-8].

Выбор метода и объема хирургического лечения зависит от детального определения локализации постнекротических кист поджелудочной железы, их взаимоотношения с паренхимой и протоком поджелудочной железы, располагающимися рядом органами и сосудистыми структурами [1]. В последние годы активно используются миниинвазивные методы оперативного лечения [6, 8, 9].

Цель исследования – улучшить результаты хирургического лечения больных с постнекротическими кистами поджелудочной железы, реализуя принципы органосохранения и миниинвазивности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проанализированы результаты обследования и лечения больных, оперированных в БУЗОО «Клини-

Корреспонденцию адресовать:
РЕЙС Альберт Борисович,
644100, г. Омск, ул. Стрельникова, д. 3, кв. 17.
Тел.: +7-913-966-73-74.
E-mail: albertreys@rambler.ru

ческий медико-хирургический центр» г. Омска по поводу псевдокист поджелудочной железы различной степени зрелости. Больных с несформированными кистами поджелудочной железы было 72, со сформированными – 40. У 19 больных (из этих двух групп) они были осложнены нагноением. Женщин было 35 (31 %), мужчин – 77 (69 %). Средний возраст больных с постнекротическими кистами поджелудочной железы – 45,6 ± 9,8 лет. Пациенты наблюдались в сроки от 1 месяца до 3 лет после перенесенного острого деструктивного панкреатита.

В исследование включены больные с хроническим постнекротическим панкреатитом, а также с постнекротическими кистами поджелудочной железы в сроки более 4 недель после перенесенного острого панкреатита. Критерии исключения: больные с онкопатологией; лица моложе 18 лет; больные с кистозными опухолями поджелудочной железы.

Единичные кисты наблюдались в 66,9 % случаев (кисты головки – 38, тела – 27, хвоста – 53, перешейка – 7, крючковидного отростка –2); множественные – в 9,4 % случаев; кисты, занимающие несколько отделов поджелудочной железы – 19,5 %; кисты, образовавшиеся после операций на поджелудочной железе – 4,2 %. У больных имели место осложнения, которые представлены в таблице 1.

Таблица 1
Характер и количество осложнений при постнекротических кистах поджелудочной железы различной степени зрелости
Table 1
The nature and number of complications in postnecrotic cysts of the pancreas varying degrees of maturity

Характер осложнения	Сформированная киста (n = 34)	Несформированная киста (n = 72)
Портальная гипертензия	7	11
Нагноение или инфицирование	12	23
Парапанкреатический инфильтрат	5	17
Сочетание с наружным панкреатическим свищем	5	4
Сдавление стенки желудка и/или 12-перстной кишки	15	28
Сдавление холедоха, механическая желтуха	2	1
Кровотечение в полость кисты	2	5
Перфорация кисты в свободную брюшную полость	1	3
Пневмония, плеврит	4	9
Эмпиема плевры		2
Нагноение с перфорацией кисты	-	4
Нагноение с кровотечением и перфорацией кисты	-	2
Компрессия левой почки	1	1
Эрозивно-язвенные поражения желудка и/или 12-перстной кишки	8	9
Сахарный диабет	5	11
Сепсис	-	3
Всего осложнений	67	133

Обследование больных выполнено с использованием мультиспирального компьютерного томографа Aquilion-64 «Toshiba», компьютерного томографа CT 9000 HP «General Electric», аппаратов УЗИ «B-K Medical Pro Focus 2202», «SonoAce R3», «SonoAce 8300», «Vivide», «Aloka-2000», «Shimasonic», стационарного фиброгастродуоденоскопа, видеоэндоскопической установки «EVIS-2000», укомплектованной фибродуоденоскопом GIF-200 и фиброколоноскопом CF-200L, ультразвукового видеогастроскопа «Olimpus» EUSEXERAGIF-UM 160, рентгеновского аппарата «Klinograph 4-4», лапароскопической стойки, инструментов для операций из мини-доступа «Мини-ассистент», пункционных игл диаметром 18-20 G, дренажей изогнутых с фиксирующей нитью типа pig-tail.

Клинические и инструментальные исследования выполняли в соответствии с этическими стандартами Хельсинкской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ № 266 от 19.06.2003 г. От всех больных было получено информированное согласие на участие в исследовании.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Осложнения при несформированных постнекротических кистах наблюдались в 65,4 %, при сформированных – в 60,6 %. Осложнения постнекротических кист поджелудочной железы, требующие неотложной операции при несформированных кистах, наблюдались в 23,6 % случаев, при сформированных – в 14,8 % случаев. При осложненном течении постнекротических кист поджелудочной железы всем больным было проведено оперативное лечение. Доля миниинвазивных оперативных вмешательств при несформированных постнекротических кистах составила 73,5 %. Пункция несформированных постнекротических кист поджелудочной железы под контро-

Сведения об авторах:
РЕЙС Альберт Борисович, канд. мед. наук, зав. отделением хирургии № 2, БУЗОО КМХЦ, г. Омск, Россия. E-mail: albertreys@rambler.ru
МОРОЗОВ Сергей Валентинович, доктор мед. наук, зам. главного врача по хирургии, ГБУЗ МО «Жуковская ГКБ», г. Жуковский, Россия.
ПОЛУЭКТОВ Владимир Леонидович, доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой факультетской хирургии с курсом урологии, ГБОУ ВПО ОмГМУ Минздрава России, г. Омск, Россия.
ДОЛГИХ Владимир Терентьевич, доктор мед. наук, профессор, засл. деятель науки РФ, зав. кафедрой патофизиологии с курсом клинической патофизиологии, ГБОУ ВПО ОмГМУ Минздрава России, г. Омск, Россия.

лем УЗИ с целью профилактики осложнений выполнена у 21 больного (табл. 2).

При нагноении кисты выполнялось наружное дренирование псевдокисты поджелудочной железы, в том числе в двух случаях из мини-доступа, в одном случае – с эндоскопией кисты. При высокой степени операционного риска и тяжелой сопутствующей патологии применяли пункционно-дренирующий метод. В 13 наблюдениях при постнекротических кистах больших размеров и при незавершенных процессах панкреонекроза выполняли оментобурсопанкреатостомию с последующими программированными санациями сальниковой сумки. При патологии со стороны желчевыводящих путей и желчного пузыря (желчнокаменная болезнь, механическая желтуха) выполняли холецистэктомию, дренирование холедоха по Пиковскому и Вишневскому, трансдуоденальную папиллосфинктеропластику. При перфорации псевдокист выполняли экстренную операцию: лапаротомию, санацию брюшной полости и полости постнекротической кисты, наружное дренирование кисты. При сочетании нагноения с перфорацией и кровотечением у больных в неотложном порядке проводили лапаротомию, санацию брюшной полости и полости постнекротической кисты, гемостаз и наружное дренирование кисты.

Таблица 2
Количество и характер оперативных вмешательств, выполненных при несформированных постнекротических кистах поджелудочной железы
Table 2
The number and nature of surgery performed in the unformed postnecrotic cysts of the pancreas

Характер операции	Количество
Пункция кисты под УЗИ	21
Пункционное дренирование под УЗИ	16
Пункционное трансгастральное дренирование под УЗИ	3
Трансгастральная цистогастростомия на наружном дренаже из мини-доступа (в 1 случае с эндоскопией кисты)	11
Лапаротомия. Трансгастральная цистогастростомия на наружном дренаже	2
Наружное дренирование кисты:	
- из мини-доступа	2
- с эндоскопией кисты	1
- с оментобурсопанкреатостомией	13
- с холедохотомией, ТДПСТ, холедохостомией по Вишневскому	2
- с холецистэктомией, дренированием холедоха по Пиковскому	3
- со спленэктомией	1
ЭРХПГ, ЭПСТ	8
Всего операций	83

Эндоскопическая папиллосфинктеротомия использовалась для исключения связи кисты с протоковой системой поджелудочной железы, гипертензии в ней, локализации кисты, ее размеров. Эндоскопическую папиллосфинктеротомию выполняли при наличии папиллостеноза или стеноза устья вирсунгова протока.

Прооперированы 40 больных со сформированными кистами поджелудочной железы, в 52,3 % случаев – малоинвазивные операции. Как показал наш опыт, применение пункционного метода лечения при сформированных кистах с локализацией в головке поджелудочной железы часто сопровождается рецидивами кист и сохранением болевого синдрома, так как сохраняется гипертензия вирсунгова протока в области тела и хвоста поджелудочной железы. Пункционный метод при сформированных кистах головки поджелудочной железы можно использовать как метод профилактики при высоком риске осложнений (например, угроза перфорации при больших размерах кисты) – как 1-й этап лечения и при тяжелой сопутствующей патологии. В то же время, при пункционном трансгастральном дренировании под контролем УЗИ рецидивы наблюдаются гораздо реже, т.к. формируется соустье между кистой и желудком.

При сформированных псевдокистах дистальных отделов поджелудочной железы, наличии вирсунгэктазии, производили декомпрессию протоковой системы: цистопанкреатоеюноанастомоз на отключенной петле тонкой кишки по Ру (табл. 3). При наличии вирсунголитиаза выполняли удаление конкрементов. При псевдокистах головки поджелудочной железы выполняли резекцию головки поджелудочной железы по Beger или Frey, с панкреатоеюноанастомозом на отключенной петле тонкой кишки по Ру.

При псевдокистах тела и хвоста с локальным увеличением размеров поджелудочной железы, особенно при подозрении на кистозную опухоль, выполняли дистальную резекцию поджелудочной железы. Чаще данная операция, особенно при явлениях портальной гипертензии, сопровождалась спленэктомией. В четырех случаях удалось иссечь кисты (цистэктомию). ЭРХПГ, ЭПСТ использовали для определения связи полости кисты с панкреатическими протоками и устранения папиллостеноза и/или стеноза устья вирсунгова протока.

