



ISSN: 1819-0901
Medicina v Kuzbasse
Med. Kuzbasse

Медицина в Кузбассе Medicine in Kuzbass

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ
Основан в 2002 году

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР
Е.Б. БРУСИНА

Учредитель:

НП «ИД Медицина
и Просвещение»

Адрес:

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.

Подписано в печать: 18.09.2015

Отпечатано: 25.09.2015 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., Золотов Г.К.,
Колбаско А.В., Калентьева С.В. – ответственный секретарь, Михайлуц А.П.,
Попонникова Т.В. – зам. главного редактора, Чурляев Ю.А.

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

АДРЕС РЕДАКЦИИ

650029, 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 ВИНТИ РАН

ОГЛАВЛЕНИЕ:

ОБЗОРЫ НАУЧНОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

Кутихин А.Г., Южалин А.Е., Брусина Е.Б. ГИГАНТСКИЕ ВИРУСЫ – ВОЗБУДИТЕЛИ ПНЕВМОНИЙ	3
--	---

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Никулин Д.А., Никулина С.Ю., Шульман В.А., Чернова А.А., Третьякова С.С., Платунова И.М. НОВЫЙ КАНДИДАТНЫЙ ГЕН RS1333049 В РАЗВИТИИ ОСТРОГО НАРУШЕНИЯ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ	9
---	---

Гордеева Л.А., Мун С.А., Воронина Е.Н., Магатица А.Д., Титов В.А., Рагожина С.Е., Вафин И.А., Филипенко М.Л., Глушков А.Н. ИССЛЕДОВАНИЕ АССОЦИАЦИЙ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ ФЕРМЕНТОВ ДЕТОКСИКАЦИИ КСЕНОБИОТИКОВ И ФАКТОРОВ СРЕДЫ С РИСКОМ ПЛОСКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО У МУЖЧИН	14
---	----

Макаров Д.Н., Золоева О.С. ВЛИЯНИЕ СОПУТСТВУЮЩЕЙ ПАТОЛОГИИ НА ГОСПИТАЛЬНУЮ ЛЕТАЛЬНОСТЬ ПРИ АМПУТАЦИИ КОНЕЧНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ АРТЕРИЙ	21
--	----

Лобанова Н.И., Кирейчук В.П., Каган Е.С. ВЛИЯНИЕ ВОСПАЛЕНИЯ И СПОСОБА ЗАПОЛНЕНИЯ КОСТНОЙ ПОЛОСТИ ПОСЛЕ УДАЛЕНИЯ НИЖНЕГО ТРЕТЬЕГО МОЛЯРА ПРИ ЕГО ЗАТРУДНЕННОМ ПРОРЕЗЫВАНИИ НА ДЛИТЕЛЬНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ	25
---	----

Рябинина Е.Н., Мосейко У.А., Чичиленко М.В. ЭФФЕКТИВНОСТЬ НЕМЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ И ОГРАНИЧЕНИЯ ТАБАКОКУРЕНИЯ У ЛИЦ ЮНОШЕСКОГО ВОЗРАСТА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛА	33
---	----

Лобыкина Е.Н., Маклакова Т.П., Татарникова И.С. ИЗУЧЕНИЕ СОСТАВА ТЕЛА У ЖЕНЩИН С РАЗЛИЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА	40
--	----

Ларионов М.В., Трубникова О.А., Плотников Г.П., Григорьев Е.В., Шукевич Д.Л. ОБОСНОВАНИЕ ВЫБОРА АНЕСТЕТИКОВ С ЦЕЛЮ ЗАЩИТЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА И ПРОФИЛАКТИКИ КОГНИТИВНОГО СНИЖЕНИЯ ВО ВРЕМЯ ОПЕРАЦИИ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ	43
---	----

Медведева Н.В. ОСНОВНЫЕ ИСТОЧНИКИ И ФАКТОРЫ ПЕРЕДАЧИ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ САЛЬМОНЕЛЛЕЗОВ НА ТЕРРИТОРИИ КЕМЕРОВСКОЙ ОБЛАСТИ	51
---	----

ОБМЕН ОПЫТОМ

Янченко Т.В., Громакина Е.В., Яровой А.А., Кривовяз О.С. РЕЗУЛЬТАТЫ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ РЕТИНОБЛАСТОМЫ	57
---	----

СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ

Волков А.Н., Рытенкова О.И., Цуркан Е.В., Лысенко Д.И. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ДНК ИЗ ФИКСИРОВАННЫХ ЛИМФОЦИТОВ ДЛЯ ПЦР-ДИАГНОСТИКИ AZF-МИКРОДЕЛЕЦИЙ У ЧЕЛОВЕКА	63
---	----

Субботин А.В., Семенов В.А., Смирнов В.Д., Мошнегуц С.В., Зуева С.А. НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИЯ (МРТ-ИССЛЕДОВАНИЕ) ХРОНИЧЕСКОГО КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА	66
--	----

МЕДИЦИНСКАЯ БИБЛИОТЕКА

ИЗ НОВЫХ ПОСТУПЛЕНИЙ	72
----------------------------	----



Статья поступила в редакцию 05.08.2015 г.

Кутихин А.Г., Южалин А.Е., Брусина Е.Б.

НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний,
Кемеровская государственная медицинская академия,

г. Кемерово

Cancer Research UK/MRC Oxford Institute for Radiation Oncology, University of Oxford,
Oxford, United Kingdom

ГИГАНТСКИЕ ВИРУСЫ – ВОЗБУДИТЕЛИ ПНЕВМОНИЙ

Предмет исследования. Гигантские вирусы.

Цель исследования – в течение последнего десятилетия появились аргументы в пользу того, что вирусы семейств *Mimiviridae* и *Marseilleviridae* (порядок *Megavirales*) могут быть возбудителями пневмонии, а также других респираторных инфекций. Критический обзор опубликованных работ выполнен с целью анализа существующих доказательств этой гипотезы.

Методы исследования. В данное исследование были включены все релевантные статьи, опубликованные до августа 2015 г. и индексируемые базой данных PubMed. Поисковые запросы генерировались путем комбинирования слов на двух позициях в структуре запроса с перебором всех возможных вариантов.

Результаты исследования. Инфекции, вызываемые этими вирусами, могут быть ассоциированы с негативным исходом у пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). В то же время, остается неясным точный механизм их патогенного действия. Различия между результатами серологических и геномных методов обнаружения вирусной инфекции могут быть объяснены высокой полиморфностью нуклеотидных последовательностей данных вирусов.

Область применения. Микробиология, эпидемиология, реаниматология.

Ключевые слова: мимивирусы; *mimiviridae*; *marseilleviridae*; гигантские вирусы; пневмония.

Kutikhin A.G., Yuzhalin A.E., Brusina E.B.

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases,

Kemerovo State Medical Academy, Kemerovo

Cancer Research UK/MRC Oxford Institute for Radiation Oncology, Department of Oncology,
University of Oxford, Oxford, United Kingdom

GIANT VIRUSES AS HUMAN PATHOGENS CAUSING PNEUMONIA

Objective. Giant viruses.

Purpose. During the last decade it became obvious that viruses belonging to *Mimiviridae* and *Marseilleviridae* families (order *Megavirales*), may be potential causative agents of pneumonia. Thus, we have performed a review of the association of *Mimiviridae*, *Marseilleviridae*, and virophages with pneumonia.

Methods. All relevant articles published before December of 2013 and available in PubMed database were included in this review. The generation of search queries was performed by combination of words placing at certain positions in the structure of the query, and all feasible variants were browsed.

Results. According to the analysis of the published articles, viruses belonging to *Mimiviridae* family can be potential agents of pneumonia. In particular, these viruses may be associated with poor outcome in patients of intensive care units.

The exact mechanism of their pathogenicity, however, still remains unclear. The discrepancies between the results obtained by serological and genomic methods could be explained by the high polymorphism of nucleotide sequences of *Mimiviridae* family representatives. Further investigations on the *Mimiviridae* pathogenicity and on the determination of *Mimiviridae*-caused pneumonia risk groups are required. However, the pathogenicity of the viruses belonging to *Marseilleviridae* family is unclear up to now.

Key words: *mimivirus*; *mimiviridae*; *marseilleviridae*; giant viruses; pneumonia.

Существование вирусов с чрезвычайно большими размерами вирусных частиц и генома было предсказано еще в 1970-х годах после открытия бактериофагов *jumbo* и *phycodnaviruses* в начале 1980-х годов [16, 51]. Исследование вспышки пневмонии без уточненного возбудителя в Брэдфорде в 1992 г. выявило, что предполагаемой средой обитания возбудителя является вода, а потенциальным резервуаром — амёбы, способные содержать в своих цистах различных возбудителей пневмонии [3,

22, 44]. В дальнейшем из амёб были выделены микроорганизмы, похожие на грамположительные кокки и поэтому названные Брэдфордскими кокками [1, 31, 30, 44, 46]. В то же время, попытки амплифицировать и секвенировать их ДНК потерпели неудачу [30]. Электронная микроскопия Брэдфордских кокков показала, что они имеют вирусную икосаэдрическую структуру, и их вирусная природа была подтверждена секвенированием [30, 42].

В 2003 г. Брэдфордские кокки были переименованы в *Acanthamoeba polyphaga Mimivirus* (APMV) вследствие их сходства с бактериями по размеру и окраске по Граму [44]. Raoult с соавт. [42, 44] показали, что геном APMV является наибольшим среди всех известных на тот момент вирусов (1,181 тысяча пар оснований) и кодирует более 900 белков, в

Корреспонденцию адресовать:

КУТИХИН Антон Геннадьевич,
650025, г. Кемерово, ул. Дарвина, д. 2, кв. 9.
Тел.: +7-960-907-70-67.
E-mail: antonkutikhin@gmail.com

том числе совершенно новых для вирусов. Открытие APMV существенно изменило понимание определения, происхождения и эволюции вирусов [20, 45]. Мимивирусы были классифицированы как крупные ядерно-цитоплазматические ДНК-содержащие вирусы (NCLDV) [20, 45]. Эта группа была впервые отдельно выделена в 2001 г. [23] и содержала на тот момент вирусы семейств Poxviridae, Asfarviridae, Iridoviridae, Ascoviridae и Phycodnaviridae [24, 27, 57].

В 2007 г. из парижской воды был выделен первый представитель также отнесенного к NCLDV семейства *Marseilleviridae*, *Acanthamoeba polyphaga marseillevirus* (APMaV) [7]. Этот вирус был назван в честь своего хозяина-амебы и города Марселя, где было сделано открытие [7]. Было показано, что APMaV характеризуется геномом размером в 368 тысяч пар оснований, кодирующим 457 генов и, как минимум, 49 белков [7]. Colson с соавт. [12, 13] предложили вынести группу NCLDV в отдельный порядок Megavirales вследствие наличия общего предка и большого размера их вирионов и геномов [8, 23, 26, 57]. Представители этого порядка могут быть найдены в таблице.

На протяжении десятилетий вирусы считались последним уровнем паразитизма. Однако в 2008 г. La Scola с соавт. [33] описали небольшой около (50 нм) икосаэдрический вирус Sputnik, ассоциированный с APMV. Sputnik не реплицировался в *Acanthamoeba castellanii*, однако быстро воспроизводился в амёбах, инфицированных APMV. Выяснилось, что Sputnik приводил к образованию abortивных форм APMV и нарушал сборку его капсида [33]. Открытие вирофагов существенно изменило биологическое понимание паразитизма. Поскольку бактериофаги продемонстрировали свою эффективность в клинической практике, вполне возможно, что в будущем подобное станет возможно и для вирофагов.

Было высказано предположение, что мимивирусы могут быть возбудителями пневмонии вследствие их среды обитания и того факта, что ассоциированные с амёбами бактерии (*Legionella pneumophila*) являются возбудителями пневмонии [22, 44]. Мимивиру-

сы оказались способными вызывать пневмонию у мышей в эксперименте [25] и инфицировать макрофаги через фагоцитоз [21]. Ряд клинических случаев показал возможность патогенного действия вирусов семейств *Mimiviridae* и *Marseilleviridae* для человека [10, 14, 28, 38-40, 43, 48, 49]. Кроме того, асимптоматичная инфекция вирусами семейства *Marseilleviridae* не столь редка у здоровых людей, и эти вирусы могут быть переданы при переливании крови [41]. Геномные последовательности гигантских вирусов были идентифицированы в крови, смывах из носоглотки и фекалиях человека [9, 19, 34, 35, 50, 56, 58].

Таблица
Порядок Megavirales
Table

Members of the proposed order «Megavirales»

Семейство	Подсемейство	Род	Хозяин
Ascoviridae		Ascovirus	Насекомые
Asferviridae		Asfivirus	Млекопитающие, динофлагелляты
Iridoviridae		Chloriridovirus	Насекомые
		Iridovirus	Насекомые
		Lymphocystivirus	Рыбы
		Megalocytivirus	Рыбы
		Ranavirus	Земноводные
Mimiviridae		Mimivirus	Земноводные
		Cafeteria roenbergensis virus (CroV)	Амебы, зеленые водоросли, гетероконты, гаптофиты
Marseilleviridae		Marseille virus	Амебы, зеленые водоросли
Phycodnaviridae		Chlorovirus	Зеленые водоросли
		Coccolliovirus	Гаптофиты
		Phaeovirus	Гетероконты
		Prasinovirus	Зеленые водоросли
		Raphidovirus	Гетероконты
Poxviridae	Chordopoxvirinae	Avipoxvirus	Птицы
		Capripoxvirus	Млекопитающие
		Cervidpoxvirus	Млекопитающие
		Crocodylipoxvirus	Рептилии
		Leporipoxvirus	Млекопитающие
		Molluscipoxvirus	Человек
		Orthopoxvirus	Млекопитающие
		Parapoxvirus	Млекопитающие
		Suipoxvirus	Млекопитающие
		Yatapoxvirus	Приматы
		Unassigned	Животные
	Entomopoxvirinae	Alphaentomopoxvirus	Насекомые
		Betaentomopoxvirus	Насекомые
		Gammaentomopoxvirus	Насекомые
		Unassigned	Насекомые

Сведения об авторах:

КУТИХИН Антон Геннадьевич, мл. науч. сотрудник, лаборатория геномной медицины, отдел экспериментальной и клинической кардиологии, ФГБНУ НИИ КСССЗ, г. Кемерово, Россия. E-mail: antonkutikhin@gmail.com

ЮЖАЛИН Арсений Евгеньевич, аспирант, Cancer Research UK/MRC Oxford Institute for Radiation Oncology, Оксфордский университет, Оксфорд, Великобритания.

БРУСИНА Елена Борисовна, доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой эпидемиологии, ГБОУ ВПО КемГМА Минздрава РФ, г. Кемерово, Россия. E-mail: brusina@mail.ru

С целью уточнения этиологической роли гигантских вирусов в развитии пневмоний нами выполнен критический обзор литературы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В данное исследование были включены все релевантные статьи, опубликованные до августа 2015 г. и индексируемые базой данных PubMed. Поисковые запросы генерировались путем комбинирования следующих слов на двух позициях в структуре запроса с перебором всех возможных вариантов:

Первая позиция: «mimivirus», «mimiviruses», «mimiviridae», «marseillevirus», «marseilleviruses», «marseilleviridae», «giant virus», «giant viruses», «nucleocytoplasmic large DNA virus», «nucleocytoplasmic large DNA viruses» или «megavirales».

Вторая позиция: «pneumonia», «nosocomial», «community-acquired», «hospital-acquired», «ventilator-associated», «healthcare-associated» или «respiratory».

Кроме того, анализировались списки литературы релевантных статей. Нам удалось выявить 11 статей, в которых описывались посвященные изучаемому вопросу эпидемиологические исследования.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

К сожалению, не представилось возможным провести мета-анализ вследствие существенных различий в дизайне исследования различных работ. Поэтому мы провели лишь качественный сравнительный анализ.