У 21 из 33 пациентов (63,4 %) отмечены рецидивы после пункционных методов лечения кист. На основа-

Information about authors:
REYS Albert Borisovich, candidate of medical sciences, manager office of surgery N 2, Clinical Medical and Surgical Center, Omsk, Russia. E-mail: albertreys@rambler.ru
MOROZOV Sergey Valentinovich, doctor of medical sciences, deputy chief physician on surgery, Zhukovsky City Clinical Hospital, Zhukovsky, Russia.
POLUEKTOV Vladimir Leonidovich, doctor of medical sciences, professor, head of department of faculty surgery with urology course, Omsk State Medical University, Omsk, Russia.
DOLGIKH Vladimir Terentyevich, doctor of medical sciences, professor, honored worker of science of Russia, head of the department of a pathophysiology with a course of a clinical pathophysiology, Omsk State Medical University, Omsk, Russia.

нии ретроспективного анализа мы выявили следующие основные их причины: 1) сформированная киста с преимущественной локализацией в головке поджелудочной железы; 2) толстые ригидные стенки псевдокисты; 3) стриктура вирсунгова протока и протоковая гипертензия в дистальных отделах поджелудочной железы; 4) большие размеры псевдокист, превышавшие 10 см и имевшие отроги; 5) наличие связи псевдокисты с вирсунговым протоком и внутрипротоковой гипертензии; 6) нагноение псевдокисты, наличие секвестров и детрита в её полости (дренажи, используемые для пункционного дренирования, из-за малого диаметра быстро забиваются секвестрами и не могут обеспечить адекватное дренирование); 7) раннее удаление или случайная дислокация дренажа при пункционном дренировании (до слипания и облитерации полости); 8) кровотечение в полость кисты с образованием сгустков; 9) желчнокаменная болезнь, провоцирующая очередные атаки острого панкреатита.

Показанием к удалению дренажа, на наш взгляд, являются: уменьшение размеров псевдокисты до 3 см и менее либо её полное исчезновение, по данным УЗИ; отсутствие связи с протоковой системой поджелудочной железы, подтвержденное результатами фистулографии; отсутствие отделяемого по дренажу; нормализация температуры тела, отсутствие воспалительных изменений со стороны крови и повышенных значений маркеров эндотоксикоза.

С целью улучшения результатов лечения больных с постнекротическими кистами поджелудочной железы нами предложен новый способ хирургического лечения (15 больных): трансгастральная цистогастростомия на наружном дренаже из мини-доступа [6]. Выполняем лапаротомию размером 4-5 см в проекции псевдокисты поджелудочной железы с применением набора инструментов «Мини-ассистент» и гастротомию не более 4-5 см. На заднюю стенку желудка в проекции кисты также накладываем швы-держалки. Производим пункцию кисты через заднюю стенку желудка. Затем поперечным разрезом рассекаем стенку желудка и кисты на протяжении 4 см. Удаляем содержимое кисты, выполняем эндоскопическую ревизию кисты и санацию по показаниям (удаление секвестров, гноя). После тщательного гемостаза сшиваем отдельными узловыми швами нерассасывающимся материалом (полипропилен) заднюю стенку желудка и стенку кисты. В полость кисты устанавливаем дренажную трубку, до 10 мм в диаметре, через переднюю стенку желудка и анастомоз.

Дренаж фиксируем к задней и передней стенкам желудка. Переднюю стенку желудка ушиваем двухрядным швом. Дренируем, послойно зашиваем брюшную полость. Дренажная трубка удаляется из кисты через 1-1,5 месяца, после облитерации кистозной полости, подтвержденной данными УЗИ, мультиспиральной компьютерной томографии (табл. 3).

Таблица 3
Количество и характер хирургических вмешательств, выполненных при сформированных постнекротических кистах поджелудочной железы
Table 3
The number and nature of surgical interventions performed in formed of postnecrotic cysts of the pancreas

Характер операции	Количество
Пункция под УЗИ-контролем	12
Пункционное дренирование под УЗИ	9
Пункционное трансгастральное дренирование под УЗИ	2
Трансгастральная цистогастростомия на наружном дренаже из мини-доступа	4
Лапаротомия. Трансгастральная цистогастростомия на наружном дренаже	4
Наружное дренирование кисты из мини-доступа	1
Лапаротомия. Папиллэктомия. Холедоховирсунгодуоденостомия. Внутренний дренаж вирсунгова протока. Наружное дренирование холедоха. Наружное дренирование псевдокисты поджелудочной железы	2
Лапаротомия. Наружное дренирование кисты	4
Цистоеюноанастомоз на петле по Ру	2
Цистопанкреатоеюностомия	4
Энуклеация кисты	4
Панкреатодуоденальная резекция с сохранением привратника	3
Дистальная резекция поджелудочной железы со спленэктомией	2
Изолированная резекция головки поджелудочной железы по Beger. Холецистэктомия, наружное дренирование общего желчного протока по Вишневскому	1
Панкреатодуоденальная резекция с сохранением привратника. Резекция тела поджелудочной железы	1
Изолированная резекция головки поджелудочной железы по Frey. Продольный панкреатоеюноанастомоз на петле по Ру. Холецистэктомия. Дренирование холедоха по Вишневскому	4
ЭРХПГ, ЭПСТ	6
Всего операций	65

Этот способ имеет ряд преимуществ: минимальная травма передней брюшной стенки, что позволяет выполнить операцию под местной анестезией у больных с тяжелой сопутствующей патологией; оптимизация мини-доступа к псевдокисте, позволяющая выполнить адекватный объем; возможность сформировать достаточной ширины цистогастральное соустье, препятствующее раннему рубцеванию анастомоза, выполнить эндоскопическую ревизию псевдокисты, секвестрэктомию, надежный гемостаз; наличие дренажа обеспечивает наружно-внутреннее дренирование псевдокисты поджелудочной железы, что позволяет использовать эту операцию в случае нагноения; формирование внутреннего панкреатогастрального свища при наличии связи кисты с протоковой системой поджелудочной железы; возможность выполнить операцию при несформированной стенке псевдокисты; отсутствие внутрибрюшной гипертензии как следствие пневмоперитонеума и связанных с ним других отрицательных моментов (нарушение функции сердечно-сосудистой системы, дыхания, высокая вероятность тромбоза вен и т.д.), присущих лапароскопической технологии.

Таким образом, пункционный метод обеспечивает удаление агрессивного содержимого псевдокист, уменьшает интоксикацию и предупреждает возможные осложнения. Однако при пункционных методах лечения сформированных постнекротических кист, особенно располагающихся в области головки поджелудочной железы, в 63,4 % случаев наблюдаются рецидивы. Нами уточнены причины рецидивов постнекротических кист поджелудочной железы после пункционных методов хирургического лечения и показания для пункционно-дренирующих технологий. Радикальные операции при сформированных псевдокистах обычно обширны и травматичны, поэтому предпочтительно выполнять миниинвазивные операции в более ранние сроки, на этапе формирования кист. Трансгастральная цистогастростомия на наружном дренаже из мини-доступа расширяет возможности хирургической помощи больным с псевдокистами поджелудочной железы, значительно улучшаются результаты лечения: сроки пребывания больных с псевдокистами в стационаре уменьшились с 14,4 + 0,9 до 10,8 + 0,5 дней.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Grishin IN, Grits VN, Lagodich SN. Cysts and fistulas of the pancreas and their complications. Minsk, 2009. 272 p. Russian (Гришин И.Н., Гриц В.Н., Лагодич С.Н. Кисты, свищи поджелудочной железы и их осложнения. Минск, 2009. 272 с.)
2. Gostishev VK, Afanasyev AN, Ustimenko AV. Diagnosis and treatment of complicated postnecrotic cysts of pancreas. *Surgery*. 2006; 6: 4-7. Russian (Гостищев И.К., Афанасьев А.Н., Устименко А.В. Диагноз и лечение сложных постнекротических кист поджелудочной железы //Хирургия. 2006. № 6. 4-7.)
3. Nesterenko YuA, Laptev VV, Mikhaylusov SV. Diagnosis and treatment of destructive pancreatitis. M., 2004. 304 p. Russian (Нестеренко Ю.А., Лаптев В.В., Михайлусов С.В. Диагностика и лечение деструктивного панкреатита. М., 2004. 304 с.)
4. Propp AR, Poluectov VL. Surgical management of the benign pancreatic cystic. *Annals of surgical hepatology*. 2010; 1: 74-78. Russian (Пропп А.Р., Полуэктов В.Л. Хирургическое лечение доброкачественных кист поджелудочной железы //Анналы хирургической гепатологии. 2010. № 1. 74-78.)
5. Triantopoulou C. Complication of pancreatitis. *Eur. Radiol. Suppl*. 2008; 18: 40.
6. Kopchak VM, Khomyak IV, Cheverdyuk DA et al. Principles of direct surgical procedures on the pancreas in surgical treatment of chronic pancreatitis. *Vestnik khirurgii*. 2012; 171(3): 29-34. Russian (Копчак В.М., Хомяк И.В., Чевердюк Д.А., Копчак К.В., Дувалко А.В., Сердюк В.П. Принципы прямых операций на поджелудочной железе в хирургическом лечении хронического панкреатита //Вестник хирургии им. Грекова. 2012. Т. 171, № 3. 29-34.)
7. Andren-Sandberg A, Dervenis C. Pancreatic pseudocysts in the 21st century. Part I: classification, pathophysiology, anatomic considerations and treatment. *JOP*. 2004; 5: 8-24.
8. Beger HG, Rau BM. Severe acute pancreatitis: Clinical course and management. *World J. Gastroenterol*. 2007; 38: 5043-5051.
9. Ivanusa SYa, Lazutkin MV, Shershen DP, Alentiev SA. Miniinvasive interventions in treatment of pancreatic cysts. *Vestnik khirurgii*. 2013; 172(3): 39-41. Russian (Ивануса С.Я., Лазуткин М.В., Шершень Д.П., Алентьев С.А. Миниинвазивные вмешательства в лечении кист поджелудочной железы //Вестник хирургии им. Грекова. 2013. Т. 172, № 3. 39-41.)
10. Ahmad H, Samarasam AI, Hamdorf JM. Minimally invasive retroperitoneal pancreatic necrosectomy. *Pancreatology*. 2011; 1: 52-56.
11. Morozov SV, Dolgikh VT, Reys AB. Method of surgical treatment of postnecrotic of pancreatic pseudocysts. Patent RF № 2423925. Б.И. 2011; № 20. Russian.

Статья поступила в редакцию 08.04.2015 г.

Захаренков В.В., Олещенко А.М., Мартынова Н.А., Горохова Л.Г.
Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний», г. Новокузнецк

ГИГИЕНИЧЕСКОЕ РЕГЛАМЕНТИРОВАНИЕ 3–БРОМФЕНОЛА КАК ОСНОВА ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО РИСКА ЗДОРОВЬЮ РАБОТАЮЩИХ

Предмет исследования. Экспериментальные исследования проведены на беспородных белых мышах и крысах, морских свинках и кроликах.
Цель исследования – изучить в эксперименте токсические свойства 3-бромфенола с целью регламентирования в воздухе рабочей зоны.
Методы исследования. Для оценки функционального состояния органов и систем белых крыс использовались биохимические, физиологические и гематологические методы исследования.
Основные результаты. Средняя смертельная доза 3-бромфенола при введении в желудок для крыс и мышей составляет, соответственно, 1810 и 1000 мг/кг. Средняя смертельная концентрация для мышей в условиях статической затравки равна 20 мг/м^3. Оказывает выраженное раздражающее действие на слизистые оболочки глаз и кожу. Сенсибилизирующего и кожно-резорбтивного действий не выявлено. Обладает слабой способностью к кумуляции: коэффициент кумуляции более 5. Порог острого ингаляционного действия составляет 4,1 мг/м^3. Зона острого действия равна 5. Согласно ГОСТ 12.1.007-76, 3-бромфенол относится к чрезвычайно опасным веществам (I класс опасности).
Выводы. Предельно допустимая концентрация 3-бромфенола в воздухе рабочей зоны – 0,3 мг/м^3.

Ключевые слова: *3-бромфенол; токсикологическая характеристика; гигиеническое регламентирование.*

Zakharenkov V.V., Oleshchenko A.M., Martynova N.A., Gorokhova L.G.
Research Institute of Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk

HYGIENIC REGULATION OF 3–BROMOPHENOL AS A BASIS FOR PREDICTING OCCUPATIONAL HEALTH RISK IN WORKERS

Objective: Experimental investigations were carried out on outbred white mice and rats, Guinea pigs and rabbits.
The purpose of the study – toxic properties of 3-bromophenol in order to regulate it in the air of the working area are studied in the experiment.
Methods. To assess the functional state of organs and systems of albino rats was used for biochemical, physiological and hematological research methods.
Results. The average lethal dose of 3-bromophenol when introduced into the stomach of rats and mice is respectively 1810 and 1000 mg/kg. The average lethal concentration for mice under the conditions of static priming is equal to 20 mg/m^3. It has a marked irritating effect to the mucous membranes of the eyes and to the skin. Sensitizing and percutaneous actions have not been revealed. It possesses a weak ability to cumulation: the coefficient of cumulation is greater than 5. The threshold of acute inhalation effect is 4,1 mg/m^3. The area of acute action is 5.
Conclusions. According to GOST 12.1.007-76, 3-bromophenol refers to extremely hazardous substances (hazard class I). The maximum allowable concentration of 3-bromophenol in the working area is 0,3 mg/m^3.

Key words: *3-bromophenol; toxicological characteristics; hygienic regulation.*

В мире ежегодно создаются более 1000 новых химических веществ, большая часть которых не отмечена гигиеническими нормативами. Неудовлетворительными остаются условия труда в большинстве отраслей промышленности, в том числе и в химико-фармацевтической, что определяет высокий уровень профессиональной заболеваемости. Указанное диктует необходимость разработки мероприятий, направленных на сохранение здоровья работающих.

Одной из профилактических мер предупреждения интоксикации промышленными веществами является их гигиеническое регламентирование – разработка предельно допустимых концентраций в воздухе рабочей зоны. Соблюдение гигиенических нормативов является основой гигиенической безопасности и гарантирует сохранение здоровья работающих [1, 2]. Однако знание величины гигиенических нормативов не всегда позволяет оценить последствия их возможного превышения и разработать оптимальную тактику профилактики и социальной защиты работающих в неблагоприятных условиях труда. Для совершенствования мер профилактики заболеваний необходима оценка реальных экспозиций вредных факторов и потенциального медико-социального ущерба для адекватной оценки и прогнозирования профессионального риска здоровью [3, 4].

Оценке профессионального риска для здоровья работников промышленных предприятий и принятию на его основе ответственных управленческих решений, направленных на оптимизацию условий труда и сохранение здоровья работающих, посвящены работы многих авторов [5-7].

Цель исследования – изучить в эксперименте токсические свойства 3-бромфенола, использующегося

Корреспонденцию адресовать:
МАРТЫНОВА Нина Андреевна,
654041, Кемеровская обл., г. Новокузнецк, ул. Кутузова, д. 23.
Тел.: 8 (3843) 79-65-49.
E-mail: ecologia_nie@mail.ru

в производстве лекарственного препарата Трамадол, с целью гигиенического регламентирования в воздухе рабочей зоны.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

3-Бромфенол (м-бромфенол, C_6H_5BrO) представляет собой кристаллическое вещество со специфическим навязчивым запахом, хорошо растворим в толуоле, эфире, бензоле, хлороформе, спирте, трудно растворим в воде. Температура плавления 33°С, температура кипения 236,5°С, расчетная плотность паров 0,056 мм рт. ст. [8], насыщающая концентрация 530 мг/м^3 при температуре 20°С.

Экспериментальные исследования проведены на беспородных белых мышах и крысах, морских свинках и кроликах. Содержание, питание, уход за животными и выведение их из эксперимента проводили в соответствии с требованиями «Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных» (приказ Минздрава РФ № 267 от 19.06.2003 г.). Токсические свойства 3-бромфенола изучали в однократных и повторных экспериментах при пероральном, перкутанном и ингаляционном воздействиях в соответствии с «Методическими указаниями к постановке исследований для обоснования санитарных стандартов вредных веществ в воздухе рабочей зоны» (№ 2163-80).

Для оценки функционального состояния органов и систем белых крыс использовались биохимические, физиологические и гематологические методы исследования. Изучение местного раздражающего действия и резорбции 3-бромфенола через неповрежденную кожу проводили в соответствии с методическими указаниями «Оценка действия вредных химических соединений на кожные покровы и обоснование предельно допустимых уровней загрязнения кожи» (№ 2102-79).

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета статистических программ «Statistic for Windows 6.0».

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Величина средней смертельной дозы (DL_{50}) при введении в желудок масляной эмульсии 3-бромфенола для крыс-самок и мышей-самок составила, соответственно, 1810 мг/кг (1414÷2317) (метод Литчфилда и Вилкоксона) и 1000 мг/кг (метод Дейхмана и Ле Бланка). Существенных различий в видовой чувствительности животных к веществу не отмечено (коэффициент видовых различий 1,8). DL_{50} 3-бромфенола для мышей при внутрибрюшинном введении составляет 500 мг/кг, что позволяет отнести его к малотоксичным соединениям по классификации К.К. Сидорова (1973). Средняя смертельная концентрация (CL_{50}) 3-бромфенола для мышей в условиях статической затравки составила 20 мг/м^3. Коэффициент возможного ингаляционного отравления (КВИО) равен 26,5. Согласно требованиям ГОСТ 12.1.007-76, 3-бромфенол по величине CL_{50} относится к веществам I класса опасности, а по величине DL_{50} и КВИО – к веществам III класса опасности.

Клиническая картина острого отравления животных характеризовалась возбуждением, сменявшимся снижением двигательной активности, атаксией, миорелаксацией, тремором, клоническими судорогами и гибелью в первые часы и сутки после отравления.

3-Бромфенол оказывает выраженное раздражающее действие на слизистые оболочки глаз. При внесении одной капли в конъюнктивальный мешок глаза кроликов развивался острый кератоконъюнктивит, заканчивающийся формированием бельма и рубцовой деформацией век. 3-Бромфенол обладает резко выраженным местным раздражающим действием на кожу, характеризующимся гиперемией, отеком, образованием кровянистых корочек после однократной аппликации чистого вещества на кожу морских свинок. В опытах на крысах 3-бромфенол вызывал тотальный некроз хвостов после однократной аппликации. Кожно-резорбтивного эффекта не отмечено: гибели и изменения поведения животных не наблюдалось. Изу-

Сведения об авторах:

ЗАХАРЕНКОВ Василий Васильевич, доктор медицинских наук, профессор, директор, НИИ КПГПЗ, г. Новокузнецк, Россия. E-mail: vasiliy.zaharenkov@mail.ru

ОЛЕЩЕНКО Анатолий Михайлович, доктор медицинских наук, руководитель отдела экологии, НИИ КПГПЗ, г. Новокузнецк, Россия. E-mail: ecologia_nie@mail.ru

МАРТЫНОВА Нина Андреевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, лаборатория прикладных гигиенических исследований, НИИ КПГПЗ, г. Новокузнецк, Россия. E-mail: ecologia_nie@mail.ru

ГОРОХОВА Лариса Геннадьевна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, лаборатория экспериментальных гигиенических исследований, НИИ КПГПЗ, г. Новокузнецк, Россия. E-mail: ponomarikova@mail.ru

Information about authors:

ZAKHARENKOV Vasily Vasilyevich, doctor of medical sciences, professor, director, Research Institute of Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, Russia. E-mail: vasiliy .zaharenkov@mail.ru

OLESHCHENKO Anatoly Mikhaylovich, doctor of medical sciences, head of department of ecology, Research Institute of Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, Russia. E-mail: ecologia_nie@mail.ru

MARTYNOVA Nina Andreevna, candidate of medical sciences, senior research associate, laboratory of applied hygienic researches, Research Institute of Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, Russia. E-mail: ecologia_nie@mail.ru

GOROKHOVA Larisa Gennadyevna, candidate of biological sciences, senior research associate, laboratory of pilot hygienic studies, Research Institute of Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases,, Novokuznetsk, Russia. E-mail: ponomarikova@mail.ru

чение сенсибилизирующего действия в опытах на морских свинках методом многократных эпикутанных аппликаций 10%-го масляного раствора 3-бромфенола не выявило аллергенных свойств у вещества.

3-Бромфенол обладает слабой способностью к кумуляции: коэффициент кумуляции (C_{cum}) более 5 (метод Lim et al.).