Результаты первого исследования по связи ARMV с пневмонией были опубликованы в 2005 г. La Scola с соавт. [32]. Исследователи собрали образцы сыворотки крови 376 канадских пациентов с внебольничной пневмонией и 511 здоровых субъектов. Реакция микроиммунофлюоресценции показала, что пациенты с внебольничной пневмонией были мимивирус-положительными статистически значимо чаще в сравнении с контрольной группой (9,66 % и 2,30 %; $P < 0,01$) [32]. Кроме того, госпитализация из домов престарелых и повторная госпитализация были независимыми факторами риска мимивирус-ассоциированной внебольничной пневмонии ($P < 0,05$), возможно, вследствие неэффективности стандартной антимикробной терапии против вирусов [32]. Иммуноэлектронная микроскопия показала, что антитела от ARMV-положительных пациентов специфически опознают зрелые частицы ARMV, но не реагируют с сывороткой ARMV-отрицательных пациентов [32]. Авторы предположили, что ARMV является особенно опас-

ным этиологическим агентом пневмонии [18, 32]. Вторая выборка, набранная в данной работе, состояла из 26 французских больных с ОРВИ-ассоциированной пневмонией и 50 здоровых субъектов [32]. Серопозитивность к ARMV была ассоциирована с повышенным риском пневмонии (19,2 % у пациентов и 0,0 % у субъектов группы сравнения; $P < 0,01$) [32]. В третьей выборке (32 французских пациента с ОРВИ-ассоциированной пневмонией и 21 интубированный пациент в группе сравнения в ОРВИ без ОРВИ-ассоциированной пневмонии) ДНК ARMV была обнаружена в смывах, полученных при бронхоальвеолярном лаваже у одного из пациентов с ОРВИ-ассоциированной пневмонией и не обнаружена у субъектов группы сравнения [32]. Это подтвердило, что ARMV может достигать нижних дыхательных путей [32]. Таким образом, La Scola с соавт. [32] первыми показали роль ARMV как возможного нового возбудителя пневмонии.

Второе посвященное данному вопросу исследование было проведено Berger с соавт. [5]. Это исследование включило в себя 157 французских больных с ОРВИ-ассоциированной пневмонией и 210 случаев пневмонии (120 случаев внутрибольничной пневмонии, 62 случая внебольничной пневмонии и 28 случаев сочетанной пневмонии [5]. При помощи реакции микроиммунофлюоресценции авторы показали, что 15 из 210 случаев (7,1 %) у 14 из 157 пациентов (8,9 %) связаны с ARMV [5]. Сероконверсия наблюдалась в 13 из 51 случаев вентилятор-ассоциированной пневмонии (25,5 %) и в 2 из 8 случаев (25,0 %) внебольничной пневмонии, что подтверждает возможность патогенного действия ARMV [5]. Однако в данном исследовании отсутствовала группа сравнения [5].

Вместе с тем, в том же году Arden с соавт. [2] и Larcher с соавт. [29] не смогли выявить ARMV-положительных субъектов среди 315 австралийских пациентов с острыми инфекциями дыхательных путей и 214 австрийских детей с внебольничной пневмонией, соответственно. В то же время, авторы использовали смывы из носоглотки в качестве материала для исследования и ПЦР вместо микроиммунофлюоресценции как метод обнаружения ARMV.

Аналогичные результаты были получены Dare с соавт. [17], которые не смогли выявить ARMV при ПЦР у 496 пациентов с пневмонией (249 пациентов с внебольничной пневмонией, 71 пациент с внутрибольничной пневмонией, 87 реципиентов костного мозга с пневмонией и 89 реципиентов легких с пневмонией) в 9 различных популяциях из Таиланда, Канады и США. Авторы предположили, что серопозитивность может отражать хроническую экспози-

Information about authors:

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

YUZALIN Arseniy Evgenjevich, graduate student, Cancer Research UK/MRC Oxford Institute for Radiation Oncology, Department of Oncology, University of Oxford, Oxford, United Kingdom. E-mail: arseniy.yuzhalin@oncology.ox.ac.uk

BRUSINA Elena Borisovna, doctor of medical sciences, professor, head of the department of epidemiology, Kemerovo State Medical Academy, Kemerovo, Russia. E-mail: brusina@mail.ru

цию антигенам ARMV, а не активную инфекцию, и неспецифические перекрестные реакции могли также повлиять на оценку распространенности ARMV [17]. В то же время, большинство образцов в этом исследовании были получены из верхних, а не нижних, дыхательных путей, где ARMV успешно выявлялся методом ПЦР [32]. Могла сыграть свою роль и гетерогенность популяций, в которых проводились исследования [17].

Тем не менее, в 2009 г. Vincent с соавт. [54] показали, что 59 из 300 (19,6 %) французских больных с вентилятор-ассоциированной пневмонией являются ARMV-положительными согласно результатам микроиммунофлуоресценции. Кроме того, ARMV-положительные пациенты характеризовались более долгим сроком механической вентиляции и более длительным нахождением в ОРИТ (в среднем на 7 и 10 дней больше остальных пациентов) [54].

Тремя годами позже Costa с соавт. [54] исследовали распространенность ARMV в смывах, полученных при бронхоальвеолярном лаваже, у 69 итальянских пациентов с пневмонией, однако не смогли выявить следов мимивирусной инфекции методом ПЦР. Lysholm с соавт. [35] обнаружили ARMV методом метагеномного секвенирования в смывах из носоглотки у 2 из 210 (0,95 %) шведских пациентов с инфекциями нижних дыхательных путей.

Vansprunwen с соавт. [52] собрали 220 образцов мокроты и сыворотки крови у 109 голландских больных с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и исследовали их как микроиммунофлуоресценцией, так и ПЦР, однако лишь 3 из 210 пациентов (2,7 %) были ARMV-сероположительными, и ни в одном случае не была обнаружена ДНК ARMV. Авторы предположили, что низкая серо- и ДНК-позитивность может быть объяснена низкой вирусной нагрузкой или пространственно-временными особенностями жизненного цикла ARMV в различных регионах, как в случае с *Legionella pneumophila* [47, 52]. Кроме того, генетическая полиморфность вирусов семейства Mimiviridae может осложнять их выявление при помощи ПЦР [11, 12, 52].

В следующем проведенном этой научной группой исследовании ДНК ARMV не была найдена методом ПЦР в 260 смывах, полученных при бронхоальве-

олярном лаваже у 214 голландских пациентов с вентилятор-ассоциированной пневмонией [53]. Наконец, в последнем релевантном исследовании Bousbia с соавт. [6] обнаружили сероконверсию к ARMV у 14 из 71 (19,7 %) французских пациентов в ОРИТ. Кроме того, содержание IgG и IgM к антигенам ARMV было повышено в сыворотке крови у выздоравливающих пациентов в сравнении с титром при поступлении в стационар [6].

Расхождения в результатах описанных выше исследований могут быть объяснены рядом причин. Проблема с обнаружением ДНК ARMV при помощи ПЦР может быть связана с гетерогенностью вирусов семейства Mimiviridae, которые способны вызывать инфекции нижних дыхательных путей. Праймеры, использованные в данных работах, были специфичны лишь для генома ARMV. В то же время, недавно разработанные ПЦР-тест-системы могут с достаточной степенью точности выявить большинство известных представителей гигантских вирусов [36]. Различная распространенность гигантских вирусов в разных географических регионах, пространственно-временные особенности жизненного цикла вирусов, слишком низкая вирусная нагрузка и использование не совсем оптимального биологического материала для анализа (к примеру, мокроты вместо смывов, полученных при бронхоальвеолярном лаваже) также могут играть роль в гетерогенности результатов исследований. Стоит также отметить, что антитела к ARMV могут перекрестно реагировать с антигенами других вирусов семейства Mimiviridae [55].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вирусы, принадлежащие к семейству Mimiviridae, могут быть потенциальными возбудителями пневмонии, и ассоциированы с её негативным исходом. В то же время, остается неизвестным механизм их патогенного действия. Различия между результатами исследований, в которых использовались серологические или геномные методы, могут быть объяснены высокой полиморфностью генома вирусов семейства Mimiviridae. Патогенная способность вирусов, принадлежащих к семейству Marsevilliviridae, остается неясной.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Adeleke AA, Fields BS, Benson RF, Daneshvar MI, Pruckler JM, Ratcliff RM, Harrison TG, Weyant RS, Birtles RJ, Raoult D, Halablab MA. *Legionella drozanskii* sp. nov., *Legionella rowbothamii* sp. nov. and *Legionella fallonii* sp. nov.: three unusual new *Legionella* species. *Int J Syst Evol Microbiol*. 2001; 51(Pt 3): 1151-1160.
2. Arden KE, McElean P, Nissen MD, Sloots TP, Mackay IM. Frequent detection of human rhinoviruses, paramyxoviruses, coronaviruses, and bocavirus during acute respiratory tract infections. *J Med Virol*. 2006; 78(9): 1232-1240.
3. Barker J, Brown MR. Trojan horses of the microbial world: protozoa and the survival of bacterial pathogens in the environment. *Microbiology*. 1994; 140(Pt 6): 1253-1259.
4. Bartlett JG, Dowell SF, Mandell LA, File Jr TM, Musher DM, Fine MJ. Practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis*. 2000; 31(2): 347-382.
5. Berger P, Papazian L, Drancourt M, La Scola B, Auffray JP, Raoult D. Ameba-associated microorganisms and diagnosis of nosocomial pneumonia. *Emerg Infect Dis*. 2006; 12(2): 248-255.
6. Bousbia S, Papazian L, Saux P, Forel JM, Auffray JP, Martin C, Raoult D, La Scola B. Serologic prevalence of amoeba-associated microorganisms in intensive care unit pneumonia patients. *PLoS One*. 2013; 8(3): e58111.

7. Boyer M, Yutin N, Pagnier I, Barrassi L, Fournous G, Espinosa L, Robert C, Azza S, Sun S, Rossmann MG, Suzan-Monti M, La Scola B, Koonin EV, Raoult D. Giant *Marseillevirus* highlights the role of amoebae as a melting pot in emergence of chimeric microorganisms. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009; 106(51): 21848-21853.
8. Boyer M, Madoui MA, Gimenez G, La Scola B, Raoult D. Phylogenetic and phyletic studies of informational genes in genomes highlight existence of a 4 domain of life including giant viruses. *PLoS One*. 2010; 5(12): e15530.
9. Breitbart M, Rohwer F. Method for discovering novel DNA viruses in blood using viral particle selection and shotgun sequencing. *Biotechn*. 2005; 39(5): 729-736.
10. Cohen G, Hoffart L, La Scola B, Raoult D, Drancourt M. Ameba-associated keratitis, France. *Emerg Infect Dis*. 2011; 17(7): 1306-1308.
11. Colson P, Yutin N, Shabalina SA, Robert C, Fournous G, La Scola B, Raoult D, Koonin EV. Viruses with more than 1,000 genes: Mamavirus, a new *Acanthamoeba* polyphaga mimivirus strain, and reannotation of Mimivirus genes. *Genome Biol Evol*. 2011; 3: 737-742.
12. Colson P, de Lamballerie X, Fournous G, Raoult D. Reclassification of giant viruses composing a fourth domain of life in the new order Megavirales. *Interviol*. 2012; 55(5): 321-332.
13. Colson P, De Lamballerie X, Yutin N, Asgari S, Bigot Y, Bideshi DK, Cheng XW, Federici BA, Van Etten JL, Koonin EV, La Scola B, Raoult D. «Megavirales», a proposed new order for eukaryotic nucleocytoplasmic large DNA viruses. *Arch Virol*. 2013; 158(12): 2517-2521.
14. Colson P, Fancello L, Gimenez G, Armougom F, Desnues C, Fournous G, Yoosuf N, Million M, La Scola B, Raoult D. Evidence of the megavirome in humans. *J Clin Virol*. 2013; 57(3): 191-200.
15. Costa C, Bergallo M, Astegiano S, Terlizzi ME, Sidoti F, Solidoro P, Cavallo R. Detection of Mimivirus in bronchoalveolar lavage of ventilated and nonventilated patients. *Intervirology*. 2012; 55(4): 303-305.
16. Donelli O, Dore E, Frontali C, Grandolfo ME. Structure and physico-chemical properties of bacteriophage G. III. A homogeneous DNA of molecular weight 5 times 10(8). *J Mol Biol*. 1975; 94(4): 555-565.
17. Dare RK, Chittaganpitch M, Erdman DD. Screening pneumonia patients for mimivirus. *Emerg Infect Dis*. 2008; 14(3): 465-467.
18. El-Solh ol, Sikka P, Ramadan F, Davies J. Etiology of severe pneumonia in the very elderly. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 163(3 Pt 1): 645-651.
19. Finkbeiner SR, Allred AF, Tarr PI, Klein EJ, Kirkwood CD, Wang D. Metagenomic analysis of human diarrhea: viral detection and discovery. *PLoS Pathog*. 2008; 4(2): e1000011.
20. Forterre P. Giant viruses: conflicts in revisiting the virus concept. *Interviol*. 2010; 53(5): 362-378.
21. Ghigo E, Kartenbeck J, Lien P, Pelkmans L, Capo C, Mege JL, Raoult D. Amebal pathogen mimivirus infects macrophages through phagocytosis. *PLoS Pathog*. 2008; 4(6): e1000087.
22. Greub G, Raoult D. Microorganisms resistant to free-living amoebae. *Clin Microbiol Rev*. 2004; 17(2): 413-433.
23. Iyer LM, Aravind L, Koonin EV. Common origin of four diverse families of large eukaryotic DNA viruses. *J Virol*. 2001; 75(23): 11720-11734.
24. Iyer LM, Balaji S, Koonin EV, Aravind L. Evolutionary genomics of nucleo-cytoplasmic large DNA viruses. *Virus Res*. 2006; 117(1): 156-184.
25. Khan M, La Scola B, Lepidi H, Raoult D. Pneumonia in mice inoculated experimentally with *Acanthamoeba* polyphaga mimivirus. *Microb Pathog*. 2007; 42(2-3): 56-61.
26. Koonin EV, Senkevich TG, Dolja VV. The ancient Virus World and evolution of cells. *Biol Direct*. 2006; 1: 29.
27. Koonin EV, Yutin N. Origin and evolution of eukaryotic large nucleo-cytoplasmic DNA viruses. *Interviol*. 2010; 53(5): 284-292.
28. Lagier JC, Armougom F, Million M, Hugon P, Pagnier I, Robert C, Bittar F, Fournous G, Gimenez G, Maraninchi M, Trape JF, Koonin EV, La Scola B, Raoult D. Microbial culturomics: paradigm shift in the human gut microbiome study. *Clin Microbiol Infect*. 2012; 18(12): 1185-1193.
29. Larcher C, Jeller V, Fischer H, Huemer HP. Prevalence of respiratory viruses, including newly identified viruses, in hospitalised children in Austria. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2006; 25(11): 681-686.
30. La Scola B, Audic S, Robert C, Jungang L, de Lamballerie X, Drancourt M, Birtles R, Claverie JM, Raoult D. A giant virus in amoebae. *Science*. 2003; 299(5615): 2033.
31. La Scola B, Birtles RJ, Greub G, Harrison TJ, Ratcliff RM, Raoult D. *Legionella drancourtii* sp. nov., a strictly intracellular amoebal pathogen. *Int J Syst Evol Microbiol*. 2004; 54(Pt 3): 699-703.
32. La Scola B, Marrie TJ, Auffray JP, Raoult D. Mimivirus in pneumonia patients. *Emerg Infect Dis*. 2005; 11(3): 449-452.
33. La Scola B, Desnues C, Pagnier I, Robert C, Barrassi L, Fournous G, Merchat M, Suzan-Monti M, Forterre P, Koonin E, Raoult D. The virophage as a unique parasite of the giant mimivirus. *Nature*. 2008; 455(7209): 100-104.
34. Loh J, Zhao G, Presti RM, Holtz LR, Finkbeiner SR, Droit L, Villasana Z, Todd C, Pipas JM, Calgua B, Girones R, Wang D, Virgin HW. Detection of novel sequences related to African swine fever virus in human serum and sewage. *J Virol*. 2009; 83(24): 13019-13025.
35. Lysholm F, Wetterbom A, Lindau C, Darban H, Bjerkner A, Fahlander K, Lindberg AM, Persson B, Allander T, Andersson B. Characterization of the viral microbiome in patients with severe lower respiratory tract infections, using metagenomic sequencing. *PLoS One*. 2012; 7(2): e30875.

36. Ngounga T, Pagnier I, Reteno DG, Raoult D, La Scola B, Colson P. Real-time PCR systems targeting giant viruses of amoebae and their virophages. *Intervirology*. 2013; 56(6): 413-423.
37. Pagnier I, Reteno DG, Saadi H, Boughalmi M, Gaia M, Slimani M, Ngounga T, Bekliz M, Colson P, Raoult D, La Scola B. A decade of improvements in Mimiviridae and Marseilleviridae isolation from amoeba. *Intervirology*. 2013; 56(6): 354-363.
38. Parola P, Renvois A, Botelho-Nevers E, La Scola B, Desnues C, Raoult D. Acanthamoeba polyphaga mimivirus virophage seroconversion in travelers returning from Laos. *Emerg Infect Dis*. 2012; 18(9): 1500-1502.
39. Popgeorgiev N, Boyer M, Fancello L, Monteil S, Robert C, Rivet R, Nappez C, Azza S, Chiaroni J, Raoult D, Desnues C. Marseillevirus-like virus recovered from blood donated by asymptomatic humans. *J Infect Dis*. 2013; 208(7): 1042-1050.
40. Popgeorgiev N, Michel G, Lepidi H, Raoult D, Desnues C. Marseillevirus adenitis in an 11-month-old child. *J Clin Microbiol*. 2013; 51(12): 4102-4105.
41. Popgeorgiev N, Colson P, Thuret I, Chiaroni J, Gallian P, Raoult D, Desnues C. Marseillevirus prevalence in multitransfused patients suggests blood transmission. *J Clin Virol*. 2013; 58(4): 722-725.
42. Raoult D, Audic S, Robert C, Abergel C, Renesto P, Ogata H, La Scola B, Suzan M, Claverie JM. The 1.2-megabase genome sequence of Mimivirus. *Science*. 2004; 306(5700): 1344-1350.
43. Raoult D, Renesto P, Brouqui P. Laboratory infection of a technician by mimivirus. *Ann Intern Med*. 2006; 144(9): 702-703.
44. Raoult D, La Scola B, Birtles R. The discovery and characterization of Mimivirus, the largest known virus and putative pneumonia agent. *Clin Infect Dis*. 2007; 45(1): 95-102.
45. Raoult D, Forterre P. Redefining viruses: lessons from Mimivirus. *Nat Rev Microbiol*. 2008; 6(4): 315-319.
46. Raoult D. Giant viruses from amoeba in a post-Darwinist viral world. *Intervirology*. 2010; 53(5): 251-253.
47. Ricketts KD, Joseph CA; European Working Group for Legionella Infections. Legionnaires' disease in Europe 2003-2004. *Euro Surveill*. 2005; 10(12): 256-259.
48. Saadi H, Reteno DG, Colson P, Aherfi S, Minodier P, Pagnier I, Raoult D, La Scola B. Shan virus: a new mimivirus isolated from the stool of a Tunisian patient with pneumonia. *Intervirology*. 2013; 56(6): 424-429.
49. Saadi H, Pagnier I, Colson P, Cherif JK, Beji M, Boughalmi M, Azza S, Armstrong N, Robert C, Fournous G, La Scola B, Raoult D. First isolation of Mimivirus in a patient with pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2013; 57(4): e127-134.
50. Sullivan PF, Allander T, Lysholm F, Goh S, Persson B, Jacks A, Evengau B, Pedersen NL, Andersson B. An unbiased metagenomic search for infectious agents using monozygotic twins discordant for chronic fatigue. *BMC Microbiol*. 2011; 11: 2.
51. Van Etten JL, Meints RH, Kuczmarski D, Burbank DE, Lee K. Viruses of symbiotic Chlorella-like algae isolated from Paramecium bursaria and Hydra viridis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1982; 79(12): 3867-3871.
52. Vanspauwen MJ, Franssen FM, Raoult D, Wouters EF, Bruggeman CA, Linssen CF. Infections with mimivirus in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med*. 2012; 106(12): 1690-1694.
53. Vanspauwen MJ, Schnabel RM, Bruggeman CA, Drent M, van Mook WN, Bergmans DC, Linssen CF. Mimivirus is not a frequent cause of ventilator-associated pneumonia in critically ill patients. *J Med Virol*. 2013; 85(10): 1836-1841.
54. Vincent A, La Scola B, Forel JM, Pauly V, Raoult D, Papazian L. Clinical significance of a positive serology for mimivirus in patients presenting a suspicion of ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med*. 2009; 37(1): 111-118.
55. Vincent A, La Scola B, Papazian L. Advances in Mimivirus pathogenicity. *Intervirology*. 2010; 53(5): 304-309.
56. Yozwiak NL, Skewes-Cox P, Stenglein MD, Balmaseda A, Harris E, DeRisi JL. Virus identification in unknown tropical febrile illness cases using deep sequencing. *PLoS Negl Trop Dis*. 2012; 6(2): e1485.
57. Yutin N, Wolf YI, Raoult D, Koonin EV. Eukaryotic large nucleo-cytoplasmic DNA viruses: clusters of orthologous genes and reconstruction of viral genome evolution. *Virol J*. 2009; 6: 223.
58. Wylie KM, Mihindukulasuriya KA, Sodergren E, Weinstock GM, Storch GA. Sequence analysis of the human virome in febrile and afebrile children. *PLoS One*. 2012; 7(6): e27735.



Статья поступила в редакцию 16.07.2015 г.

Никулин Д.А., Никулина С.Ю., Шулман В.А., Чернова А.А., Третьякова С.С., Платунова И.М.
Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого,
Красноярская межрайонная клиническая больница № 20 им. И.С. Берзона,
г. Красноярск

НОВЫЙ КАНДИДАТНЫЙ ГЕН rs1333049 В РАЗВИТИИ ОСТРОГО НАРУШЕНИЯ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

Предмет исследования (наблюдения). Обследованы 152 пациента (92 мужчины, 60 женщин) с острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК), из них 124 пациента с ишемическим инсультом и 28 человек с геморрагическим инсультом, и 475 здоровых лиц (320 мужчин, 155 женщин), составивших контрольную группу.

Цель исследования – оценить роль rs1333049 (хромосома 9p 21.3) в развитии инсульта у больных с сердечно-сосудистой патологией.

Методы исследования. Всем пациентам проведено стандартное неврологическое клинко-инструментальное обследование. Молекулярно-генетическое исследование проводилось фенол-хлороформным методом. Геномную ДНК выделяли из 5-10 мл периферической крови по стандартной методике с использованием протеиназы К с последующей экстракцией фенол-хлороформом. Статистическая обработка материала проводилась с использованием программы «Statistica 7.0» и «SPSS 13». Различия в распределении частот аллелей и генотипов изучаемых генов между группами оценивали посредством критерия χ^2 . При условии, когда объем выборки не превышал 5 случаев, применяли критерий Фишера.

Основные результаты. Полученные результаты показали статистически значимое преобладание редкого генотипа CC полиморфизма rs1333049 хромосомы 9p21.3 среди пациентов с ОНМК по ишемическому типу по сравнению с контрольной группой.

Область их применения. Профилактическая медицина.

Выводы. Редкий генотип CC полиморфизма rs1333049 хромосомы 9p21.3 является генетическим предиктором ОНМК по ишемическому типу.

Ключевые слова: хромосома 9p21.3; ишемический инсульт; геморрагический инсульт.

Nikulin D.A., Nikulina S.Ju., Shul'man V.A., Chernova A.A., Tret'jakova S.S., Platunova I.M.

Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky,
Krasnoyarsk Inter-Regional Clinical Hospital N 20 named after I.S. Berzona, Krasnoyarsk

THE NEW CANDIDAT GENE IN THE DEVELOPMENT OF STROKE

Objective. The study involved 152 patients (92 men, 60 women); including 124 patients with ischemic stroke and 28 people with hemorrhagic stroke, and 475 healthy individuals (320 men, 155 women) formed the control group.

Methods. All patients underwent standard neurological clinical and instrumental examination and molecular genetic testing. The statistical analysis consisted of a standard algorithm of statistical procedures.

Results. The results showed a statistically significant predominance of rare CC genotype polymorphism rs1333049 chromosome 9p21.3 among patients of stroke in ischemic type in comparison with the control group.

Conclusions. Rare CC genotype polymorphism rs1333049 chromosome 9p21.3 is a genetic predictor of ischemic stroke.

Key words: chromosome 9p21.3; ischemic stroke; hemorrhagic stroke.

Ишемический инсульт обычно бывает обусловлен локальными и системными факторами. Это в первую очередь атеросклеротическое поражение магистральных сосудов головного мозга. Такое поражение нередко возникает на фоне артериальной гипертензии, сахарного диабета, остеопороза шейного отдела позвоночника. Выделяют и так называемые некорректируемые (наследственная обусловленность, пол, возраст) факторы риска развития инсультов [1-9]. Однако в последние годы все большую актуальность приобретает исследование генетических факторов риска развития инсульта [10-12].

Корреспонденцию адресовать:

НИКУЛИНА Светлана Юрьевна,
660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1,
ГБОУ ВПО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого
Минздрава России.
Тел.: 8 (3912) 20-04-95; +7-908-212-53-79.
E-mail: nicoulina@mail.ru

Церебральный инсульт — это мультифакторное полигенное заболевание, предрасположенность к которому определяется аллельными вариантами генов, детерминирующими риск развития болезни при взаимодействии с определенными внешними факторами [13]. В последние годы пристальное внимание исследователей обращено на ассоциацию острого нарушения мозгового кровообращения с однонуклеотидным полиморфизмом rs1333049 хромосомы 9p21.3.

Heckman M.G. et al. [14] выявили ассоциацию полиморфизма данного гена с развитием ишемического инсульта. Было обследовано 879 пациентов с ишемическим инсультом и 825 человек контрольной группы. Данное исследование показало высокую ассоциативную связь SNP, расположенных на 9-й хромосоме с развитием ишемического инсульта.

Olsson S. et al. [15] изучали ассоциативную связь rs 7857345 с развитием ишемического инсульта в популяции жителей Швеции. Было обследовано 844 пациента с ишемическим инсультом в возрасте до 70 лет

и 668 здоровых людей. Была показана достоверная связь данного полиморфизма 9-й хромосомы с развитием ишемического инсульта.

Ген rs1333049 расположен на хромосоме 9p21.3 в так называемой области ANRIL (область некодирующей РНК). Наиболее близко к этой области расположены гены, кодирующие белки-ингибиторы циклин-зависимой киназы. Циклин-зависимые киназы регулируют транскрипцию и процессинг мРНК, участвуют в смене фаз клеточного цикла и регулируют апоптоз. Апоптоз является одним из физиологических механизмов, приводящих к ремоделированию сосудов и образованию атеросклеротической бляшки. Таким образом, атеросклеротические процессы в церебральных артериях, вызванные в том числе опосредованным нарушением регуляции апоптоза, способствуют развитию инсульта.

В известной нам литературе установлены единичные работы, в которых представлены общие генетические варианты 9-й хромосомы, повышающие риск развития ишемического инсульта.

В Российской популяции роль полиморфизма rs1333049 хромосомы 9p21.3 в развитии ишемического инсульта до настоящего времени не исследована, что и послужило поводом для проведения настоящего исследования.

Цель исследования — оценить роль rs1333049 (хромосома 9p21.3) в развитии инсульта у больных с сердечно-сосудистой патологией.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен Этическими комитетами всех участвующих клинических центров. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

В исследовании принимали участие 152 пациента с острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК) и 497 здоровых лиц (группа контроля). Пациенты с ОНМК находились на лечении в неврологическом центре Федерального государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Сибирский клинический центр Федерального медико-би-

ологического агентства» г. Красноярск, где им было проведено стандартное клинико-инструментальное обследование и забор крови для молекулярно-генетического исследования. Все обследуемые пациенты подписывали информированное согласие, утвержденное локальным этическим комитетом КрасГМУ.

Основная группа была разделена на 2 подгруппы в зависимости от механизма ОНМК: 1 подгруппа — больные с ишемическим инсультом, 2 подгруппа — больные с геморрагическим инсультом. В первой подгруппе было 124 человека (средний возраст — $58,41 \pm 11,39$ лет), из которых было 75 мужчин (средний возраст — $57 \pm 11,51$ лет) и 49 женщин (средний возраст — $60,46 \pm 11,04$). Во второй подгруппе было 28 больных (средний возраст — $54,61 \pm 11,98$ лет), из которых было 17 мужчин (средний возраст — $52,35 \pm 12,17$ лет) и 11 женщин (средний возраст — $58,09 \pm 11,36$ лет).

Клинико-инструментальное обследование основной группы включало оценку неврологических симптомов, исследование соматического статуса, контроль артериального давления (АД), запись электрокардиограммы (ЭКГ), рентгенографию органов грудной клетки, общий и биохимический анализы крови, ультразвуковое дуплексное сканирование (УЗДС) сонных артерий, компьютерную томографию (КТ) головного мозга. Молекулярно-генетические исследования проводились на базе лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний ФГБУ «НИИ терапии и профилактической медицины» СО РАМН (г. Новосибирск).

Группа сравнения представлена популяционной выборкой здоровых лиц, жителей г. Новосибирска, обследованных в рамках программы ВОЗ «MONICA». В контрольной группе было 497 человек (средний возраст — $57,45 \pm 7,19$ лет), из которых 334 мужчины (средний возраст — $57,0 \pm 6,99$ лет) и 163 женщины (средний возраст — $58,39 \pm 7,54$ лет). Обследование группы сравнения включало: измерение артериального давления, антропометрия (рост, вес), социально-демографические характеристики, опрос о курении, потреблении алкоголя (частота и типичная доза), уровне физической активности, оценка липидного профиля [общий холестерин (ОХС), триглицериды (ТГ), холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛВП)], опрос на выявление стенокардии напряжения (Rose), ЭКГ покоя в 12-ти отведениях с оценкой по Миннесотскому коду.

Сведения об авторах:

НИКУЛИН Дмитрий Александрович, ассистент, кафедра нервных болезней с курсом медицинской реабилитации ПО, ГБОУ ВПО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, г. Красноярск, Россия.

НИКУЛИНА Светлана Юрьевна, доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой внутренних болезней № 1, ГБОУ ВПО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, г. Красноярск, Россия. E-mail: nicoulina@mail.ru

ШУЛЬМАН Владимир Абрамович, доктор мед. наук, профессор, кафедра внутренних болезней № 1, ГБОУ ВПО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, г. Красноярск, Россия.

ЧЕРНОВА Анна Александровна, доктор мед. наук, доцент, кафедра внутренних болезней № 1, ГБОУ ВПО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, г. Красноярск, Россия.

ТРЕТЬЯКОВА Светлана Сергеевна, клинический ординатор, кафедра внутренних болезней № 1, ГБОУ ВПО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, г. Красноярск, Россия.

ПЛАТУНОВА Ирина Михайловна, врач-невролог, КГБУЗ «КМКБ № 20 им. И.С. Берзона», г. Красноярск, Россия.

Молекулярно-генетическое исследование. Геномную ДНК выделяли из 5-10 мл периферической крови по стандартной методике с использованием протеиназы К с последующей экстракцией фенол-хлороформом. К образцу крови (10 мл) добавляли 5-6 объемов буфера А (10 мМ трис-НСl, рН = 7,5; 10 мМ NaCl; 3 мМ MgCl₂), растирали сгустки в гомогенизаторе. Осадки, полученные центрифугированием при 2500 g, промывали дважды буфером А и ресуспендировали в 0,5 мл буфера В (10 мМ ЭДТА; 100 мМ NaCl; 50 мМ трис-НСl, рН = 8,5). После добавления SDS до 0,5 % и протеиназы К до 200 мкг/мл смесь инкубировали в течение ночи при 37 градусах. Депротенинизацию проводили последовательно водонасыщенным фенолом, смесью фенол-хлороформа (1 : 1) и, наконец, хлороформом. Потом добавляли изопропиловый спирт, аккуратно перемешивали до образования клубочка, затем охлаждали в морозильнике (-20°C) в течение 1 часа. Осадок, полученный центрифугированием на микроцентрифуге «Eppendorf» в течение 10 минут, промывали 70 % этанолом (2 раза), высушивали и растворяли в воде до концентрации ДНК 0,5 мкг/мкл.