Для определения порога острого действия (Lim_{ac}) в условиях динамического ингаляционного воздействия в опытах на крысах были испытаны концентрации 3-бромфенола, равные 4,1 мг/м³ и 2,2 мг/м³. Показателями токсического действия служили изменения суммационно-порогового показателя, двигательной активности в лабиринте, ректальной температуры, частоты дыхания, концентрации мочевины, активности каталазы, холинэстеразы и трансаминаз в сыворотке крови, а также содержание гемоглобина, эритроцитов и лейкоцитов в периферической крови.

3-Бромфенол в концентрации 2,2 мг/м³ вызывал лишь увеличение интегрального показателя двигательной активности, что позволяет расценить эту концентрацию близкой к недействующей. За Lim_{ac} нами принята концентрация 4,1 мг/м³, при которой отмечено статистически значимое увеличение интегрального показателя двигательной активности и повышение активности холинэстеразы в сыворотке крови. Зона острого действия (Z_{ac}) равна 5, что, согласно ГОСТ 12.1.007-76, также позволяет отнести 3-бромфенол к чрезвычайно опасным веществам (I класс опасности).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Величина ориентировочного безопасного уровня воздействия (ОБУВ), рассчитанного по уравнениям (№ 1, 2, 3), рекомендованным «Методическими указаниями по установлению ОБУВ вредных веществ в воздухе рабочей зоны» (1985), с учетом DL_{50}, CL_{50}, Lim_{ac} составила 0,6 мг/м³.

Для о- и п-изомеров бромфенола установлены ПДК в воздухе рабочей зоны, равные 0,3 мг/м³ (ГН 2.2.5.1313-03). Учитывая, что 3-бромфенол (м-бромфенол) по физико-химическим свойствам и параметрам токсикометрии близок к своим изомерам, принадлежит к изученному классу соединений с известным механизмом действия, для 3-бромфенола рекомендована ПДК в воздухе рабочей зоны 0,3 мг/м³ с пометкой «Требуется специальная защита кожи и глаз», агрегатное состояние — пары, II класс опасности.

Соблюдение указанного норматива гарантирует безопасность для здоровья работающих. Знание величины гигиенического норматива позволит определить реальные условия на производстве и, в случае его превышения, оценить и прогнозировать профессиональный риск здоровью работающих. При обнаружении профессий, труд в которых сопряжен с риском развития профзаболеваний, необходима разработка комплексных программ и проведение адресных мероприятий, направленных на минимизацию риска здоровью.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Rachmanin YuA. The actualization of problems of human ecology and environmental hygiene and the ways of their solution. *Hygiene and sanitation.* 2012; (5): 4-8. Russian (Рахманин Ю.А. Актуализация проблем экологии человека и гигиены окружающей среды и пути их решения //Гигиена и санитария. 2012. № 5. С. 4-8.)
2. Martynova NA, Gorokhova LG. Toxicological characterization of indole as the basis of its hygienic regulation. *Hygiene and sanitation.* 2012; (6): 61-64. Russian (Мартынова Н.А., Горохова Л.Г. Токсикологическая характеристика индола как основа его гигиенического регламентирования //Гигиена и санитария. 2012. № 6. С. 61-64.)
3. Izmerov NF, Denisov EI, Molodkina NN. Fundamentals of risk management injury in occupational medicine. *Occupational medicine and industrial ecology.* 1998; (3): 1-8. Russian (Измеров Н.Ф., Денисов Э.И., Молодкина Н.Н. Основы управления риском ущерба здоровью в медицине труда //Медицина труда и промышленная экология. 1998. № 3. С. 1-8.)
4. Martin SV, Rosliy OF. Evaluation of occupational risks to health workers in pipe rolling. *Occupational medicine and industrial ecology.* 2014; (6): 19-22. Russian (Мартин С.В., Рослый О.Ф. Оценка профессиональных рисков для здоровья рабочих в трубопрокатном производстве //Медицина труда и промышленная экология. 2014. № 6. С. 19-22.)
5. Gorokhova, LG, Surzhikov DV, Mikhailova NN, Martynova NA. Risk assessment of adverse effects on human health industrial synthesis of benzodiazepine drugs number. *Bulletin of the East Siberian scientific center SB RAMS.* 2013; 3(91) S.2:57-59. Russian (Горохова Л.Г., Суржиков Д.В., Михайлова Н.Н., Мартынова Н.А. Оценка риска неблагоприятного воздействия на здоровье человека промышленного синтеза препаратов бензодиазепинового ряда //Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. 2013. № 3(91). Ч. 2. С. 57-59.)
6. Zakharenkov VV, Oleshchenko AM, Panayoti EA, Surzhikov DV. Integrated assessment of health risks of working in opencast coal mining from the effects of physical factors. *Bulletin of the East Siberian scientific center SB RAMS.* 2016; (3): 297-33. Russian (Захаренков В.В., Олещенко А.М., Панайотти Е.А., Суржиков Д.В. Комплексная оценка риска для здоровья работающих при открытой добыче угля от воздействия физических факторов //Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. 2006. № 3. С. 29-33.)
7. Martynova NA, Gorokhova LG. Evaluation of the toxicity of 3-bromobenzoyl sulfate as a basis for predicting occupational health risk. *Toxicological Bulletin.* 2014; (5): 21-21. Russian (Мартынова Н.А., Горохова Л.Г. Оценка токсичности 3-бромаминобензола сульфата как основа прогнозирования профессионального риска здоровью //Токсикологический вестник. 2014. № 5. С. 21-25.)
8. Besplatnova GP, Krotov YuA. Maximum allowable concentration of chemicals in the environment. Leningrad: Khimiya, 1985. 528 p. Russian (Беспамятнов Г.П., Кротов Ю.А. Предельно допустимые концентрации химических веществ в окружающей среде. Л.: Химия, 1985. 528 с.)

Статья поступила в редакцию 26.01.2015 г.

Торгунаков А.П., Торгунаков С.А.
Кемеровская государственная медицинская академия,
ФГБНУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний,
г. Кемерово

ВОЗМОЖНОСТИ ХИРУРГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА

Предмет исследования – нарушение углеводного обмена. Межсистемные венозные анастомозы с целью коррекции нарушений углеводного обмена относятся к сложным оперативным вмешательствам.
Цель исследования. Продемонстрировать эффективность коррекции СД 2 типа путем перевязки селезеночной вены и центральной вены надпочечника – операции доступной для выполнения общими хирургами.
Методы исследования. Авторы располагают опытом симультанной хирургической коррекции нарушений углеводного обмена у 63 больных. В настоящем сообщении приводятся подробные сведения о трех пациентах которым симультанная коррекция сахарного диабета 2 типа была проведена путем лигирования селезеночной вены и центральной вены надпочечника у их устий. Поводом для госпитализации этих пациентов в хирургическое отделение были артериальная гипертензия, синдром диабетической стопы и печеночная колика при желчнокаменной болезни.
Результаты и обсуждение. Уже в ближайшем послеоперационном периоде улучшались показатели гликемии, чувствительности к инсулину, ГТТ, уровня кортизола, С-пептида и ИРИ в крови, уменьшалась или исчезала глюкозурия на фоне снижения дозы гипогликемизирующих препаратов, уменьшалась выраженность артериальной гипертензии.
Заключение. Показано, что путем операции, доступной хирургам общей квалификации, можно успешно проводить коррекцию сахарного диабета 2 типа, сочетающегося с хирургическими заболеваниями.

Ключевые слова: *сахарный диабет; хирургическая коррекция.*

Torgunakov A. P, Torgunakov S.A.
Kemerovo State Medical Academy,
Scientific Research Institute of Complex Problems of Cardiovascular Diseases, Kemerovo

POSSIBILITIES OF SURGICAL CORRECTION 2 TYPE DIABETES

Object of research – carbohydrate metabolism disturbance. Intersystem venous anastomoses for the purpose of correction of disturbances of carbohydrate metabolism belong to complex operative measures.
Objective. To show efficacy of correction 2 type diabetes by ligating of a splenic vein and the central vein of adrenal gland – operations accessible to perform by general surgeons.
Methods. Authors have experience of simultaneous surgical correction of disturbances of carbohydrate metabolism in 63 patients. In the present report detailed data about three patients with simultaneous correction of 2 type diabetes by ligation of splenic vein and the central vein of adrenal gland at their junction were observed. Arterial hypertension, diabetic foot syndrome and hepatic colic at cholelithiasis were causes for hospitalisation of these patients in surgical unit.
Results. In early postoperative period indexes of glycemia, sensitivity to insulin, GT-test improved; hydrocortisone level, C-peptide and IR-insuline in blood decreased or glucosuria accompanied by hypoglycemic dose decrease disappeared as well as expression of arterial hypertension.
Conclusions. It is shown that by operation accessible to surgeons of general qualification successful correction of 2 type diabetes combined with surgical diseases can be made.

Key words: *diabetes; surgical correction.*

В России количество больных с сахарным диабетом (СД) к настоящему времени составляет около 8 млн. человек, из них с СД второго типа около 90 %. В течение ближайших 15 лет, по прогнозам ВОЗ, число больных с СД увеличится более чем в 2 раза. На лечение и реабилитацию этих больных государством расходуются огромные средства. Ситуация с распространенностью этого неизлечимого заболевания заметно не меняется в лучшую сторону в силу того, что недостаточно активно ведется его профилактика, крайне мало уделено внимания возможностям хирургической профилактики и коррекции нарушений углеводного обмена (НУО).

Трансплантация поджелудочной железы, бариатрические операции при ожирении, получающие все большее распространение, имеют специфические показания и доля больных с СД, леченных путем этих операций, незначительна. Опыт трансплантации β-клеток поджелудочной железы показал, что эта операция дает кратковременный эффект.

В начале 80-х годов прошлого столетия отмечена вспышка интереса отечественных хирургов к дистальному спленоренальному венозному анастомозу по Warren [1] в качестве способа лечения СД 1 типа [2, 3]. Лечебный эффект операции связан с сохранением эндогенного инсулина от метаболизации в печени и уменьшением гипергликемизирующего эффекта глюкагона.