Методы статистического анализа данных. При статистической обработке материала использовали стандартный алгоритм статистических процедур, при этом методы статистической обработки применялись в зависимости от характера учетных признаков и числа групп сравнения. Для определения характера распределения количественных показателей использовали критерий Шапиро-Уилка. При отсутствии нормального распределения описательная статистика представлена в виде медианы и перцентилей. Для определения значимости различий при множественном сравнении применяли критерий Крускала-Уоллиса, для попарного сравнения — критерий Манна-Уитни. При нормальном распределении показателей использована описательная статистика, представленная в виде среднего значения и стандартной ошибки среднего. Достоверность различий нормально распределенных показателей в сравниваемых группах определялась с использованием критерия Стьюдента (t-критерия). Различия в распределении частот аллелей и генотипов изучаемых генов между группами оценивали посредством критерия χ^2 . При условии, когда объем выборки не превышал 5 случаев, применяли критерий Фишера. Статистическая обработка мате-

риала проводилась с использованием программ «Statisticafor 7.0» и «SPSS 13».

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты анализа СГ полиморфизма полиморфного аллельного варианта rs1333049 хромосомы 9p21.3 среди больных ишемическим инсультом и в группе сравнения представлены в таблице.

Как видно из представленной таблицы, частота гомозиготного генотипа GG по распространенному аллелю у больных с ишемическим инсультом составила 23,1 %, гетерозиготного генотипа CG — 47,1 % и гомозиготного генотипа CC по редкому аллелю — 29,8 %. В контрольной группе 26,5 % являлись носителями гомозиготного генотипа GG по распространенному аллелю, 54,8 % — носителями гетерозиготного генотипа CG и 18,7 % — носителями гомозиготного генотипа CC по редкому аллелю. Таким образом, ус-

Таблица
Распределение частот генотипов и аллелей
полиморфизма rs 1333049 среди больных
с ишемическим инсультом и лиц группы сравнения
Table
The distribution of the genotypes and alleles
of rs1333049 polymorphism among patients
with ischemic stroke and the comparison group

Генотипы:	Ишемический инсульт (n = 121)		Группа сравнения (контроль) (n = 497)		p
	n	% ± m	n	% ± m	
GG	28	23,1 ± 3,8	131	26,4 ± 2,0	0,542
CG	57	47,1 ± 4,5	273	54,9 ± 2,2	0,148
CC	36	29,8 ± 4,2	93	18,7 ± 1,7	0,011*
Аллели:					
Аллель G	113	46,7 ± 3,2	535	53,8 ± 1,6	0,046
Аллель C	129	53,3 ± 3,2	459	46,2 ± 1,6	0,046
ОШ; 95% ДИ ОШ		1,331; 1,004-1,736			
Генотип GG	28	23,1 ± 3,8	131	26,4 ± 2,0	0,542
Генотипы CG + CC	93	76,9 ± 3,8	366	73,6 ± 2,0	0,542
ОШ; 95% ДИ ОШ		0,841; 0,527-1,342			

Примечание: p - уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля.
Note: p - significance level when comparing the distribution of genotypes with the indicators of the control group.

Information about authors:

NIKULIN Dmitri Aleksandrovich, assistant, department of nervous diseases with the course of medical rehabilitation, Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia.

NIKULINA SvetlanaYurievna, doctor of medical sciences, professor, head of department of internal diseases N 1, Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia.

SHULMAN Vladimir Abramovich, doctor of medical sciences, professor, department of internal diseases N 1, Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia.

CHERNOVA Anna Aleksandrovna, doctor of medical sciences, docent, department of internal diseases N 1, Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia.

TRETYAKOVA Svetlana Sergeevna, clinical intern, department of internal diseases N 1, Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia.

PLATUNOVA Irina Mikhailovna, doctor-neurologist, Krasnoyarsk Inter-Regional Clinical Hospital N 20 named after I.S. Berzon, Krasnoyarsk, Russia.

тановлено статистически значимое преобладание носителей гомозиготного генотипа CC по редкому аллелю среди больных с ишемическим инсультом (29,8 %) по сравнению с группой контроля (18,7 %; $p = 0,011$), а также аллеля C в группе больных (53,3 %) в сравнении с контролем (46,1%; $p = 0,046$).

Среди женщин, перенесших ишемический инсульт, частота носителей гомозиготного генотипа CC по редкому аллелю (29,2 %) была выше по сравнению с группой контроля (16,6 %), но результаты были статистически незначимы ($p = 0,083$). Частота гетерозиготных носителей CG полиморфизма rs1333049 среди женщин с ишемическим инсультом (56,3 %) была несколько ниже, чем в группе сравнения (59,5 %), та же тенденция и у носителей распространенного аллеля GG в группе сравнения (23,9 %) по отношению к группе женщин с ишемическим инсультом (14,6 %), результаты статистически незначимы. Установлено преобладание аллеля C среди женщин с ишемическим инсультом (57,3 %) по отношению к группе сравнения (46,3 %), статистически незначимое ($p = 0,076$).

Частота гомозиготного генотипа GG по распространенному аллелю у мужчин с ишемическим инсультом составила 28,8 %, гетерозиготного генотипа CG — 41,1 % и гомозиготного генотипа CC по редкому аллелю — 30,1 %. В группе сравнения 27,5 % являлись носителями генотипа GG, 52,7 % — генотипа CG, 19,8 % — генотипа CC. Не установлено статистически значимого преобладания ни одного из генотипов среди мужчин с ишемическим инсультом по отношению к группе сравнения.

При анализе распределения генотипов полиморфизма rs1333049 среди больных с геморрагическим инсультом и лиц группы сравнения были получены следующие результаты. 38,5 % больных с геморрагическим инсультом были носителями гомозиготного генотипа по распространенному аллелю GG, 42,3 % — носителями гетерозиготного генотипа CG, 42,3 % — носителями гомозиготного генотипа по редкому аллелю CC. В группе сравнения генотип GG был выявлен у 26,4 %, генотип CG — у 54,9 %, генотип CC — у 18,7 % здоровых лиц. Различия статистически не значимы. Суммарное значение частот гетерозиготного генотипа CG и гомозиготного генотипа CC по редкому аллелю (носители других генотипов) встречалось у больных с геморрагическим инсультом в 61,5 % случаев, в группе сравнения — в 73,6 % (ОИШ = 0,573; 95% ДИ 0,253–1,294), различия статистически не значимы.

При сопоставлении генотипов женщин с геморрагическим инсультом и лиц группы сравнения результаты были также статистически не значимы. 36,4 % женщин с геморрагическим инсультом являлись носителями генотипа GG, 45,5 % — носителями генотипа CG, 18,2 % — носителями генотипа CC. В группе сравнения у 23,9 % женщин был выявлен генотип GG, у 59,5 % — генотип CG, у 16,6 % — генотип CC. Частота носителей аллеля G среди женщин с геморрагическим инсультом составила 59,1 %, у лиц группы сравнения — 53,7 %. Частоты носителей аллеля C распределились следующим образом: женщины с

геморрагическим инсультом — 40,9 %, в группе сравнения — 46,3 %. Не выявлено статистически значимых отличий ни по одному генотипу между женщинами с геморрагическим инсультом и группой сравнения.

В группе мужчин с геморрагическим инсультом установлено некоторое преобладание носителей гомозиготного генотипа CC по редкому аллелю (20,0 %) по отношению к группе сравнения (19,8 %), а также тенденция к уменьшению количества носителей гомозиготного генотипа GG по распространенному аллелю в группе больных (40,0 %) в сравнении с контролем (27,5 %), различия статистически не значимы.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты проведенного исследования позволили установить роль полиморфизма rs1333049 хромосомы 9p21.3 в патогенезе острого нарушения мозгового кровообращения у лиц сибирской популяции. Установлено статистически значимое преобладание носителей гомозиготного генотипа CC по редкому аллелю и аллеля C среди больных с ишемическим инсультом по отношению к группе сравнения. Полученные данные свидетельствуют о том, что указанный генотип является генетическим фактором риска развития ОНМК по ишемическому типу. Поскольку rs1333049 расположен на хромосоме 9p21.3, в так называемой области ANRIL (область некодирующей РНК), к которой наиболее близко расположены гены, кодирующие белки-ингибиторы циклин-зависимой киназы, определяющие и регулирующие транскрипцию и процессинг мРНК, участвующие в смене фаз клеточного цикла и регуляции апоптоза, то, при наличии выше указанного генотипа rs1333049 хромосомы 9p21.3, вероятнее всего, активируется апоптоз, приводящий к ремоделированию сосудов и образованию атеросклеротической бляшки. Таким образом, атеросклеротические процессы в церебральных артериях, вызванные, в том числе, опосредованным нарушением регуляции апоптоза, способствуют развитию инсульта.

Отсутствие статистически значимых различий при анализе полиморфных аллельных вариантов rs1333049 хромосомы 9p21.3 у пациентов с геморрагическим инсультом может быть обусловлено небольшим числом наблюдений. Полученные результаты могут быть положены в основу создания генетического кластера острого нарушения мозгового кровообращения, создающего предпосылки для разработки комплекса профилактических мероприятий для конкретного индивидуума, что составляет основу предсказательной медицины.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Однонуклеотидный полиморфизм rs1333049 хромосомы 9p21.3 может использоваться в качестве генетического маркера острого нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу. Наличие у пациента гомозиготного генотипа CC по редкому ал-

лелю статистически значимо повышает риск развития ишемического инсульта.

На наш взгляд, пациентов с генетическими факторами риска ишемического инсульта (гомозиготный генотип CC по редкому аллелю гена rs1333049 хромосомы 9p21.3) необходимо организовать в группу диспансерного наблюдения и профилактики ишемичес-

кого инсульта, учитывая Приказ Минздрава России от 01 апреля 2015 г. № 36 АН «Об утверждении порядка проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения». Эти данные могут использоваться в общетерапевтической практике центров здоровья, консультативных и профилактических кабинетах амбулаторно-поликлинического звена здравоохранения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Geht AB, Gusev EI, Sudomoina MA, Favorova OO, Kobylina OV, NikolaevaTJa et al. The contribution of genetic factors in the development of hypertension with different types of stroke in Yakuts. *Cardiol. Vest.* 2007; 1(14): 22-26. Russian (Гехт А.Б., Гусев Е.И., Судомоина М.А., Фаворова О.О., Кобылина О.В., Николаева Т.Я. Вклад генетических факторов в развитие артериальной гипертонии при разных типах инсульта у якутов //Кардиол. вестн. 2007. Т. 2, № 1(14). С. 22-26).
2. Geht AB, Gusev EI, Sudomoina MA, Favorova OO, Kobylina OV, NikolaevaTJa et al. Genetic heterogeneity of hypertension prior to the development of ischemic and hemorrhagic strokes. *Molec. Medicine.* 2008; 2: 55-59. Russian (Гехт А.Б., Гусев Е.И., Судомоина М.А., Фаворова О.О., Кобылина О.В., Николаева Т.Я. и др. Генетическая гетерогенность артериальной гипертонии, предшествующей развитию ишемического и геморрагического инсультов //Молекуляр. медицина. 2008. № 2. С. 55-59).
3. Kovaleva EV, Doronin BM, Morozov VV, Serjapina JuV. Genetic predictors of ischemic stroke: current views. *Fundamentalresearch.* 2013; 9: 661-664. Russian (Ковалева Е.В., Доронин Б.М., Морозов В.В., Серяпина Ю.В. Генетические предикторы ишемического инсульта: современные представления //Фундам. исслед. 2013. № 9(4). С. 661-664).
4. Shul'man VA, Aksjutina NV, Nikulina SJu, Nazarov BV, Dudkina KV, Maksimov VN et al. Genetic predictors of cardioembolism stroke in patients with atrial fibrillation. *Russ. Card. Journal.* 2014; 10 (114): 29-33. Russian (Шульман В.А., Аксютин Н.В., Никулина С.Ю., Назаров Б.В., Дудкина К.В., Максимов В.Н. и др. Генетические предикторы кардиоэмболического инсульта у больных с фибрилляцией предсердий //Рос. кардиол. журн. 2014. № 10. С. 29-33).
5. Nikolaeva TJa, Parfenov MG, Alekseenkov AD, Favorov AV, Geht AB, Gusev EI. et al. Genetic risk factors of arterial hypertension (analysis of patients Yakut ethnic group who have had an ischemic stroke). *RAS report.* 2006; 6: 832-834. Russian (Николаева Т.Я., Парфенов М.Г., Алексеевков А.Д., Фаворов А.В., Гехт А.Б., Гусев Е.И. и др. Генетические факторы риска артериальной гипертонии (анализ пациентов якутской этнической группы, перенесших ишемический инсульт) //Докл. РАН. 2006. Т. 410, № 6. С. 832-834).
6. Serdechnaja EV, Istomina TA, Kul'minskaja LA, TatarskijBA, Kazakevich EV, Kapustin SI et al. Additional markers of thromboembolic stroke risk in patients with atrial fibrillation. *Translational medicine.*2010; 5: 25. Russian (Сердечная Е.В., Истомина Т.А., Кульминская Л.А., Татарский Б.А., Казакевич Е.В., Капустин С.И. и др. Дополнительные маркеры риска тромбоземболического инсульта у больных фибрилляцией предсердий //Трансляц. медицина. 2010. № 5. С. 25).
7. Svetovskaja GA, Chikova ED, Koh NV, Morozov VV, Kovaleva EV, Lifshchik GI. The value of the molecular genetic diagnostic methods for the prevention of ischemic stroke.*Fundamentalresearch.*2014; 7(5): 1039-1043. Russian (Цветовская Г.А., Чикова Е.Д., Кох Н.В., Морозов В.В., Ковалева Е.В. Значение молекулярно-генетических методов диагностики в профилактике ишемических инсультов //Фундам. исслед. 2014. № 7-5. С. 1039-1043).
8. Kuznecova TJu. Features of ischemic stroke among representatives of one ethnic group living in the territory of the Republic of Mordovia. *Med. Alm.* 2014; 3(33): 42-45. Russian (Кузнецова Т.Ю. Особенности ишемического инсульта у представителей одной из этнических групп, проживающих на территории Республики Мордовия //Мед. альм. 2014. № 3(33). С. 42-45).
9. Strambovskaja NN. Prognostic role of the polymorphic variants of candidate genes in patients with ischemic stroke in Transbaikalia. *Fundamental research.* 2015; 1(1): 140-144. Russian (Страмбовская Н.Н. Прогностическая роль полиморфных вариантов генов-кандидатов у больных ишемическим инсультом в Забайкалье //Фундам. исслед. 2015. № 1-1. С. 140-144).
10. Fornage M. Genetics of stroke *Curr. Atheroscler. Rep.* 2009; 3(11): 167-174.
11. Bersano A, Ballabio E, Bresolin N, Candelise L. Genetic polymorphisms for the study of multifactorial stroke. *Hum. Mutat.* 2008; 6(29): 776-795.
12. Fedorowski A, Franceschini N, Brody J, Liu Ch, Verwoert GC, Boerwinkle E et al. Orthostatic hypotension and novel blood pressure-associated gene variants: Genetics of Postural Hemodynamics (GPH) Consortium. *Eur. Heart J.* 2012; 18(33): 2331-2341.
13. Bioinformatics in the post-genomic era: physiology and medicine. Torshin IYu. N. Y. (USA): Nova Biomedical Book, 2007. p. 35-67.
14. Heckman MG, Soto-Ortolaza AI, Diehl NN, Rayaprolu S, Brott TG, Wszolek ZK et al. Genetic variants associated with myocardial infarction in the PSMA6 gene and Chr9p21 are also associated with ischaemic stroke. *Eur. J. Neurol.* 2013; 2(20): 300-308.
15. Olsson S, Jood K, Blomstrand C, Jern Ch. Genetic variation on chromosome 9p21 shows association with the ischaemic stroke subtype large-vessel disease in Swedish sample aged ≤ 70 . *Eur. J. Neurol.* 2011; 2(18): 365-367.



Статья поступила в редакцию 29.06.2015 г.

Гордеева Л.А., Мун С.А., Воронина Е.Н., Магатина А.Д., Титов В.А.,
Рагожина С.Е., Вафин И.А., Филипенко М.Л., Глушков А.Н.

Институт экологии человека СО РАН,
Кемеровская областная клиническая больница,
Кемеровский областной клинический онкологический диспансер,
Кемеровский областной центр крови,
г. Кемерово,
Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН,
г. Новосибирск

ИССЛЕДОВАНИЕ АССОЦИАЦИЙ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ ФЕРМЕНТОВ ДЕТОКСИКАЦИИ КСЕНОБИОТИКОВ И ФАКТОРОВ СРЕДЫ С РИСКОМ ПЛОСКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО У МУЖЧИН

Предмет исследования. Исследовали образцы ДНК 223 больных плоскоклеточным раком легкого (ПРЛ) и 175 условно здоровых мужчин в возрасте старше 40 лет, живущих в Кузбассе и принадлежащих к русской этнической группе.

Цель исследования – изучение ассоциаций полиморфизма генов CYP1A1 (3801T>C rs4646903), CYP1A2 (-163C>A, rs762551), GSTM1(del), GSTT1(del) и GSTP1 (c.313 A>G, rs1695) и факторов среды с ПРЛ у мужчин.

Методы исследования. Генотипы «0/0» генов GSTM1 и GSTT1 выявляли с помощью мультиплексной Real-time ПЦР, а полиморфизм генов CYP1A1-2 и GSTP1 определяли в TaqMan Real-time ПЦР.

Результаты. Распределение частот генотипов гена CYP1A2 у курящих больных ПРЛ и у здоровых мужчин, живущих на загрязненной территории, имело статистически значимые отличия между ними ($\chi^2 = 10,5$; $d(f) = 2$; $P = 0,005$). Гомозиготный генотип CC («медленный» метаболизм, 6,8 % в группе ПРЛ против 19,1 % в контроле) ассоциирован с протективным эффектом по отношению к ПРЛ в отличие от носителей генотипов AA+AC («быстрый» метаболизм) гена CYP1A2 ($OR_{gl} = 0,3$; 95% CI: 0,14-0,64). Ассоциации полиморфизма генов GST (локусов M1, T1 и P1) с ПРЛ у курящих, живущих в разных условиях среды, отсутствовали.

Выводы. Носители аллелей «быстрого» метаболизма генов CYP1A, подвергаемые высокой канцерогенной нагрузке (курение + техногенное загрязнение атмосферы) могут быть более восприимчивы к развитию ПРЛ, чем носители аллелей «медленного» метаболизма этих генов.

Ключевые слова: плоскоклеточный рак легкого; гены детоксикации ксенобиотиков; курение; техногенное загрязнение атмосферы.

Gordeeva L.A., Mun S.A., Voronina E.N., Magatina A.D., Titov V.A.,
Ragozhina S.E., Vafin I.A., Filipenko M.L., Glushkov A.N.

Institute of Human Ecology,
Kemerovo Regional Clinical Hospital,
Kemerovo Regional Clinical Oncological Hospital,
Kemerovo Regional Blood Centre, Kemerovo,
Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Novosibirsk

RESEARCH OF ASSOCIATIONS OF GENES POLYMORPHISMS OF XENOBIOTIC-DETOXIFYING ENZYMES AND ENVIRONMENTAL FACTORS WITH RISK SQUAMOUS LUNG CANCER IN MALE

Subject of research. We studied DNA samples from 223 patients with squamous cell lung cancer (SLC), and from 175 healthy males. All the men were older than 40 years and were out of the Kuzbass region and belonged to Russian ethnic group.

The aim of the study was to investigate the associations of genes polymorphisms CYP1A1 (3801T>C, rs4646903), CYP1A2 (-163C>A, rs762551), GSTM1 (del), GSTT1 (del) and GSTP1 (c.313 A>G, rs1695) and environmental factors with SLC in males.

Methods. Null genotypes («0/0») of GSTM1 and GSTT1 were identified through multiplex real-time PCR, and CYP1 and GSTP1 genes polymorphisms was determined through TaqMan-real-time PCR.

Results. The frequencies of CYP1A2 genotypes were statistically significantly different in smoking SLC patients and healthy males, living in the contaminated area ($\chi^2 = 10,5$; $d(f) = 2$; $P = 0,005$). Homozygous genotype CC («slow» metabolism, 6,8 % in SLC patients vs 19,1 % in control) was associated with a protective effect to the SLC compared with the carriers of genotypes AA+AC («fast» metabolism) CYP1A2 ($OR_{gl} = 0,3$; 95% CI: 0,14-0,64). No association of GST loci M1, T1 and P1 genetic polymorphisms with SCL in smokers who live in different environments.

Conclusion. Carriers of «fast» metabolism alleles CYP1A genes may be more susceptible to the development of SCL than carriers of «slow» metabolism alleles of these genes at high carcinogenic load (smoking + high anthropogenic air pollution).

Key words: squamous lung cancer; genes of xenobiotics detoxication; smoking; anthropogenic air pollution.

Рак легкого (РЛ) — самое распространенное онкозаболевание у мужчин в мире, ежегодно он регистрируется от 5,3 до 99,7 новых случаев на 100000 человек в год. В этиологии рака легкого ведущее значение имеет курение (80-90 % случаев),

а также особую роль играют химические соединения (канцерогены) и неблагоприятные экологические условия [1].

Молекулярно-эпидемиологические исследования показывают, что не все курильщики болеют РЛ, а

индивидуальная предрасположенность к РЛ может быть связана с генами ферментов, участвующих в детоксикации канцерогенов [2, 3].

Среди генов, полиморфизм которых может влиять на риск развития РЛ, особое внимание уделяется генам ферментов цитохрома Р450 (СУР), в особенности семейства СУР1, и генам ферментов глутатион-S-трансфераз (GST). Полиморфизм этих генов имеет выраженные функциональные проявления, частоты некоторых полиморфных вариантов достигают у лиц европейского происхождения 50 %, поэтому они могут иметь большое эпидемиологическое значение. Однако, как показывают онко-эпидемиологические исследования, доля генетического риска значительно варьирует в подгруппах людей, на которые распадается популяция с учетом таких факторов, как возраст, пол, вредные привычки, окружающая среда, питание и т.д. [4].

В связи с этим **целью настоящего исследования** было изучение ассоциаций полиморфизма генов СУР1А1 (3801Т>С rs4646903), СУР1А2 (-163С>А, rs762551), GSTM1(del), GSTT1(del) и GSTP1 (с.313 А>G, rs1695) и факторов среды с плоскоклеточным раком легкого (ПРЛ) у мужчин.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выборка. Исследованы образцы ДНК 398 курящих мужчин в возрасте старше 40 лет, проживающих в Кузбассе и принадлежащих к русской этнической группе.

В исследуемую группу (больные ПРЛ) были включены образцы ДНК 223 мужчин с диагнозом плоскоклеточный РЛ, поступивших на лечение в Кемеровский областной клинический онкологический диспансер за период с 2010-2013 гг. Диагноз первичный плоскоклеточный РЛ в каждом случае был подтвержден морфологически, рентгенологически и эндоскопически. Средний возраст мужчин в группе составил $57,13 \pm 4,40$ (SD) лет. Средний стаж курения мужчин был $37,07 \pm 8,37$ лет.

В группу сравнения (контроль) были включены образцы ДНК 175 условно здоровых мужчин, большая часть которых 113 (64,6 %) была донорами Областного центра крови г. Кемерово, 62 мужчины (35,4 %) — жители Крапивинского района, не задействованные ранее и на момент обследования во вредном производстве. Средний возраст мужчин в этой группе составил $52,45 \pm 7,73$ (SD) лет. Средний стаж курения в группе был $25,75 \pm 11,16$ лет.

Работу проводили с соблюдением принципов добровольности и конфиденциальности в соответствии с требованиями федерального закона № 152-ФЗ от

27.07.06 г. «О персональных данных». Все обследуемые лица дали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Экологический мониторинг территории. Оценку экологической обстановки разных территорий Кузбасса проводили по методу, предложенному Е.И. Болотиным и В.А. Лубовой [5]. Этот метод позволяет формально уравнивать значимость показателей выбросов загрязняющих веществ (ЗВ) и канцерогенов (КГ) в атмосферу на разных территориях, сделать их сопоставимыми по единой балльной (ранговой) шкале и провести сравнение. Показателями для комплексного деления районов по экологической комфортности были: средние многолетние значения выбросов ЗВ (тыс. т/год) и КГ (т/год) в атмосферу; удельный выброс КГ (%); количество источников выбросов на каждой территории (ед.); удельный выброс ЗВ от стационарных источников на единицу площади (т/год/км²). Данные о количестве выбросов КГ и ЗВ в атмосферу за период с 2004 по 2011 гг. взяты из официальных статистических сборников и ежегодных Государственных докладов «О состоянии и охране окружающей среды Кемеровской области» [6].

Для решения задачи значимости представленных выше показателей использовали метод анализа иерархий [7]. Были рассчитаны векторы приоритетов, которые позволили выделить факторы, наиболее влияющие на экологическую обстановку территорий. По составленной матрице попарных сравнений (табл. 1) вычисляли векторы приоритетов. Рассчитанные собственное значение $\lambda_{\max}$ и индекс согласованности (ИС) позволили найти отношение согласованности (ОС), которое может указывать на правильность суждений. Величину ОС считали приемлемой, если она была менее 10 %.

Генотипирование. Выделение ДНК из лимфоцитов периферической крови проводили с помощью метода фенол-хлороформной экстракции с последующим осаждением этанолом, образцы ДНК хранили при -20°C.

Типирование полиморфных локусов СУР1А1 (rs4646903), СУР1А2 (rs762551), GSTP1 (rs1695) проводили методом Real-time ПЦР с использованием технологии конкурирующих TaqMan-зондов. Реакции амплификации проводили с помощью амплификатора CFX-96. Каждый образец амплифицировался с использованием пары специфических праймеров и двух зондов (табл. 2), несущих «гаситель» на 3'-конце, и флуоресцентных красителей (FAM и R6G) на 5'-конце. Результаты интерпретировали исходя из анализа графиков накопления флуоресценции. Общий объем реакционной смеси составлял 25 мкл, смесь содержала 40-100 нг ДНК; 300 нМ каждого праймера; по 100-200 нМ Taqman-зондов, конъюгированных с FAM или R6G; 200 мкМ-ные dNTP, амплификационный буфер, термостабильную Taq-полимеразу — 0.5 ед. акт./реакц.

Типирование генов GSTM1(del), GSTT1(del) проводили методом Real-time ПЦР с интеркалирующим флуоресцентным красителем SYBR GreenI и анали-

Корреспонденцию адресовать:

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

Таблица 1
Матрица попарных сравнений факторов, определяющих экологическую комфортность территорий Кемеровской области
Table 1

The matrix of pairwise comparisons of the factors determining environmental comfort in Kemerovo region

Факторы	Выбросы ЗВ, тыс. т/год	Удельный выброс ЗВ, т/год/км ²	Выбросы КГ, т/год	Удельный выброс КГ, %	Источники выбросов ЗВ, ед.	Вектор приоритета
Выбросы ЗВ, тыс. т/год	1	2	1/2	1/3	4	0,17
Удельный выброс ЗВ, т/год/км ²	1/2	1	1/4	1/4	1/4	0,06
Выбросы КГ, т/год	2	4	1	1/2	5	0,29
Удельный выброс КГ, %	3	4	2	1	5	0,41
Источники выбросов ЗВ, ед.	1/4	4	1/5	1/5	1	0,08
						$\lambda_{\max} = 5,313$ ИС = 0,078 ОС = 0,07

Таблица 2
Праймеры и зонды для определения нуклеотидной последовательности полиморфизма генов CYP1A1 (rs4646903), CYP1A2 (rs762551) и GSTP1 (rs1695)
Table 2
Primers and probes for determining the nucleotide sequences of CYP1A1 (rs4646903), CYP1A2 (rs762551) and GSTP1 (rs1695) genes polymorphism

Полиморфизм	Праймеры	Последовательность праймеров	Последовательность зондов
CYP1A1 (rs4646903)	прямой	5'-AGTGAGAAGGTGATTATCTTGG-3'	5'-FAM-TGAGACCATGCCCCGCTG-BHQ-3'
	обратный	5'-AGCAGGATAGCCAGGAAGAG-3'	5'-R6G-TGAGACCGTTGCCCGCTG-BHQ-3'
CYP1A2 (rs762551)	прямой	5'-ATTCTGTGATGCTCAAAGGGTG-3'	5'-FAM-CTGTGGGCACAGGACGCA-BHQ-3'
	обратный	5'-AAGGAGGACTAGGCTGAGG-3'	5'-R6G-CTGTGGGCCAGGACGC-BHQ-3'
GSTP1 (rs1695)	прямой	5'-GATGCTCACATAGTTGGTGTAG-3'	5'-FAM-CTGCAAATACATCTCCCTCAT-BHQ-3'
	обратный	5'-GGTGGACATGGTGAATGAC-3'	5'-R6G-CTGCAAATACGTCTCCCTCAT-BHQ-3'

зом кривых плавления. Детальное описание структуры олигонуклеотидных праймеров и методики генотипирования приведено в работе [8]. Отсутствие флуоресцентного сигнала указывало на гомозиготность индивидуума по делеции генов GSTM1 и GSTT1 — «0/0». Гетерозиготы по мутации (генотип «+/0») рассматривались в одной группе с носителями нормальных генов («+»).

Статистическая обработка данных. Соответствие частот генотипов генов CYP1A1 (rs4646903), CYP1A2 (rs762551), GSTP1 (rs1695) равновесию Харди-Вайнберга проверяли по критерию χ^2 . Вычисление проводили с помощью программы DeFinetti на сайте

Института генетики человека (Мюнхен, Германия). Адрес свободного доступа <http://ihg.gsf.de/cgi-bin/hw/hwa1.pl>. В этом случае и при использовании других критериев нулевую гипотезу отвергали при $P \leq 0,05$.

Попарное сравнение частот генотипов изучаемых генов проводили с помощью двустороннего точного теста Фишера и критерия χ^2 . Результаты обсуждали при наличии тенденции отличий между выборками при $0,05 \leq P \leq 0,1$.

Силу ассоциации анализируемых признаков определяли с помощью величины отношения шансов (OR). Для OR рассчитывали доверительный интер-

Сведения об авторах:

ГОРДЕЕВА Людмила Александровна, канд. биол. наук, зав. лабораторией иммуногенетики, ФГБУН ИЭЧ СО РАН, г. Кемерово, Россия. E-mail: ihe@kemtel.ru

МУН Стелла Андреевна, канд. мед. наук, ст. науч. сотрудник, лаборатория иммуногенетики, ФГБУН ИЭЧ СО РАН, г. Кемерово, Россия. E-mail: stellamun@yandex.ru

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

МАГАТИНА Алина Давидовна, биолог, ГАУЗ КОКБ, г. Кемерово, Россия.

ТИТОВ Виктор Александрович, зав. торакальным отделением, ГБУЗ КОКОБ, г. Кемерово, Россия. E-mail: 05-guz-okod@kuzdrav.ru

РАГОЖИНА Светлана Егоровна, зам. главного врача по медицинской части, ГБУЗ КО КОЦК, г. Кемерово, Россия. E-mail: ragozhinas@mail.ru

ВАФИН Илгиз Ахматович, главный врач, ГБУЗ КО КОЦК, г. Кемерово, Россия. E-mail: stpk@kuzdrav.ru

ФИЛИПЕНКО Максим Леонидович, канд. биол. наук, зав. лабораторией фармакогеномики, ИХБФМ СО РАН, г. Новосибирск, Россия. E-mail: max@niboch.nsc.ru

ГЛУШКОВ Андрей Николаевич, доктор мед. наук, директор, ФГБУН ИЭЧ СО РАН, г. Кемерово, Россия. E-mail: ihe@kemtel.ru

вал (CI) при 95% уровне значимости. OR, рассчитанные сопоставлением частот генотипов CYP1A1-2 и GST у курильщиков с ПРЛ и у условно здоровых курильщиков, живущих на территории с низким содержанием КГ веществ, или, наоборот, рассчитанные только для курильщиков с ПРЛ и у условно здоровых курильщиков, живущих на территории с повышенным содержанием КГ веществ, показывают влияние генотипа (ORg) на риск возникновения ПРЛ, но в разных условиях окружающей среды. OR, рассчитанные путем сопоставления частот генотипов CYP1A1-2 и GST у курильщиков с ПРЛ, живущих на территории с повышенным содержанием КГ веществ, и у условно здоровых курильщиков, живущих на территории с низким содержанием КГ веществ, учитывают взаимодействие генетического признака и внешнего фактора (ORg+f). Если влияние этих факторов однонаправленно, то величина ORg+f будет выше, чем ORg для курильщиков, живущих на незагрязненной КГ территории. Если же влияние этих факторов разнонаправленно, то ORg+f будет ниже [9].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Ассоциации генов ферментов детоксикации ксенобиотиков с риском развития плоскоклеточного рака легких у курящих мужчин

Анализ распределения частот аллелей и генотипов генов CYP1A1 (3801T> C rs4646903), CYP1A2 (-163C> A, rs762551) и GSTP1 (c.313 A> G, rs1695; c.341 C> T, rs1138272) в изучаемых группах мужчин показал отсутствие отличий между наблюдаемыми и ожидаемыми частотами при равновесии Харди-Вайнберга (данные не приведены, $P > 0,05$).