Корреспонденцию адресовать:
ТОРГУНАКОВ Аркадий Петрович,
650065, г. Кемерово, пр. Октябрьский, д. 82, кв. 402.
Тел.: 8 (3842) 62-06-95; +7-905-909-89-87.
E-mail: aptorgunakov@rambler.ru

Известно, что в регуляции углеводного обмена большую роль играет не только система «инсулин-глюкагон», но и функциональное состояние печени, а также контринсулярные гормоны надпочечников. Сформулированная нами концепция хирургической коррекции СД [4] предполагает воздействие не только на метаболизм инсулина и глюкагона, но и улучшение функционального состояния печени, и подавление контринсулярной активности надпочечников.

Подобным комплексным влиянием на механизмы патогенеза СД обладает левосторонний ренопортальный венозный анастомоз (РПВА), разработанный А.П. Торгунаковым [5]. При этой операции частичный гипогликемизирующий эффект дистального спленоренального венозного анастомоза достигается за счет перевязки селезеночных сосудов (ПСС) и шунтирования крови селезеночной вены, минуя печень. Кроме того, улучшается функция печени и подавляется контринсулярная активность левого надпочечника путем метаболизации его гормонов в печени.

К сожалению, межсистемные венозные анастомозы нельзя отнести к операциям, доступным для хирургов общей квалификации, и в силу этого они не могут получить широчайшего распространения в общехирургической практике, и маловероятно, что они будут выполняться симультанно с целью лечения СД. Известно, что СД 2 типа, без учета доклинических стадий, встречается у 11,3-12,4 % больных калькулезным холециститом [6, 7], у 2/3 больных циррозом печени, у 20 % пациентов с хроническим панкреатитом и у 40-60 % больных с артериальной гипертензией [8, 9]. Для таких клинических ситуаций, с целью симультанной коррекции СД, нами обоснован ряд операций без создания венозных анастомозов (ПСС, операция Малле-Ги, спланхникганглионэктомия, адреналэктомия и различные их сочетания).

Цель настоящего сообщения – продемонстрировать эффективность коррекции СД 2 типа путем перевязки селезеночной вены в сочетании с перевязкой центральной вены надпочечника.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Мы располагаем данными о 63 больных в возрасте от 16 до 73 лет, у которых коррекция нарушений углеводного обмена осуществлялась без формирования межсистемных венозных анастомозов. Основными заболеваниями, определяющими госпитализацию для хирургического лечения, были: артериальная гипертензия (АГ) при патологии надпочечников (46), СД и его осложнения (11), хронический гепатит (2), желчнокаменная болезнь, калькулезный холецистит (4).

До операции о состоянии углеводного обмена судили по гликемии натощак, ГТТ, чувствительности к инсулину, сахару суточной мочи и, по показаниям, у больных СД изучались гликемический профиль, уровень гликированного гемоглобина, кортизола, С-пептида и ИРИ плазмы. У 23 больных показатели углеводного обмена изучались в ближайшем и отдаленном послеоперационных периодах до трех лет. После обследования выявлено 46 сопутствующих заболеваний, которые были корректированы путем 51 симультанной операции у 38 больных (из 63). У 11 больных (17,5%) был диагностирован СД 2 типа, у остальных – доклинические нарушения углеводного обмена. Общим для этих больных было наличие АГ, НУО разной степени выраженности и вмешательство на надпочечниках у 61 больного.

У 12 больных проведена субтотальная адреналэктомия в объеме от 60 до 80 %, у 47 – односторонняя адреналэктомия (ОА), у 4 – перевязка центральной вены левого надпочечника (у трех из них в сочетании с перевязкой селезеночной вены). Сочетанными были операции, влияющие на углеводный обмен (ПСС, операция Малле-Ги, спланхникганглионэктомия) или не влияющие на него (грыжесечение, аппендэктомия, холецистэктомия).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Изолированная ПСС, ПСС в сочетании с ОА, ОА или субтотальная адреналэктомия, перевязка центральной вены надпочечника, ОА в сочетании с операцией Малле-Ги или спланхникганглионэктомией уже в ближайшем послеоперационном периоде приводят к снижению уровня гликемии, улучшению показателей ГТТ и чувствительности к инсулину, снижению или нормализации уровня гликированного гемоглобина, повышению в крови уровня С-пептида и ИРИ, исчезновению или уменьшению глюкозурии, снижению АД, уменьшению дозы гипогликемизирующих препаратов. У 23 больных, наблюдавшихся в сроки до трех лет после операции, в 100 % случаев получено улучшение показателей углеводного обмена ($p < 0,01$, КЗ) и снижение АД ($p < 0,01$, КЗ).

Изложенные выше результаты иллюстрируют выписки из историй болезни трех пациентов, которым с целью коррекции СД 2 типа выполнена перевязка селезеночной вены в сочетании с перевязкой центральной вены надпочечника. Основными заболеваниями, послужившими поводом для госпитализации этих больных, были АГ, синдром диабетической стопы и печеночная колика при желчнокаменной болезни.

Наблюдение 1

Больная Т., 69 лет, история болезни № 2173, 26.11.2002 г. поступила в клинику общей хирургии КемГМА с жалобами на периодическую головную боль, повышение АД от 150-160/100 до 220/120 мм

Сведения об авторах:

ТОРГУНАКОВ Аркадий Петрович, доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой общей хирургии, ГБОУ ВПО КемГМА Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: aptorgunakov@rambler.ru

ТОРГУНАКОВ Сергей Аркадьевич, канд. мед. наук, врач, отделение рентгенохирургических методов диагностики и лечения, ФГБНУ НИИ КПССЗ, г. Кемерово, Россия. E-mail: torgunakov@gmail.com

рт. ст.; носовое кровотечение на фоне гипертонического криза; выпячивание в области пупка; периодические боли в правой подвздошной области. Болеет с 1983 года, регулярно принимает эналаприл 10 мг, атенолол 10 мг, фуросемид 1 раз в неделю. С 1975 года ИБС, стенокардия напряжения ФК II. Перенесла несколько операций: ампутацию матки, удаление камня из правой почки, гемиструмэктомию. Принимает ежедневно 2 таблетки манинила по поводу СД. Результаты лабораторных исследований: уровень глюкозы в крови 6,5 ммоль/л, гликемический профиль: 7,0 – 11,2 – 16,5 – 14,5 ммоль/л, гликированный гемоглобин повышен – 7,6 %, уровень кортизола повышен – 705 нмол/л (N 138-690), уровень С-пептида понижен – 0,5 нг/мл (N 0,9-4,0), ИРИ нормальный – 6,1 ulU/ml (N 6-27). Белок в моче – 0,099 г/л, сахар в моче – (++). Чувствительность к инсулину нормальная. ЭКГ – гипертрофия левого желудочка, умеренные изменения миокарда. По данным УЗИ заподозрена опухоль в области правой почки, по данным КТ – правый надпочечник без особенностей, бугристая почка. Диагноз: «Артериальная гипертензия 3 степени, риск Ш; ИБС, стенокардия ФКII, НК IIA; СД 2 типа, средней степени тяжести, компенсированный; пупочная грыжа; хронический аппендицит.

03.12.2002 г. выполнена операция – срединная лапаротомия, ревизия правой почки (объемных образований не выявлено), перевязка центральной вены левого надпочечника и селезеночной вены у их устий, аппендэктомия, грыжесечение. Послеоперационный период без особенностей с кратковременной заместительной терапией преднизолоном, инсулинотерапией. Через 10 дней выписана домой в удовлетворительном состоянии с рекомендацией принимать 1 таблетку манинила в день, гипотензивные препараты при АД выше 160 мм рт. ст. Перед выпиской уровень С-пептида в крови остался на дооперационном уровне, снизился уровень кортизола на 21 % от исходного и несколько повысился уровень ИРИ (на 10 %).

Через три месяца обследована в условиях стационара. АД лежа – 140/100 мм рт. ст., стоя – 130/80 мм рт. ст. Уровень глюкозы в крови 5,0-5,6 ммоль/л, гликемический профиль: 5,8 – 8,4 – 10,0 – 10,7 ммоль/л, гликированный гемоглобин – 5,1 %. Чувствительность к инсулину сохранилась нормальной. Уровень С-пептида в крови повысился более чем в 3 раза (1,8 нг/мл), уровень кортизола остался сниженным по сравнению с исходным на 19% и резко снизился уровень ИРИ (2 ulU/ml). Белок в моче 0,033 г/л, сахар – отрицательный. ЭКГ – признаки гипертрофии левого желудочка, дистрофические изменения миокарда. По данным УЗИ размеры селезенки 9,2 × 5,3 см (до операции 9,5 × 5,1, при выписке – 9,6 × 4,3 см).

Через год, на фоне приема 1 таблетки манинила, гликемия на уровне 4,1-4,7 ммоль/л, гликированный гемоглобин 6,4 %, гликемический профиль – 6,2 – 6,0 – 5,7 ммоль/л; селезенка размерами 9,0 × 4,5 см, АД на уровне 120/80 – 150/90 мм рт. ст., при повышении принимает 10 мг эналаприла.

Наблюдение 2

Больная Р., 64 лет, история болезни № 1545, поступила в клинику 27.02.2003 г. с жалобами на сильную боль в правом пальце правой стопы, наличия на нем не заживающей третий месяц язвы, на красноту и отек, распространяющиеся на тыл стопы. Много лет страдает СД 2 типа, принимает 3 таблетки манинила в день. АД в пределах 150-160/100 мм рт. ст. При обследовании установлены следующие отклонения в результатах: уровень глюкозы в крови 10,0 ммоль/л, гликированный гемоглобин – 9,7 %, чувствительность к инсулину резко снижена (5,4 – 6,3 – 4,2 – 3,9 – 4,2 – 4,9 ммоль/л). Уровень кортизола ближе к верхней границе нормы, уровень С-пептида нормальный, а ИРИ – снижен. Белок в моче – 0,033 г/л, сахар суточной мочи – 4 %. ЭКГ – нарушение проводимости по правой ножке пучка Гиса, дисметаболические изменения миокарда. Глазное дно: диабето-гипертензионно-склеротическая ангиопатия сетчатки обоих глаз. Диагноз: «Атеросклероз, синдром Лериша, окклюзия берцовых артерий справа и слева, трофическая язва правой стопы. Артериальная гипертензия II степени. СД 2 типа, осложненный, субкомпенсированный».