В таблице 3 приведены данные о распределении частот генотипов изучаемого полиморфизма генов ферментов детоксикации ксенобиотиков у курильщиков в группе ПРЛ и в контроле. Выяснилось, что частоты генотипов полиморфных вариантов генов CYP1A1, GSTM1, GSTT1 и GSTP1 были равномерно

ятно распределены в обеих изучаемых группах курильщиков и были сопоставимы с данными литературы относительно их распределения у лиц европейского происхождения [10]. Какие-либо статистически значимые отличия между этими изучаемыми группами отсутствовали ($P > 0,05$).

Исключение касалось только полиморфизма гена CYP1A2 (-163C> A, rs762551). Выявлены различия в распределении частот генотипов между группами ПРЛ и контролем ($\chi^2 = 8,8$; $d(f) = 2$; $P = 0,01$). Обнаружено, что генотип CC гена CYP1A2 реже выявлялся у курильщиков с ПРЛ по сравнению с условно здоровыми курильщиками (7,1 % против

Таблица 3
Распределение частот генотипов генов ферментов детоксикации ксенобиотиков у больных плоскоклеточным раком легкого и здоровых курящих мужчин

Table 3
The frequencies of genotypes of xenobiotic-detoxifying enzymes in smokers' squamous lung cancer patients and healthy male

Ген	Генотип	ПРЛ (N, %)	Контроль (N, %)	χ^2 ; d(f); P; OR (CI95%)*
3801T>C CYP1A1 (rs4646903)	TT	206 (92,0)	165 (94,3)	8,8; 2; 0,01
	TC + CC	18 (8,0)	10 (5,7)	
	AA	113 (50,4)	78 (44,6)	
	AC	95 (42,4)	67 (38,3)	
-163C>A CYP1A2 (rs762551)	CC	16 (7,1)	30 (17,1)	8,7; 1; 0,004
	CC vs	16 (7,1)	30 (17,1)	
	AA + AC	208 (92,9)	145 (82,9)	
				0,4 (0,19-0,74)
GSTM1 (del)	"0/0"	84 (37,5)	77 (44,0)	1,5; 1; 0,23
	"+"	140 (62,5)	98 (56,0)	
GSTT1 (del)	"0/0"	52 (23,2)	41 (23,4)	0,01; 1; 1,0
	"+"	172 (76,8)	134 (76,6)	
c.313 A>G GSTP1 (rs1695)	AA	102 (45,5)	88 (50,3)	1,2; 2; 0,55
	AG	94 (42,0)	70 (40,0)	
	GG	28 (12,5)	17 (9,7)	
	GG + AG	122 (54,5)	87 (49,7)	

Примечание: * - значения OR рассчитывали только при наличии статистически значимых отличий между группами.

Note: * - values OR expected only in the presence of a statistically significant difference between groups.

Information about authors:

GORDEEVA Lyudmila Aleksandrovna, candidate of biological sciences, head of laboratory immunogenetics, Institute of Human Ecology, Kemerovo, Russia. E-mail: ihe@kemtrel.ru

MUN Stella Andreevna, candidate of medical sciences, senior research, laboratory immunogenetics, Institute of Human Ecology, Kemerovo, Russia. E-mail: stellamun@yandex.ru

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

MAGATINA Alina Davidovna, biologist, Kemerovo Regional Clinical Hospital, Kemerovo, Russia.

TITOV Victor Aleksandrovich, chief of thoracic department, Kemerovo Regional Clinical Oncological Hospital, Kemerovo, Russia. E-mail: 05-guz-okod@kuzdrav.ru

RAGOZHINA Svetlana Egorovna, assistant of main physician on medicine, Kemerovo Regional Blood Centre, Kemerovo, Russia. E-mail: ragozhinas@mail.ru

VAFIN Ilgiz Ahmatovich, main physician, Kemerovo Regional Blood Centre, Kemerovo, Russia. E-mail: stpk@kuzdrav.ru

FILIPENKO Maxim Leonidovich, candidate of biological sciences, head of laboratory pharmacogenomics, Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Novosibirsk, Russia. E-mail: max@niboch.nsc.ru

GLUSHKOV Andrej Nikolaevich, doctor of medical sciences, professor, director, Institute of Human Ecology, Kemerovo, Russia. E-mail: ihe@kemtrel.ru

Таблица 4

Ранжирование территорий Кемеровской области с учетом техногенного загрязнения атмосферы
Table 4
Ranging in Kemerovo Region considering anthropogenic air pollution

Территории	Выбросы ЗВ, тыс. т/год	Балл	Балл*	Выбросы КГ, т/год	Балл	Балл*	Удельный выброс КГ, %	Балл	Балл*	Удельный выброс ЗВ, т/год/км ²	Балл	Балл*
Ижморский	0,649	1	0,166	0,023	1	0,285	0,0035	1	0,408	0,181	1	0,059
Крапивинский	1,096	1	0,166	0,011	1	0,285	0,001	1	0,408	0,158	1	0,059
Тяжинский	2,321	1	0,166	0,048	1	0,285	0,0021	1	0,408	0,657	1	0,059
Чебулинский	1,273	1	0,166	0,043	1	0,285	0,0034	1	0,408	0,337	1	0,059
Яшкинский	2,507	1	0,166	0,02	1	0,285	0,0008	1	0,408	0,72	1	0,059
Таштагольский	8,193	2	0,332	0,127	1	0,285	0,0016	1	0,408	0,724	1	0,059
Промышленновский	1,41	1	0,166	0,071	1	0,285	0,005	2	0,816	0,458	1	0,059
Л-Кузнецкий	98,68	3	0,498	0,782	2	0,57	0,0008	1	0,408	41,117	4	0,236
Беловский	110,859	3	0,498	0,228	2	0,57	0,0002	1	0,408	34,861	3	0,177
Прокопьевский	109,324	3	0,498	0,709	2	0,57	0,0006	1	0,408	31,236	3	0,177
Гурьевский	8,934	2	0,332	0,633	2	0,57	0,0071	2	0,816	3,738	2	0,118
Топкинский	14,108	2	0,332	0,766	2	0,57	0,0054	2	0,816	5,245	2	0,118
Тисульский	0,156	1	0,166	0,039	1	0,285	0,0251	4	1,632	0,019	1	0,059
Мариинский	6,567	2	0,332	0,655	2	0,57	0,01	3	1,224	1,177	1	0,059
Юргинский	11,781	2	0,332	1,614	2	0,57	0,0137	3	1,224	4,675	2	0,118
Междуреченский	101,311	3	0,498	6,039	3	0,855	0,006	2	0,816	13,974	3	0,177
Яйский	11,617	2	0,332	3,575	2	0,57	0,0308	4	1,632	4,209	2	0,118
Кемеровский	77,835	3	0,498	33,881	3	0,855	0,0435	4	1,632	17,258	3	0,177
Новокузнецкий	727,301	4	0,664	257,587	4	1,14	0,0354	4	1,632	54,725	4	0,236

Примечание: ЗВ - загрязняющие вещества; КГ - канцерогены; Балл* - балл с учетом значимости фактора (вектора приоритета).

Note: POLLUTANT - pollutant, KG - carcinogens; Score* - scores given the importance of factor (priority vector).

17,1 %, соответственно) и ассоциирован с протективным эффектом в отношении ПРЛ у курильщиков. У курильщиков с генотипом СС на 40 % снижен риск развития ПРЛ по сравнению с носителями генотипов АА+АС гена СYP1A2 (OR = 0,4, 95% CI: 0,19-0,74).

Известно, что ПРЛ составляет 40-50 % случаев бронхогенного рака, причем основной экзогенной причиной его возникновения является курение [11]. Исследования на лабораторных животных показали, что компоненты табачного дыма, такие как бенз[а]пирен и гетероциклические амины, индуцировали у крыс исключительно плоскоклеточную форму РЛ [12]. Ферменты СYP1A1-2 являются одними из немногих изоферментов СYP, чья экспрессия тесно связана с гидроксигированием ПАУ, метаболизируют ПАУ в их ДНК связывающие формы [3].

Между тем, в литературе имеется много противоречий относительно вклада аллелей -163A и -163C гена СYP1A2 в риск развития РЛ у человека. Например, ранние исследования показали, что у латиноамериканцев и туницев РЛ ассоциирован с генотипом СС гена СYP1A2 [13, 14], а у восточных европейцев (поляки, чехи, венгры, румыны, словаки и русские) — с генотипом А/С [15]. Позднее было обнаружено, что у курящих датчан РЛ развивался чаще, если они являлись носителями аллеля -163A гена СYP1A2, но при этом носительство аллеля -163C было ассоциировано с риском РЛ вне зависимости от статуса курения [16]. Некоторое расхождение собственных ре-

зультатов с данными литературы можно объяснить разным подходом при формировании выборки больных ПРЛ, а также различиями в распределении частот аллелей и генотипов гена СYP1A2 в популяциях людей. В настоящей работе в изучаемые группы вошли только курящие мужчины. Доля некурящих мужчин среди больных ПРЛ была менее 10 %, поэтому они не были включены в исследование.

В целом, собственные результаты и данные литературы показывают, что у курящих и некурящих людей генетическая восприимчивость к РЛ может быть разной. Кроме того, неоднократно было продемонстрировано, что у носителей аллелей и генотипов «быстрого» метаболизма генов ферментов детоксикации ксенобиотиков I стадии и аллелей, и генотипов «медленного» метаболизма генов ферментов II стадии детоксикации злокачественные опухоли возникают чаще, чем у носителей других комбинаций аллелей и генотипов этих генов [3, 15].

Наше исследование не выявило ассоциаций отдельных генотипов генов СYP1A1 и GST (локусов M1, T1 и P1) с риском ПРЛ, что также согласуется с результатами исследования у больных раком верхних дыхательных путей Московского региона [17]. В то же время, имеются данные о значительно большем риске развития РЛ у людей в зависимости от комбинаций аллелей и генотипов этих генов [3]. Поэтому является очевидным дальнейшее изучение ассоциаций сочетаний аллелей и генотипов генов СYP1A1-2 и GST у курящих мужчин с РЛ.

Таблица 4
(продолжение)
Table 4
(continuation)

Территории	Источники выбросов ЗВ, ед.	Балл	Балл*	Сумма баллов
Ижморский	41	1	0,082	1
Крапивинский	59	1	0,082	1
Тяжинский	88	1	0,082	1
Чебулинский	105	1	0,082	1
Яшкинский	499	2	0,164	1,1
Таштагольский	404	2	0,164	1,2
Промышленновский	220	2	0,164	1,5
Л-Кузнецкий	589	2	0,164	1,9
Беловский	1127	3	0,246	1,9
Прокопьевский	1884	3	0,246	1,9
Гурьевский	342	2	0,164	2
Топкинский	421	2	0,164	2
Тисульский	24	1	0,082	2,2
Мариинский	204	2	0,164	2,3
Юргинский	757	2	0,164	2,4
Междуреченский	1233	3	0,246	2,6
Яйский	446	2	0,164	2,8
Кемеровский	2811	4	0,328	3,5
Новокузнецкий	4839	4	0,328	4

Совместное влияние генетического и средового факторов на риск развития плоскоклеточного рака легких у курящих мужчин

На этом этапе первоначально провели экологический мониторинг загрязненности территорий Кемеровской области по количеству выбросов ЗВ в атмосферу от стационарных источников и по среднегодовому количеству выбросов КГ в атмосферу. Итоговое ранжирование по экологической комфортности территорий Кемеровской области с учетом факторов ЗВ и КГ представлено в таблице 4.

Выявлено, что по количеству выбросов ЗВ в атмосферу от стационарных источников за период с 2004 по 2011 гг. (70,00 и более тыс. т/год) наибольшее количество баллов имели 5 территорий: Новокузнецкий, Кемеровский, Ленинск-Кузнецкий, Междуреченский, Прокопьевский и Беловский районы. Остальные районы вошли в группу экологически благоприятных территорий с выбросами ЗВ в атмосферу до 15,00 тыс. т/год.

По среднегодовому количеству выбросов КГ в атмосферу лидирующее место занял Новокузнецкий район с максимальным показателем 257,59 т/год. Чуть лучше ситуация наблюдалась в Междуреченском и Кемеровском районах (6,0-35,0 т/год). В остальных районах этот показатель был минимальным, в пределах 0,01-4,00 т/год. Расчет удельного веса выбросов КГ в атмосферу к общему количеству выбросов ЗВ показал, что наибольшее количество выбросов КГ в атмосферу (0,01 % и более) наблюдалось в Тисульском, Яйском, Новокузнецком, Кемеровском, Ма-

ринском и Юргинском районах, остальные 13 территорий имели наименьшее количество выбросов КГ — до 0,006 %.

В целом, ранжирование территорий по удельному выбросу ЗВ на единицу площади и количеству имеющихся стационарных источников позволило разделить территории на две группы: территория с повышенным содержанием КГ веществ (1,9-4,0 балла, в дальнейшем — территория I) и территория с низким содержанием КГ веществ (1,0-1,5 балла — территория II) (табл. 4).

Следующим шагом стало изучение совместного влияния генетического и средового (территории I и II) факторов на риск развития ПРЛ у курящих мужчин. Данные представлены в таблице 5.

Обнаружено, что в большинстве случаев генотипы генов CYP1A1 и GST не связаны с риском развития ПРЛ у курильщиков, живущих на территории I. При сопоставлении частот генотипов этих генов у больных ПРЛ и здоровых доноров статистически значимые отличия между ними отсутствовали ($P > 0,05$). Иная ситуация была выявлена в отношении полиморфизма гена CYP1A2 (-163A> C) у больных и здоровых курильщиков с территории I.

Распределение частот генотипов гена CYP1A2 у мужчин с ПРЛ и в контрольной группе, живущих на территории I, имело статистически значимые отличия между ними ($\chi^2 = 10,5$; $d(f) = 2$; $P = 0,005$). Гомозиготный генотип CC («медленный» метаболизм, $OR_{gt} = 0,3$, 95% CI: 0,14-0,64) ассоциирован с протективным эффектом по отношению к ПРЛ в отличие от носителей аллеля -163A (AA+AC, «быстрый» метаболизм) гена CYP1A2.

Анализ распределения частот генотипов изучаемых генов CYP1A1-2 и GST у мужчин с ПРЛ и в контрольной группе, живущих на территории II, показал отсутствие статистически значимых отличий между этими группами. Ассоциации этих генотипов с риском ПРЛ также отсутствовали.

Сравнение частот генотипов генов CYP1A1-2 и GST у курящих мужчин с ПРЛ, живущих на территории I, со здоровыми курящими мужчинами, живущими на территории II, также показало отсутствие статистически значимых отличий между группами. В то же время, необходимо отметить следующее. Генотипы СТ+СС («быстрый» метаболизм) почти в 6 раз чаще выявлялись в группе курильщиков с ПРЛ, живущих на территории с повышенной техногенной нагрузкой, чем у здоровых курильщиков, живущих на территории с низкой техногенной нагрузкой, хотя статистически значимые отличия между ними отсутствовали (8,4 % против 1,5 %, соответственно; $P = 0,08$). По-видимому, отсутствие статистически значимого эффекта может быть связано с небольшим количеством обследуемых лиц в изучаемых выборках. Кроме того, факт низкой частоты встречаемости этих генотипов (1,5 %) у здоровых курильщиков с территории II может быть следствием эффекта «негативной селекции», однако это предположение требует дальнейшего изучения.