11.03.2003 г. выполнена операция – срединная лапаротомия, поясничная симпатэктомия справа, перевязка центральной вены левого надпочечника и селезеночной вены, биопсия печени. Течение послеоперационного периода без осложнений, швы сняты на 10-е сутки после операции. Уровень гликемии в раннем послеоперационном периоде в пределах 10,0 ммоль/л на фоне 20 ЕД простого инсулина в сутки, затем переведена на 2,5 таблетки манинила; колебания гликемии на этом фоне в пределах 4,8-8,4 ммоль/л, уровень С-пептида повысился в 3,3 раза, ИРИ – на 20 %, уровень кортизола снизился на 35 %. Нормализовалась чувствительность к инсулину: 4,8 – 3,1 – 2,5 – 2,0 – 3,5 – 3,8 ммоль/л. Воспаление вокруг язвы на стопе стихло; от операции на стопе больная воздержалась. Выписана под наблюдение хирурга и эндокринолога.

Через месяц пациентка осмотрена амбулаторно: АД 150/90 мм рт. ст., уровень гликемии 5,6 ммоль/л. Язва уменьшилась в размерах, стопа стала теплее, пульс на подколенной артерии усилился.

Через три месяца обследована в стационаре. АД 130-140/90 мм рт. ст. Уровень гликемии 6,1 ммоль/л, гликированный гемоглобин снизился до 7 % (на 28 % от исходного), чувствительность к инсулину снижена. Уровень кортизола в крови понизился еще, сос-

Information about authors:

TORGUNAKOV Arkady Petrovich, doctor of medical sciences, professor, head of the department of the general surgery, Kemerovo State Medical Academy, Kemerovo, Russia. E-mail: aptorgunakov@rambler.ru

TORGUNAKOV Sergey Arkadyevich, candidate of medical sciences, doctor, office of X-ray surgical methods of diagnostics and treatment, Research Institute of Complex Problems of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia. E-mail: torgunakov@gmail.com

тавив 55 % от исходного. Уровни ИРИ и С-пептида вернулись к исходным значениям. Белок в моче и сахар суточной мочи отрицателен. ЭКГ – ритм синусовый, умеренные дисметаболические изменения.

И в этом наблюдении перевязка центральной вены надпочечника и селезеночной вены привела к снижению уровня гликемии, гликированного гемоглобина, исчезновению глюкозурии, улучшению анализа мочи и ЭКГ на фоне снижения дозы манинила. Динамика уровня гормонов у выше описанных больных показывает, что в ближайшем послеоперационном периоде происходило снижение уровня кортизола, повышение ИРИ и С-пептида.

Наблюдение 3

Больная Ш., 63 лет, история болезни № 5367, поступила в клинику 10.10.2004 г. с диагнозом: «ЖКБ, хронический калькулезный холецистит, печеночная колика, СД 2 типа, инсулинопотребный, средней степени тяжести, субкомпенсированный. Артериальная гипертензия III ст., риск 3, ГЛЖ, ХСН IIA, ФК III». Больна СД 10 лет, в течение первых пяти лет употребляла две таблетки манинила, а с 2000 года переведена на 38 ЕД инсулина (протафан 10 ЕД × 2 раза и актрапид 6 ЕД × 3 раза). Уровень гликемии колебался от 13,0 до 16,5 ммоль/л (при поступлении – 8,8 ммоль/л). Течение диабета осложнилось полинейропатией и ретинопатией. Страдает АГ – АД повышается до 180-200 мм рт. ст. Болевой приступ был купирован на следующий день и после дообследования больной предложена операция по поводу ЖКБ, СД и АГ. 14.10.2004 г. выполнена операция – холецистэктомия, перевязка центральной вены левого надпочечника и селезеночной вены, биопсия печени. Послеоперационный период без осложнений. Гистологическое исследование № 10627-32: хронический холецистит; № 10613: хронический гепатит умеренной активности. Уровень гликемии от 4,1 до 7,3 ммоль/л на фоне 24 ЕД инсулина. Пациентка выписана в удовлетворительном состоянии.

Через два с половиной года пациентка обследована в условиях стационара по месту жительства. После операции больная отметила улучшение, исчезли гипертонические кризы, уменьшилась доза инсулина, снизился уровень сахара крови. Принимает 20 ЕД протафана, уровень гликемии 6,0-8,0 ммоль/л, АД 130-160/90 мм рт. ст.

ОБСУЖДЕНИЕ

Приведенные наблюдения показали эффективность коррекции НУО путем перевязки селезеночной вены в сочетании с выключением гормональной активности одного надпочечника перевязкой его центральной вены (вместо адреналэктомии). Этот вариант операции приемлем в случаях симультанного его выполнения и при нежелательности увеличения травматичности вмешательства.

Гистологические исследования показывают, что в результате ишемизации в ткани надпочечника, как в раннем, так и в отдаленном послеоперационном периоде, развиваются очаги некроза и склеротических процессов, что приводит к снижению секреции гормонов [10]. Это подтверждает динамика уровня кортизола крови в приведенных наблюдениях. Результаты, аналогичные нашим, получены позднее Ю.С. Винником с соавторами [11] у 7 больных с синдромом диабетической стопы, которым провели рентгеноэндоваскулярную эмболизацию центральной вены надпочечника. Уровень кортизола был снижен в среднем на 52 %, у всех больных снижена гликемия, уменьшена доза инсулина и сахароснижающих препаратов, стабилизировалось АД при уменьшении дозы гипотензивных препаратов, улучшились процессы заживления на ранах стоп.

Следует отметить, что со временем эффективность этого механизма коррекции НУО снижается за счет компенсаторного увеличения секреции гормонов оставшимся надпочечником и остаточной секреции их ишемизированным надпочечником. Перевязка селезеночной вены обеспечивает постоянное частичное сохранение эндогенного инсулина от инактивации в печени и снижение гипергликемического эффекта глюкагона. Это связано с частичным шунтированием крови от поджелудочной железы в систему верхней полой вены, минуя печень, а частично в воротную вену. При этом усиливается и гипотензивное действие глюкагона, обладающего вазодилатирующим действием. Следует заметить, что АГ среди больных СД 2 типа встречается у 40 % и резко увеличивает риск и ускоряет развитие атеросклероза, сердечно-сосудистых заболеваний, нефропатий и ретинопатий, и ведет к повышению инвалидизации и смертности [9]. Поэтому коррекция АГ у этих больных относится к важной целевой задаче в комплексе лечебных мероприятий.

К особенностям послеоперационного ведения больных с перевязкой селезеночной вены и центральной вены надпочечника относятся обеспечение антикоагулянтной и дезагрегантной терапии с обязательной профилактикой послеоперационного панкреатита. Назначение преднизолона в течение 3-4 дней обеспечивало необходимую в таких случаях заместительную гормональную терапию и являлось средством профилактики панкреатита. В дальнейшем энтеральный прием преднизолона в минимальных дозах (2,5-5 мг) рекомендовался только при выраженной общей слабости.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сочетанная перевязка селезеночной вены и центральной вены надпочечника относится к операциям, доступным для выполнения хирургами общей квалификации. Эта операция обладает выраженным гипогликемизирующим и гипотензивным действием за счет изменения потенциала контринсулярных гормонов и инсулина. Она может выполняться симультанно с целью коррекции СД 2 типа с операциями по поводу основных хирургических заболеваний, при условии дооперационного изучения показателей углеводного обмена и причин его нарушения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCE:

1. Warren WD, Zeppa R, Fomon JJ. Selective trans-splenic decompression of gastroesophageal varices by distal splenorenal shunt. *Ann. Surg.* 1967; 166: 437-455.
2. Galperin EI, Djuzheva TG, Kuzovlev NF et al. Surgical correction of a metabolism at a diabetes. *Surgery.* 1988; (9): 6-11. Russian (Гальперин Э.И., Дюжева Т.Г., Кузовлев Н.Ф. и др. Хирургическая коррекция метаболизма при сахарном диабете //Хирургия. 1988. № 9, С. 6-11.)
3. Shraer T I, Rozina NS, Abalmasov VG. Pancreatic blood take away in diabetes treatment. In: *Gastroenterology Pressing questions: the materials of reports of I republican conference.* Kishinev, 1988. p. 228-229. Russian (Шраер Т.И., Розина Н.С., Абалмасов В.Г. Депортализация поджелудочного кровооттока в лечении сахарного диабета //Актуальные вопросы гастроэнтерологии: Тезисы докладов I Республиканской конф. Кишинев, 1988. С. 228-229.)
4. Torgunakov AP, Torgunakov SA, Orlovsky SI. The item New approaches to surgical treatment of a diabetes. *Vestn. Surgeries of I. I. Grekova.* 1990; (4): 27-30. Russian (Торгунаков А.П., Торгунаков С.А., Орловская С.И. Новые подходы к хирургическому лечению сахарного диабета //Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 1990. № 4. С. 27-30.)
5. Torgunakov AP. Venous blood takes away from an adrenal and a nephros in portal system at treatment of a malignant arterial hypertensia. *Vestn. Surgeries of I. I. Grekova.* 1979; (2): 8-11. Russian (Торгунаков А.П. Отведение венозной крови от надпочечника и почки в воротную систему при лечении злокачественной артериальной гипертензии //Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 1979. № 2. С. 8-11.)
6. Galimov OV, Ziganshin DM. Surgical treatment of an acute cholecystitis at patients with superfluous mass of a body. *Annals surgical gepatol.* 2004; 9(2): 116-117. Russian (Галимов О.В., Зиганьшин Д.М. Хирургическое лечение острого холецистита у больных с избыточной массой тела //Анналы хирургической гепатологии. 2004. Т. 9, № 2. С. 116-117.)
7. Karimov ShI, Kim VL, Krotov NF et al. The modern approach to a cholecystectomia in treatment of patients with cholelithiasis with high operational risk. *Annals surgical gepatol.* 2004; 9(2): 128-129. Russian (Каримов Ш.И., Ким В.Л., Кротов Н.Ф. и др. Современный подход к холецистэктомии в лечении больных ЖКБ с высоким операционным риском //Анналы хирургической гепатологии. 2004. Т. 9, № 2. С. 128-129.
8. Martsijash AA, Andreeva V I, Lastochkina LA. An arterial hypertonia at a diabetes 2 phylums. In: *The Multi-field hospital: problems and decisions: the materials of reports of All-Russia scientific conference, L-Kuznetsky.* Novosibirsk, 2003. p. 391. Russian (Марцияш А.А., Андреева В.И., Ласточкина Л.А. Артериальная гипертония при сахарном диабете 2 типа //Многопрофильная больница: проблемы и решения: материалы Всероссийской науч.-практ. конф., г. Ленинск-Кузнецкий. Новосибирск, 2003. С. 391.)
9. Shustov SB, Romashevsky BV. Influence glurenorms on level of arterial pressure at patients a diabetes 1 phylums with an idiopathic hypertensia. *Probl. Endocrinol.* 1998; (1): 15-19. Russian (Шустов С.Б., Ромашевский Б.В. Влияние глюренорма на уровень артериального давления у больных инсулинонезависимым сахарным диабетом с гипертонической болезнью //Проблемы эндокринологии. 1998. № 1. С. 15-19.)
10. Kogan AS, Nepomnjashchih VA, Kvashin AI et al. Ampere-second to a problem of conservation of function of adrenals at surgical depressing of a hypercorticoidism. *Bulletin of the East Siberian centre of science from the Russian Academy of Medical Science.* 2001; 1(3): 16-24. Russian (Коган А.С., Непомнящих В.А., Квашин А.И. и др. К проблеме сохранения функции надпочечников при хирургическом подавлении гиперкортицизма //Бюллетень восточно-сибирского научного центра СО РАМН. 2001. Т. 1, № 3. С. 16-24.
11. Vinnik JuS, Gulman MI, Galkin EV et al. Rentgenoendovasculare technologies in correction hyperglycemie a syndrome at the complicated forms of a syndrome of diabetic autopodium. In: *Pressing questions of modern surgery: the materials of reports of Scientific conference, Moscow.* Krasnoyarsk, 2008. p. 97-99. Russian (Винник Ю.С., Гульман М.И., Галкин Е.В. и др. Возможности рентгеноэндоваскулярной технологии в коррекции гипергликемического синдрома при осложненных формах синдрома диабетической стопы //Актуальные вопросы современной хирургии: материалы науч.-практ. конф. Москва, Красноярск, 2008. С. 97-99.)