Таблица 5
Ассоциации полиморфизма генов ферментов детоксикации ксенобиотиков
и средового фактора с риском развития плоскоклеточного рака легкого у курящих мужчин
Table 5
Association of genes polymorphism of xenobiotic-detoxifying enzymes
and environmental factor with the risk of squamous cell lung cancer in male smokers

Ген	Генотип	Территория I		Территория II		χ^2 ; d(f); P; OR _{gl} (CI95%)	χ^2 ; d(f); P; OR _{gl} (CI95%)	χ^2 ; d(f); P; OR _{g+f} (CI95%)
		ПРЛ (N, %)	Контроль (N, %)	ПРЛ (N, %)	Контроль (N, %)			
3801T>C CYP1A1 (rs4646903)	TT TC + CC	175 (91,6) 16 (8,4)	101 (91,8) 9 (8,2)	30 (93,7) 2 (6,3)	64 (98,5%) 1 (1,5%)	0,02; 1; 1,00; 1,0 (0,43-2,40)	0,4; 1; 0,25 4,2 (0,48-48,92)	2,6; 1; 0,08; 5,8 (0,76-45,02)
-163C>A CYP1A2 (rs762551)	AA	95 (49,7)	48 (43,6)	17 (53,1)	30 (46,1)	10,5; 2; 0,005	0,6; 2; 0,74	3,0; 2; 0,21
	AC	83 (43,5)	41 (37,3)	12 (37,5)	26 (40,0)			
	CC	13 (6,8)	21 (19,1)	3 (9,4)	9 (13,9)	11,4; 1; 0,002; 0,3 (0,14-0,64)	0,09; 1; 0,74; 0,6 (0,16-2,56)	2,2; 1; 0,12; 0,4 (0,18-1,11)
	CC vs	13 (6,8)	21 (19,1)	3 (9,4)	9 (13,9)			
	AA + AC	178 (93,2)	89 (81,9)	29 (90,6)	56 (86,1)			
GSTM1 (del)	"0/0" "+"	68 (35,6) 123 (64,4)	46 (40,0) 64 (60,0)	16 (50,0) 16 (50,0)	31 (47,7) 34 (52,3)	0,9; 1; 0,32 0,7 (0,47-1,24)	0,01; 1; 1,00; 1,09 (0,47-2,55)	2,5; 1; 0,10; 0,6 (0,34-1,07)
GSTT1 (del)	"0/0" "+"	42 (22,0) 149 (78,0)	28 (25,4) 82 (74,6)	9 (28,1) 23 (71,9)	13 (20,0) 52 (80,0)	0,3; 1; 0,57; 0,8 (0,47-1,42)	0,01; 1; 0,44; 1,5 (0,58-4,17)	0,03; 1; 0,86; 1,0 (0,52-2,12)
c.313 A>G GSTP1 (rs1695)	AA	90 (45,5)	60 (50,3)	12 (37,5)	28 (43,1)	1,7; 2; 0,43	0,6; 2; 0,75	0,5; 2; 0,75
	AG	78 (42,0)	40 (40,0)	15 (46,9)	30 (46,1)			
	GG	23 (12,5)	10 (9,7)	5 (15,6)	7 (10,8)	0,1; 1; 0,23; 0,7 (0,46-1,18)	0,09; 1; 0,66 0,8 (0,33-1,88)	0,2; 1; 0,66 1,2 (0,66-2,07)
	GG + AG	101 (54,5)	50 (49,7)	20 (62,5)	37 (56,9)			

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследование показало, что носители аллелей «быстрого» метаболизма генов CYP1A, подвергаемые повышенной канцерогенной нагрузке (курение + проживание на территории с техногенным загрязнением атмосферы), более восприимчивы к развитию ПРЛ, чем носители аллелей «медленного» метаболизма этих генов. В то же время, отсутствие ассоциаций полиморфизма генов GST (локусов M1, T1 и P1) у курильщиков, живущих в разных условиях среды, не противоречит данным литературы, где ранее было обнаружено, что в условиях повышенной канцерогенной нагрузки различия между носителями делеционных и «нормальных» аллелей этих генов стирались [3].

Ограничением настоящего исследования было отсутствие в изучаемых группах больных и здоровых курильщиков, проживающих на территориях юга Кузбасса (Новокузнецкий, Междуреченский и Таштагольский районы). Включение их в настоящее исследование, а также увеличение имеющейся выборки, на наш взгляд, позволили бы сделать более четкие выводы относительно вклада генетического и средовых факторов в риск развития РЛ. В реальных условиях поликомпонентного загрязнения окружающей среды идентификация генов ферментов детоксикации ксенобиотиков может быть надежным подходом в выявлении онкопатологии, регистрируемой в этих условиях [3]. В связи с этим, требуется проведение дальнейшего исследования.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Imyanitov EN. Molecular pathology of lung cancer: clinical aspects. Practical oncology. 2006; 7(3): 131-137. Russian (Имянитов Е.Н. Молекулярная патология рака легкого: клинические аспекты //Практическая онкология. 2006. Т. 7, № 3. С. 131-137).
2. Belogubova YeV, Togo AV, Suvorova IK, Karpova MB, Ulybina YuM, Zaitseva OA et al. CYP1A1 allele distribution in lung cancer patients, middle-aged donor and elderly tumor-free subjects. Issues of oncology. 2004; 50(2): 165-168. Russian (Белогубова Е.В., Того А.В., Суворова И.К., Карпова М.Б., Улыбина Ю.М., Зайцева О.А. и др. Распределение аллелей гена CYP1A1 у больных раком легкого, доноров среднего возраста и пожилых людей без онкологии //Вопросы онкологии. 2004. Т. 50, № 2. С. 165-168).
3. Gulyaeva LF, Vavilin VA, Lyakhovich VV. Xenobiotic biotransformation enzymes in chemical carcinogenesis. Novosibirsk: chapter «Ecology», 2000. 85 p. Russian (Гуляева Л.Ф., Вавилин В.А., Ляхович В.В. Ферменты биотрансформации ксенобиотиков в химическом канцерогенезе. Новосибирск: серия «Экология», 2000. 85 с.).
4. Lyakhovich VV, Vavilin VA, Grishanova AYU, Gulyaeva LF, Kovalenko SP. Genome medicine and new approaches to oncological diseases diagnostics and treatment. Bulletin Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences. 2004; 112(2): 20-26. Russian (Ляхович В.В., Вавилин В.А., Гришанова А.Ю., Гуляева Л.Ф., Коваленко С.П. Геномная медицина и новые подходы к диагностике и лечению онкозаболеваний //Бюллетень СО РАМН. 2004. Т. 112, № 2. С. 20-26).
5. Bolotin EI, Lubova VA. New approaches to evaluation of Russian Far East comfort ability for population's vital activity. Human ecology. 2014; 1: 20-27. Russian (Болотин Е.И., Лубова В.А. Новые подходы к оценке комфортности территории Российского Дальнего Востока для жизнедеятельности населения //Экология человека. 2014. № 1. С. 20-27).
6. Materials for the state report «About a condition and environmental protection of the Kemerovo region» In: kuzbasseco.ru, Cited 01.06.2015. http://gosdoklad.kuzbasseco.ru. Russian (Материалы к государственному докладу «О состоянии и охране окружающей среды Кемеровской области». На: kuzbasseco.ru, дата обращения: 01.06.2015. http://gosdoklad.kuzbasseco.ru).

7. Saati T. Decision making. Hierarchy analysis method. M: «Radio and Communication», 1999. 278 p. Russian (Саати Т. Принятие решений. Метод анализа иерархий. М.: «Радио и связь», 1993. 278 с.).
8. Gordееva LA, Glushkova OA, Ermolenko NA, Popova OS, Gareeva JuV, Shatalina IV et al. Combinations of maternal polymorphisms of CYP1A2*1F and GST in congenital malformations in the fetus and newborn. Medical genetics. 2011; 11: 9-15. Russian (Гордеева Л.А., Глушкова О.А., Ермоленко Н.А., Попова О.С., Гареева Ю.В., Шаталина И.В. и др. Сочетания материнских полиморфизмов CYP1A2*1F и GST при врожденных пороках развития у плода и новорожденного // Медицинская генетика. 2011. № 11. С. 9-15).
9. Vavilin VA, Chasovnikova OB, Lyakhovich VV, Gavalov SM, Ryabova OA. Genetic polymorphisms of glutathione S-transferase M1 and T1 in asthmatic children. Issues of Medical Chemistry. 2000; 46(4): 388-397. Russian (Вавилин В.А., Часовникова О.Б., Ляхович В.В., Гавалов С.М., Рябова О.А. Генетический полиморфизм глутатион-S-трансферазы M1 и T1 у детей, больных бронхиальной астмой // Вопросы медицинской химии. 2000. Т. 46, № 4. С. 388-397).
10. Garte S, Gaspari L, Alexandrie AK, Ambrosone C, Autrup H, Autrup JL et al. Metabolic gene polymorphism frequencies in control populations. Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 2001; 10(12): 1239-1248.
11. Akopov A. Current approaches to classification of lung cancer. Physician. 2011; 12: 7-12. Russian (Акопов А. Современные подходы к классификации рака легкого // Врач. 2011. № 12. С. 7-12).
12. Pavanello S, B'chir F, Pulliero A, Saquem S, Ben Fraj R, El Aziz Hayouni A et al. Interaction between CYP1A2-T2467DEL polymorphism and smoking in adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the lung. Lung Cancer. 2007; 57(3): 266-272.
13. B'chir F, Pavanello S, Knani J, Boughattas S, Arnaud MJ, Saquem S. CYP1A2 genetic polymorphisms and adenocarcinoma lung cancer risk in the Tunisian population. Life Sci. 2009; 84(21-22): 779-784.
14. Aldrich MC, Selvin S, Hansen HM, Barcellos LF, Wrensch MR, Sison JD et al. CYP1A1/2 haplotypes and lung cancer and assessment of confounding by population stratification. Cancer Res. 2009; 69: 2340-2348.
15. Gemignani F, Landi S, Szeszenia-Dabrowska N, Zaridze D, Lissowska J, Rudnai P et al. Development of lung cancer before the age of 50: the role of xenobiotic metabolizing genes. Carcinogenesis. 2007; 28(6): 1287-1293.
16. Pavanello S, Fedeli U, Mastrangelo G, Rota F, Overvad K, Raaschou-Nielsen O et al. Role of CYP1A2 polymorphisms on lung cancer risk in a prospective study. Cancer Genet. 2012; 205(6): 278-284.
17. Atkarskaya MV, Zavarykina TM, Zhizhina GP, Burlakova EB. Polymorphisms of xenobiotics biotransformation and cell proliferation control genes and their association with risk of cancer of respiratory tract in population of Moscow region. Molecular Medicine. 2012; 6: 52-56. Russian (Аткарская М.В., Заварыкина Т.М., Жижина Г.П., Буракова Е.Б. Полиморфизм генов биотрансформации ксенобиотиков и контроль клеточной пролиферации в ассоциации с риском развития рака дыхательных путей в Московском регионе // Молекулярная медицина. 2012. № 6. С. 52-56).

Статья поступила в редакцию 21.05.2015 г.

Макаров Д.Н., Золоева О.С.

ФГБУ «Новокузнецкий научно-практический центр медико-социальной экспертизы и реабилитации инвалидов»
Минтруда России,
г. Новокузнецк, Россия

ВЛИЯНИЕ СОПУТСТВУЮЩЕЙ ПАТОЛОГИИ НА ГОСПИТАЛЬНУЮ ЛЕТАЛЬНОСТЬ ПРИ АМПУТАЦИИ КОНЕЧНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ АРТЕРИЙ

Цель – изучить структуру сопутствующей патологии, определить ее влияние на госпитальную летальность при ампутации конечности у пациентов с заболеваниями периферических артерий.

Материал. Проведен ретроспективный анализ 656 историй болезни пациентов с заболеваниями периферических артерий (ЗПА), которым была выполнена ампутация конечности. Идентификация независимых факторов, влияющих на уровень госпитальной летальности, проводилась с использованием метода бинарной логистической регрессии.

Результаты. При наличии сопутствующей хронической почечной недостаточности риск госпитальной смерти увеличивается в 8 раз, при наличии хронической обструктивной болезни легких – в 4,8 раза, при наличии перенесенного инфаркта миокарда в анамнезе – в 2 раза.

Выводы. В структуре сопутствующей патологии пациентов с ЗПА, перенесших ампутацию конечности, преобладают сердечно-сосудистые заболевания. Хроническая почечная недостаточность, хроническая обструктивная болезнь легких и перенесенный инфаркт миокарда являются независимыми предикторами госпитальной летальности при ампутации конечности у пациентов с ЗПА.

Ключевые слова: ишемия нижних конечностей; летальность; ампутация; атеросклероз; сопутствующая патология.

Makarov D.N., Zoloyeva O.S.

Novokuznetsk Scientific and Practical Center of Medical and Social Expertise and Rehabilitation of Disabled Persons,
Novokuznetsk

IMPACT OF COMORBIDITY ON HOSPITAL MORTALITY WHEN PERFORMING LIMB AMPUTATIONS IN PATIENTS WITH PERIPHERAL ARTERIAL DISEASE

Objective – to assess the types of comorbidity and its impact on hospital lethality when performing limb amputations in patients with peripheral arterial disease (PAD).

Material. We performed retrospective analysis of 656 case reports of patients with PAD who had a limb amputation. Independent factors influencing the level of hospital lethality were identified using binary logistic regression.

Results. The risk of hospital death increased 8 times in the presence of chronic renal failure, 4,8 times in the presence of chronic obstructive pulmonary disease and 2 times when there was a history of myocardial infarction.

Conclusions. The most common comorbidity in patients with PAD and limb amputation is cardiovascular disease. Chronic renal failure, chronic obstructive pulmonary disease and prior myocardial infarction represent independent predictors of hospital lethality when performing limb amputations in patients with PAD.

Key words: lower limb ischemia; lethality; amputation; atherosclerosis; comorbidity.

Исследования по эпидемиологии ампутации конечности свидетельствуют, что, несмотря на успехи сосудистой хирургии и ангиологии, число ампутаций конечности остается высоким, составляя 20-25 случаев на 100 тыс. населения в европейской популяции [1, 2]. При этом летальность после операции достигает 26 % [1, 3], а в течение первого года после ампутации умирают до 40 % больных [4, 5]. Лишь 15-20 % пациентов возвращаются к полноценной активной жизни [6, 7].

Столь высокая летальность обусловлена тяжестью течения основного заболевания и тяжелой сопутствующей патологией, имеющейся у пациентов с заболеваниями периферических артерий (ЗПА). Больные с необратимой ишемией нижних конечностей относятся к категории лиц с тяжелым общесоматическим статусом и явлениями мультифокального сосудистого поражения, с наличием разнообразной сопутствующей патологии. Однако в современной литературе крайне мало сведений о структуре сопутствующей патологии и ее влиянии на госпитальную летальность у пациентов с ЗПА, перенесших ампутацию конечности.

Цель работы – проанализировать структуру сопутствующей патологии и определить ее влияние на госпитальную летальность при ампутации конечности у пациентов с заболеваниями периферических артерий.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведен ретроспективный анализ 656 историй болезни пациентов, которым в период с 1 января 1998 года по 31 декабря 2011 года была выполнена ампутация нижней конечности в клинике ФГБУ ННПЦ МСЭ и РИ Минтруда России.

Критериями включения в исследование служили ампутация голени или бедра у больных с критической ишемией нижней конечности на фоне атеросклероза, сахарного диабета, тромбангита.

Корреспонденцию адресовать:

МАКАРОВ Денис Николаевич,
654055, г. Новокузнецк, ул. Малая, д. 7,
ФГБУ ННПЦ МСЭ и РИ Минтруда России.
Тел.: 8 (3843) 36-91-08; 8 (3843) 37-59-08.
E-mail: root@reabil-nk.ru

Из 656 пациентов мужчин – 457, женщин – 199. Средний возраст больных составил 63,8 лет (95% ДИ 63,0-64,6).

Ампутация на уровне голени была выполнена у 500 больных (76,2 %), бедра – у 156 больных (23,8 %). В 358 случаях (54,6 %) диагностирован атеросклероз; в 36 случаях (5,5 %) – облитерирующий тромбангит; осложнения сахарного диабета – в 262 случаях (39,9 %). После операции в стационаре умерли 56 пациентов (8,5 %).

В ходе работы была проанализирована структура сопутствующей патологии у пациентов с ЗПА и ее влияние на госпитальную летальность при ампутации конечности. Для показателей качественных признаков, указывались абсолютное число и относительная величина в процентах (%). Для проверки статистических гипотез о различиях абсолютных и относительных частот в двух независимых выборках использовался критерий χ^2 Пирсона. Нулевую гипотезу отвергали в случае $p < 0,05$.