ИЗ НОВЫХ ПОСТУПЛЕНИЙ В КЕМЕРОВСКУЮ ОБЛАСТНУЮ НАУЧНУЮ МЕДИЦИНСКУЮ БИБЛИОТЕКУ И НАУЧНУЮ БИБЛИОТЕКУ КЕМЕРОВСКОЙ ГОСУДАРСТВЕННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ

ОБЩАЯ ПАТОЛОГИЯ. ТЕРАПИЯ

Тарасова, О.Л. Частная патология: курс лекций /О.Л. Тарасова, А.В. Сапего, И.А. Полковников; ФГБОУ ВПО «Кемер. гос. ун-т», Каф. медико-биологических основ физ. воспитания и спортивных дисциплин. – Кемерово: КемГУ, 2014. – 235 с. (Шифр ОНБ 52.52 Т19)

ОБЩАЯ ДИАГНОСТИКА

Вассон, Дж. Клинические симптомы: от жалоб больного до дифференциального диагноза: полное системное руководство /Дж. Вассон; пер. В.В. Деньгин; пер. с англ. и ред. В.В. Деньгина. – М.: БИНОМ, 2014. – 424 с. (Шифр НБ КемГМА 616-07 В 196)

Данилова, Л.А. Анализы крови, мочи и других биологических жидкостей человека в различные возрастные периоды: справ. изд. /Л.А. Данилова. – СПб.: СпецЛит, 2014. – 111 с. (Шифр НБ КемГМА 616-07 Д 183)

Ингерлейб, М.Б. Полный справочник анализов и исследований в медицине /М.Б. Ингерлейб. – М.: Омега-Л: Книжкин Дом, 2014. – 637 с. (Шифр ОНБ 53.4 И59)

Камышников, В.С. Норма в лабораторной медицине: справочник /В.С. Камышников. – М.: МЕДпресс-информ, 2014. – 336 с. (Шифр ОНМБ 616-074/-078(035) К 18)

Методы клинических лабораторных исследований /ред. В.С. Камышников. – 7-е изд. – М.: МЕДпресс-информ, 2015. – 736 с. (Шифр ОНМБ 616-071/-079 М 54)

МЕДИЦИНСКАЯ ВИЗУАЛИЗАЦИЯ

Лемешко, З.А. Ультразвуковая диагностика заболеваний желудка: метод. подходы к ультразвуковому исследованию желудка, общие принципы проведения ультразвукового исследования желудка, особенности ультразвуковой картины выходного отдела желудка при различных патологических состояниях: [руководство] /З.А. Лемешко, З.М. Османова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 80 с.

Олдер, Роберт А. Атлас визуализации в урологии /Р.А. Олдер, М.Дж. Бассиньяни; пер. с англ. под ред. П.В. Глыбочко. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 272 с. (Шифр ОНМБ 616.6-073.756.8 О-53)

Чуриков, Д.А. Ультразвуковая диагностика болезней вен: руководство для практикующих врачей /Д.А. Чуриков, А.И. Кириенко. – 2-е изд., испр. и доп. – М.: Литтерра, 2015. – 174 с. (Шифр ОНБ 53.4 Ч-93)

ОНКОЛОГИЯ

Елькин, В.Д. Практическая дерматоонкология: иллюстрированное справочное руководство по опухолям кожи, опухолеподобным заболеваниям и связанным с ними синдромами /В.Д. Елькин, Л.С. Митрюковский, А.Ю. Лысов. – М.: Практ. медицина, 2014. – 480 с. (Шифр ОНМБ 616.5-006(035) Е 56)

Хансен, Э.К. Лучевая терапия в онкологии: [руководство] /Эрик К. Хансен, МэкРоач III; пер. с англ. под ред. А.В. Черниченко. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 986 с., [8] л. цв. ил.: ил. (Шифр ОНБ 55.6 Х19)

БОЛЕЗНИ ОРГАНОВ КРОВООБРАЩЕНИЯ. КАРДИОЛОГИЯ

Ардашев, А.В. Синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта: клиника, диагностика, лечение /А. . Ардашев. – М.: Медпрактика-М, 2014. – 160 с. (Шифр ОНМБ 616.12-008.318 А 79)

Арутюнов, Г.П. Диагностика и лечение заболеваний сердца и сосудов /Г.П. Арутюнов. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 498 с. (Шифр ОНБ 54.10 А86)

Горохова, С.Г. Диагноз при сердечно-сосудистых заболеваниях: формулировка, классификации: [практ. руководство] /С.Г. Горохова; под ред. И.Н. Денисова. – 3-е изд., испр. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 230 с. (Шифр ОНБ 54.10 Г70)

Дземешкевич, С.Л. Болезни митрального клапана. Функция, диагностика, лечение /С.Л. Дземешкевич, Л.У. Стивенсон. – 2-е изд., доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 352 с. (Шифр ОНМБ 616.126-089-76 Д 43)

Кардиология: национальное руководство /ред. Е.В. Шляхто. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 800 с. (Шифр ОНМБ 616.1(035) К 21)

Чазова, И.Е. Рефрактерная артериальная гипертония /И.Е. Чазова, Н.М. Данилов, А.Ю. Литвин. – М.: Атмосфера, 2014. – 256 с. (ШифрОНМБ 616.12-008.331.1 Ч-1)

Яковлев, В.М. Клинико-визуальная диагностика клапанных синдромов и подклапанных аномалий развития наследственной соединительнотканной дисплазии сердца /В.М. Яковлев, А.И. Мартынов, А.В. Ягода. – Ставрополь: СтГМУ, 2014. – 214 с. (Шифр ОНМБ 616.12-007 Я 47)

ГЕМАТОЛОГИЯ

Болезни крови в амбулаторной практике: [руководство /И.Л. Давыдкин, И.В. Куртов, Р.К. Хайретдинов и др.]; под ред. И.Л. Давыдкина. – 2-е изд., испр. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 184 с. (Шифр ОНБ 54.11 Б79)

Козинец, Г.И. Кровь как индикатор состояния организма /Г.И. Козинец, В.В. Высоцкий. – М.: Практ. медицина, 2014. – 208 с. (Шифр ОНМБ 616.15 К 59)

ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ

Алексеева, Н.С. Головокружение. Отоневрологические аспекты /Н.С. Алексеева. – М.: МЕДпресс-информ, 2014. – 184 с. (Шифр ОНМБ 616.28-008.55 А 47)

Болезни уха, горла, носа в детском возрасте: национальное руководство: краткое издание /под ред. М.Р. Богомильского, В.Р. Чистяковой; подгот. под эгидой Российской ассоциации ЛОР-педиатров и Ассоциации медицинских обществ по качеству. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 543 с. (Шифр ОНБ 57.33 Б79)

Герсдорф, Мишель. Хирургия среднего уха: атлас /М. Герсдорф, Ж.-М. Жерар; пер. А.М. Гаврилов; ред. В.М. Зайцев. – М.; СПб.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2014. – 152 с. (Шифр ОНМБ 616.284-089 Г 39)

Хирургическое лечение дефектов и деформаций носа /В.М. Эзрохин [и др.]. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 400 с. (Шифр ОНМБ 616.21-007.24-089 Х 50)

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ И ГЕПАТОЛОГИЯ

Желтухи: руководство для врачей /под ред. А.Ю. Барановского, К.Л. Райхельсона. – СПб.: СПбМАПО, 2014. – 392 с. (Шифр 616.36-008.5Ж 52)

Прободная пилородуоденальная язва /В.И. Подолужный [и др.]. – Кемерово: Фирма ПОЛИГРАФ, 2014. – 135 с. (Шифр НБ КемГМА 616.3 П 781)

Торгунаков, А.П. Простой аппендицит – предболезнь /А.П. Торгунаков, Т.А. Подтяжкина, С.А. Торгунаков. – Кемерово: ПОЛИГРАФ, 2014. – 232 с. (Шифр ОНМБ 616.346.2-002 Т 60; НБ КемГМА 616.3 Т 600)

Шифф, Ю.Р. Болезни печени по Шиффу. Цирроз печени и его осложнения. Трансплантация печени: [руководство] /Юджин Р. Шифф, Майкл Ф. Соррел, Уиллис С. Мэддрей; пер. с англ. под ред. В.Т. Ивашкина [и др.]. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 583 с.(Шифр ОНБ 54.13 Ш65)

СТОМАТОЛОГИЯ

Максимовский, Ю.М. Терапевтическая стоматология. Кариесология и заболевания твердых тканей зубов. Эндодонтия: руководство к практическим занятиям: учебное пособие для студентов учреждений высшего проф. образования, обучающихся по специальности 31.05.03 «Стоматология» /Ю.М. Максимовский, А.В. Митронин; под общ. ред. Ю.М. Максимовский. – М.: ГЭТОАР-Медиа, 2014. – 475[1] с. (Шифр ОНБ 56.61 М17)

Митчелл, Л. Основы ортодонтии /Лаура Митчелл; пер. с англ. под ред. Ю.М. Малыгина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 334 с. (Шифр НБ КемГМА 616.31 М 676)

Организация и оснащение стоматологической поликлиники, кабинета: санитарно-гигиенические требования. Эргономические основы работы врача стоматолога: учебное пособие к использованию в образовательных учреждениях, реализующих образовательные программы высшего проф. образования по стоматологическим специальностям /[авт. коллектив: Базикян Э. А. и др.]; под ред. проф. Э.А. Базикяна. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 90 с. (Шифр ОНБ 56.6 О-64)
Ортопедическая стоматология: учебник дл студентов вузов, обучающихся по специальности 060201.65 «Стоматология» /[С.Д. Арутюнов и др.]; под ред. И.Ю. Лебеденко, Э.С. Каливраджияна. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 639 с. (Шифр НБ КемГМА 616.31 О-703)
Особенности дезинфекции и стерилизации в стоматологии: учебное пособие к использованию в образовательных учреждениях, реализующих образовательные программы высшего и дополнительного проф. образования по стоматологическим специальностям /[Базикян Э.А. и др.]; под ред. проф. Э.А. Базикяна. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 104 с. (Шифр ОНБ 56.6 О-75)

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ
Трухан, Д.И. Клиника, диагностика и лечение основных эндокринных и гематологических заболеваний: учебное пособие /Трухан Д.И., Филимонов С.Н.; ГБОУ ДПО «Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей», ГБОУ ВПО «Омская государственная медицинская академия». – Новокузнецк; Омск: [б.и.], 2015. – 118 с. (Шифр ОНБ 54.15 Т80)
Эндокринная хирургия /Адамян Р.Т. и др.; под ред. И.И. Дедова, Н.С. Кузнецова, Г.А. Мельниченко. – М.: Литтерра, 2014. – 338 с. (Шифр ОНБ 54.57 Э64)

НЕВРОЛОГИЯ. ПСИХИАТРИЯ
Алексеева, Н.С. Головокружение. Отоневрологические аспекты /Н.С. Алексеева. – М.: МЕДпресс-информ, 2014. – 184 с. (Шифр ОНМБ 616.28-008.55 А 47)
Джинджихадзе, Р.С. Декомпрессивная краниэктомия при внутричерепной гипертензии /Р.С. Джинджихадзе, О.Н. Древаль, В.А. Лазарев. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 110 с. (Шифр ОНБ 56.13 Д41)
Кадыков, А.С. Хронические сосудистые заболевания головного мозга: дисциркуляторная энцефалопатия: [руководство для врачей] /А.С. Кадыков, Л.С. Манвелов, Н.В. Шахпаронова. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 266 с. (Шифр ОНБ 56.12 К13)
Менделевич, В.Д. Психиатрическая пропедевтика: практическое руководство /В.Д. Менделевич. – 5-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 568 с. (Шифр ОНБ 56.14 М50)
Мерхольц, Я. Ранняя реабилитация после инсульта: пер. с англ. /Я. Мерхольц; под ред. Г.Е. Ивановой. – М.: МЕДпресс-информ, 2014. – 248 с. (Шифр ОНМБ 616.831-005 М 52)
Сидоров, П.И. Ментальная медицина: руководство /П.И. Сидоров, И.А. Новикова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 725 с. (Шифр ОНБ 51.204 С34)

АЛКОГОЛИЗМ. НАРКОМАНИЯ
Бохан, Н.А. Ремиссии у наркозависимых лиц при перетенциарной изоляции /Н.А. Бохан, С.И. Гусев, О.И. Трифонов. – Томск; Кемерово: Иван Федоров, 2014. – 255 с. (Шифр ОНМБ 616.89-008.441.33 Б 86; Ф. 4; ОНБ 56.14 Б86; НБ КемГМА 616.8 Б 863)
Погосов, А.В. Пивной алкоголизм у подростков: клиника, трансформация в другие формы зависимости, профилактика: [руководство] /А.В. Погосов, Е.В. Аносова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 231 с. (Шифр ОНБ 56.14 П43)

ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ
Брико, Н.И. Эпидемиология: учебник по эпидемиологии для студентов мед. вузов по специальности «Лечебное дело» /Н.И. Брико, В.И. Покровский. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 363 с. (Шифр НБ КемГМА 616-036.22 Б 879)
Венгеров, Ю.Я. Инфекционные и паразитарные болезни: справочник практического врача /Ю.Я. Венгеров, Т.Э. Мигманов, М.В. Нагибина. – 2-е изд., доп. – М.: МЕДпресс-информ, 2014. – 472 с. (Шифр ОНМБ 616.9(035) В 29)

ХИРУРГИЯ. АНЕСТЕЗИОЛОГИЯ. РЕАНИМАТОЛОГИЯ
Двадцать три лекции по хирургическим заболеваниям: учебное пособие /В.И. Подолужный [и др.]; ред. В.И. Подолужный. – Кемерово: Кузбассвузиздат, 2014. – 245 с. (Шифр НБ КемГМА 617 Д 226)
Джинджихадзе, Р.С. Декомпрессивная краниэктомия при внутричерепной гипертензии /Р.С. Джинджихадзе, О.Н. Древаль, В.А. Лазарев. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 110 с. (Шифр ОНБ 56.13 Д41)
Доути, Д.Б. Кардиохирургия. Техника выполнения операций: пер. с англ. /Д.Б. Доути, Д.Р. Доути; под ред. Р.С. Акчурина. – 2-е изд. – М.: МЕДпресс-информ, 2014. – 628 с. (Шифр ОНМБ 616.1-089 Д 71)
Поллард, Б.А. Анестезиологические манипуляции под контролем УЗИ /Б.А. Поллард; под ред. В.А. Гурьянова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 96 с. (Шифр ОНМБ 617-089.5 П51)
Прободная пилородуоденальная язва /В.И. Подолужный [и др.]. – Кемерово: ПОЛИГРАФ, 2014. – 135 с. (Шифр НБ КемГМА 616.3 П 781)
Руководство по амбулаторной хирургической помощи /[Алексеев А.А. и др.]; под ред. П.Н. Олейникова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 899 с. (Шифр ОНБ 54.5 Р85)
Сосудистая хирургия: национальное руководство: краткое издание /Российское общество хирургов, Ассоциация мед. обществ по качеству; под ред. В.С. Савельева, А.И. Кириенко. – М.: ГЭОТАР-Медиа: АСМОК, 2014. – 457 с. (Шифр ОНБ 54.7 С66)
Торгунаков, А.П. Простой аппендицит – предболезнь /А.П. Торгунаков, Т.А. Подтяжкина, С.А. Торгунаков. – Кемерово: ПОЛИГРАФ, 2014. – 232 с. (Шифр ОНМБ 616.346.2-002 Т 60; НБ КемГМА 616.3 Т 600)
Хирургические болезни: учебник для студентов вузов, обучающихся по направлению подготовки «Лечебное дело», по дисциплине «Хирургические болезни» /[М.И. Кузин и др.]; под ред. М.И. Кузина. – 4-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 992 с. (Шифр НБ КемГМА 617 Х 501)
Эндокринная хирургия /Адамян Р.Т. и др.; под ред. И.И. Дедова, Н.С. Кузнецова, Г.А. Мельниченко. – М.: Литтерра, 2014. – 338 с.(Шифр ОНБ 54.57 Э64)

НЕЙРОХИРУРГИЯ
Криволапов, Ю.А. Биопсии костного мозга /Ю.А. Криволапов. – М.: Практ. медицина, 2014. – 528 с. (Шифр ОНМБ 616.419-076 К 82)

ОРТОПЕДИЯ И ТРАВМАТОЛОГИЯ
Ревизионное эндопротезирование коленного сустава: руководство для врачей /под ред. Д.Дж. Джакофски, Э.К. Хедли; пер. с англ. под ред. Н.В. Загороднего. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 320 с. (Шифр ОНМБ 616.728.3-089 Р 32)
Ревизионное эндопротезирование тазобедренного сустава: руководство для врачей /под ред. Дэвида Дж. Джакофски, Энтони К. Хедли; пер. с англ. под ред. Н.В. Загороднего. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 323 с. (Шифр ОНБ 54.58 Р32)
Филоненко, С.П. Боли в суставах: дифференциальная диагностика /С.П. Филоненко, С.С. Якушин. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 173 с. (Шифр ОНБ 55.5 Ф55)

КЕМЕРОВСКАЯ ОБЛАСТНАЯ НАУЧНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ БИБЛИОТЕКА
650066 г. Кемерово, пр. Октябрьский, 22, тел. 8 (3842) 52-19-91;
E-mail: medilib@yandex.ru; http://www.medlib42.ru
8-18; суббота – 9-17; выходной день – воскресенье.

НАУЧНАЯ БИБЛИОТЕКА КЕМЕРОВСКОЙ ГОСУДАРСТВЕННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ
650029 г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22а, тел. 8 (3842) 73-44-23
E-mail: library@kemsma.ru; http://www.kemsma.ru
9-18; суббота – 9-17; выходной день – воскресенье.