Идентификация независимых факторов, достоверно влияющих на уровень госпитальной летальности, проводилась с использованием метода бинарной логистической регрессии. При построении модели прогноза госпитальной летальности на основе логистического регрессионного анализа зависимым признаком являлась летальность, независимыми (объясняющими) признаками – сопутствующая патология. В качестве негативных признаков рассматривали наличие сопутствующей патологии, в том числе: кардиальной патологии, гипертонической болезни, хронической почечной недостаточности (ХПН), хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Независимые переменные принимали значения «0» (отсутствие негативного признака) или «1» (наличие негативного признака). Умершего пациента обозначали как «1», выжившего после операции – «0».

Статистическую обработку проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica (версия 10.0.1011.0 компании StatSoft Inc, лицензионное соглашение № SN AXAAR207P396130FA-0).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В структуре сопутствующей патологии пациентов с ампутацией конечности главенствующее положение

занимали заболевания сердечно-сосудистой системы, что вполне ожидаемо и объясняется системным характером поражения сосудистого русла при атеросклерозе и других облитерирующих заболеваниях артерий. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) стенокардия диагностирована у 300 пациентов (45,7 %), постинфарктный кардиосклероз (ПИКС) — у 166 (25,3 %), мерцательная аритмия — у 68 (10,4 %), гипертоническая болезнь — у 378 (57,6 %), хроническая сердечная недостаточность (ХСН) — у 355 (54,1 %), состояние после острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) — у 97 (14,8 %), хроническая почечная недостаточность (ХПН) — у 33 (5,0 %), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) — у 90 (13,8 %), язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки (ЯБЖ и ДПК) — у 37 больных (5,6 %). При этом 64,3 % пациентов имели две и более сопутствующих патологии.

В таблице 1 приведены данные о госпитальной летальности при ампутации конечности у пациентов с той или иной сопутствующей патологией. Установлено, что наличие в анамнезе перенесенного инфаркта миокарда в 2,4 раза увеличивало госпитальную летальность при ампутации конечности ($p = 0,003$). Послеоперационная летальность у больных гипертонической болезнью была почти в 2 раза выше, чем у пациентов с нормальным уровнем артериального давления ($p = 0,03$). Процент пациентов, страдающих хронической сердечной недостаточностью и умерших в послеоперационном периоде, был в два раза выше, чем у больных без недостаточности кровообращения ($p = 0,02$).

Госпитальная летальность при ампутации конечности у пациентов, страдающих ХОБЛ, была в 2,9 раза выше, чем у больных без обструктивных заболеваний легких ($p < 0,001$).

Наиболее значимая разница госпитальной летальности выявлена у пациентов с ХПН. У этих больных смертность в послеоперационном периоде составила 39,4 %, что в 5,6 раз выше, чем у пациентов с нормальной функцией почек ($p < 0,001$).

Установлено, что госпитальная летальность при ампутации конечности у больных, имевших сопутствующую ИБС стенокардию, мерцательную аритмию, перенесенный инсульт в анамнезе, язвенную болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, не отличалась от летальности у больных, не имевших данной патологии ($p > 0,05$).

По данным однофакторного регрессионного анализа госпитальная летальность ассоциировалась с наличием ХПН, ХОБЛ, кардиаль-

ной патологии, ОНМК в анамнезе (табл. 2). У пациентов с ХПН риск госпитальной летальности повышался в 8,7 раза; у больных с ХОБЛ — в 4,6 раза; кардиальная патология увеличивала вероятность летального исхода в 4 раза; наличие перенесенного инсульта в анамнезе — в 2 раза.

Поскольку кардиальная патология включала несколько нозологий, была проанализирована значимость каждого из патологических состояний в качестве предиктора госпитальной летальности. Установлено, что риск смерти в стационаре был повышен у пациентов, страдающих ИБС ПИКС, ХСН, гипертонической болезнью (табл. 3). Наличие ИБС стенокардии значительно не увеличивало госпитальную летальность.

В ходе многофакторного логистического анализа выявляли независимые предикторы неблагоприятного исхода после выполненной ампутации конеч-

Таблица 1
Госпитальная летальность при ампутации конечности у пациентов с ЗПА в зависимости от сопутствующей патологии

Table 1
In-hospital mortality after limb amputations in patients with PAD according to comorbidity

Показатель		Все больные	Умершие	Выжившие	p
Все		656	56 (8,5 %)	600 (91,5 %)	
ИБС стенокардия	Есть	300	32 (10,7 %)	268 (89,3 %)	0,07
	Нет	356	24 (6,7 %)	332 (93,3 %)	
ИБС ПИКС	Есть	166	25 (15,1 %)	141 (84,9 %)	0,003
	Нет	490	31 (6,3 %)	459 (93,7 %)	
Мерцательная аритмия	Есть	68	7 (10,3 %)	61 (89,7 %)	0,6
	Нет	588	49 (8,3 %)	539 (91,7 %)	
Гипертоническая болезнь	Есть	378	40 (10,6 %)	338 (89,4 %)	0,03
	Нет	278	16 (5,8 %)	262 (94,2 %)	
ХСН	Есть	355	39 (11,0 %)	316 (89 %)	0,02
	Нет	301	17 (5,5 %)	284 (94,5 %)	
ОНМК	Есть	97	14 (14,4 %)	83 (85,6 %)	0,06
	Нет	559	42 (7,5 %)	517 (92,5 %)	
ХПН	Есть	33	13 (39,4 %)	20 (60,6 %)	< 0,001
	Нет	623	43 (7,0 %)	580 (93,0 %)	
ХОБЛ	Есть	90	21 (23,3 %)	69 (76,7 %)	< 0,001
	Нет	566	45 (8,0 %)	521 (92,0 %)	
ЯБЖ и ДПК	Есть	37	2 (5,4 %)	35 (94,6 %)	0,4
	Нет	619	54 (8,7 %)	565 (91,3 %)	

Примечание (здесь и далее): ИБС - ишемическая болезнь сердца; ИБС ПИКС - ишемическая болезнь сердца постинфарктный кардиосклероз; ХСН - хроническая сердечная недостаточность; ОНМК - острое нарушение мозгового кровообращения; ХПН - хроническая почечная недостаточность; ХОБЛ - хроническая обструктивная болезнь легких; ЯБЖ и ДПК - язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки.

Note (here and below): CHD - coronary heart disease; CHD PICS - coronary heart disease postinfarction cardiosclerosis; CHF - congestive heart failure; AIS - acute ischemic stroke; CRF - chronic renal failure; COPD - chronic obstructive pulmonary disease; UDS and DI - ulcers disease stomach and duodenal intestine.

Сведения об авторах:

МАКАРОВ Денис Николаевич, врач анестезиолог-реаниматолог, зав. отделением анестезиологии-реанимации, ФГБУ ННПЦ МСЭ и РИ Минтруда России, г. Новокузнецк, Россия. E-mail: root@reabil-nk.ru

ЗОЛОВА Олеся Сергеевна, врач-анестезиолог-реаниматолог, отделение анестезиологии-реанимации, ФГБУ ННПЦ МСЭ и РИ Минтруда России, г. Новокузнецк, Россия. E-mail: root@reabil-nk.ru

Таблица 2

Результаты однофакторного логистического анализа.

Оценка предикторов госпитальной летальности при ампутации конечности у пациентов с ЗПА

Table 2

Results of monovariate logistic analysis.

Assessment of predictors of in-hospital mortality after limb amputations in patients with PAD

Факторы	Коэффициент β	Статистика Вальда	p	Отношение шансов (95% ДИ)
Кардиальная патология	1,39	10,06	0,008	4,03 (1,43-11,34)
ХПН	2,17	25,57	0,0000	8,76 (4,08-18,8)
ХОБЛ	1,53	22,28	0,0000	4,62 (2,54-8,38)
ОНМК	0,73	4,42	0,03	2,08 (1,09-3,97)

Таблица 3

Результаты однофакторного логистического анализа.

Оценка предикторов (кардиальная патология) госпитальной летальности при ампутации конечности у пациентов с ЗПА

Table 3

Results of monovariate logistic analysis.

Assessment of predictors (cardiac disease) of in-hospital mortality after limb amputations in patients with PAD

Факторы	Коэффициент β	Статистика Вальда	p	Отношение шансов (95% ДИ)
Гипертоническая болезнь	0,66	4,98	0,031	1,93 (1,06-3,54)
ХСН	0,73	6,14	0,017	1,06 (1,14-3,73)
ИБС Стенокардия	0,50	3,2	0,076	1,65 (0,95-2,87)
ИБС ПИКС	0,97	10,86	0,001	2,63 (1,5-4,59)

ности. В ходе процедуры с пошаговым включением переменных такие факторы, как ОНМК, ХСН, гипертоническая болезнь были исключены из уравнения в связи с отсутствием статистической значимости различий при оценке влияния комбинации предикторов на уровень госпитальной летальности. В качестве факторов, ассоциированных с риском госпитальной летальности, идентифицированы следующие нозологии: ХПН, ИБС ПИКС, ХОБЛ.

Результаты многофакторного логистического анализа отражены в таблице 4. Он показал, что значение χ^2 полученной модели составил 53,47 при 3-х степенях свободы ($p = 0,0000$), а площади под ROC-кривой — 0,73. Ведущим предиктором смерти после ампутации нижней конечности являлось наличие сопутствующей хронической почечной недостаточности — риск неблагоприятного исхода увеличивался в 8 раз (с учетом других факторов математической модели). Другим важным фактором риска было наличие хронической обструктивной болезни легких — риск неблагоприятного исхода увеличивался в 4,8 раза. У пациентов с перенесенным инфарктом миокарда в анамнезе риск смерти в стационаре после ампутации нижней конечности возрастал в 2 раза.

ОБСУЖДЕНИЕ

Ведущее место среди сопутствующих заболеваний у пациентов с облитерирующими заболеваниями артерий занимает сердечно-сосудистая патология с нарушением кардиального и церебрального кровообращения. Имеющие место мультисистемные расстройства в результате большого количества сопутствующих заболеваний могут оказывать взаимоотягивающее влияние на организм пациентов во время операции и в раннем послеоперационном периоде. В связи с чем больных с заболеваниями периферических артерий следует отнести к группе высокого анестезиологического риска и риска кардиальных, респираторных и почечных осложнений в раннем послеоперационном периоде.

Проведенное исследование показало, что не все сопутствующие заболевания влияют на госпитальную летальность при ампутации конечности. В качестве факторов, ассоциированных с риском госпитальной летальности после ампутации нижней конечности, идентифицированы: ХПН, ХОБЛ и перенесенный инфаркт миокарда.

В литературе имеются данные о том, что у пациентов с критической ишемией перенесенный инсульт является фактором риска смерти в течение двухлетнего периода после ампутации конечности [8]. По результатам нашего исследования ОНМК не являлся независимым фактором госпитальной летальности. Не было обнаружено статистически значимой разницы в летальности у пациентов с ИБС стенокардией, мерцательной аритмией ($p > 0,05$). Не выявлено зависимости госпитальной летальности от наличия или отсутствия язвенной болезни желудка и /или двенадцатиперстной кишки.

С высокой степенью достоверности увеличивают летальность такие сопутствующие состояния, как: хро-

Таблица 4

Результаты многофакторного логистического анализа.

Независимые предикторы летальности

после ампутации конечности у пациентов с ЗПА

Table 4

Results of monovariate logistic analysis.

Independent predictors of mortality after limb amputations in patients with PAD

Факторы риска	Коэффициент β	p	Отношение шансов (95% ДИ)
ИБС ПИКС	0,76	0,014	2,14 (1,17-3,92)
ХПН	2,09	0,000	8,08 (3,52-18,54)
ХОБЛ	1,57	0,000	4,79 (2,54-9,06)

Information about authors:

MAKAROV Denis Nikolaevich, anesthetist-resuscitator, head of department of anesthesiology and resuscitation, Novokuznetsk Scientific and Practical Center of Medical and Social Expertise and Rehabilitation of Disabled Persons, Novokuznetsk, Russia. E-mail: root@reabil-nk.ru
ZOLOYEVA Olesya Sergeevna, anesthetist-resuscitator, department of anesthesiology and resuscitation, Novokuznetsk Scientific and Practical Center of Medical and Social Expertise and Rehabilitation of Disabled Persons, Novokuznetsk, Russia. E-mail: root@reabil-nk.ru

ническая сердечная недостаточность, хроническая почечная недостаточность, хроническая обструктивная болезнь легких, гипертоническая болезнь и перенесенный инфаркт миокарда. Однако по результатам многофакторного логистического анализа, независимыми предикторами госпитальной летальности являются лишь ХПН, ХОБЛ и перенесенный инфаркт миокарда.

С учетом значимых факторов риска прогностическая значимость модели составила 0,73 (площадь под ROC-кривой). Полученный результат является достаточно хорошим соотношением количества правильно и неправильно классифицированных признаков. Вместе с тем, изучение значимости других показателей (результатов клинического, лабораторного,

инструментального обследования) в аспекте прогноза летального исхода после ампутации конечности, несомненно, будет способствовать формированию более эффективной модели прогноза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В структуре сопутствующей патологии пациентов с заболеваниями периферических артерий, перенесших ампутацию конечности, преобладают сердечно-сосудистые заболевания. Хроническая почечная недостаточность, хроническая обструктивная болезнь легких и перенесенный инфаркт миокарда являются независимыми предикторами госпитальной летальности при ампутации конечности у пациентов с ЗПА.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Zoloyev GK. Obliterating arterial disease. Surgical treatment and rehabilitation of patients with limb loss. G. Moscow: Medicine, 2004. 432 p. Russian (Золоев Г.К. Облитерирующие заболевания артерий. Хирургическое лечение и реабилитация больных с утратой конечности. М.: Медицина, 2004. 432 с.)
2. Rommers G, Vos L, Groothoff J, Schuiling C, Eisma W. Epidemiology of lower limb amputees in the north of the Netherlands: aetiology, discharge destination and prosthetic use. Prosthet. Orthot. Int. 1997; 21(2): 92-99.
3. Holdsworth R, McCollum P. Results and resource implications of treating end-stage limb ischemia. Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. 1997; 13(2): 164-173.
4. Ploeg A, Lardenoye J, Vrancken Peeters M, Breslau P. Contemporary series of morbidity and mortality after lower limb amputation. Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. 2005; 29(6): 633-637.
5. Rush D, Huston C, Bivins B, Hyde G. Operative and mortality rates of above-knee and below-knee amputation. Am. Surg. 1981; 47: 36-39.
6. Vasilchenko EM, Zoloyev GK. Survival in nondiabetic patients with peripheral arterial disease following lower limb amputation: a population study. Annals of Surgery. 2012; (3): 48-54. Russian (Васильченко Е.М., Золоев Г.К. Показатели выживаемости пациентов с заболеваниями периферических артерий недиабетического генеза после ампутации нижней конечности. Популяционное исследование // Анналы хирургии. 2012; № 3. С. 48-54.)
7. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). Norgren L, Hiatt W, Dormandy J, Nehler M, Harris K, Fowkes F. TASC II Working Group. Eur. J. Endovasc. Surg. 2007; 33 (Suppl. 1): 70.
8. Long-term mortality and its predictors in patients with critical leg ischemia. The I.C.A.I. Group. Europ. J. Vasc. Endovasc. Surg. 1997; 14(2): 91-95.

Статья поступила в редакцию 01.05.2015 г.

Лобанова Н.И., Кирейчук В.П., Каган Е.С.

Кемеровская государственная медицинская академия,
Кемеровский государственный университет,
г. Кемерово

ВЛИЯНИЕ ВОСПАЛЕНИЯ И СПОСОБА ЗАПОЛНЕНИЯ КОСТНОЙ ПОЛОСТИ ПОСЛЕ УДАЛЕНИЯ НИЖНЕГО ТРЕТЬЕГО МОЛЯРА ПРИ ЕГО ЗАТРУДНЕННОМ ПРОРЕЗЫВАНИИ НА ДЛИТЕЛЬНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ

Исследовательская работа посвящена изучению эффективности применения плазмы, обогащенной тромбоцитами при хирургическом лечении затрудненного прорезывания НТМ.

Предмет исследования. Обследованы и прооперированы 250 пациентов с диагнозом ретенция и дистопия нижнего третьего моляра. В зависимости от способа заполнения остаточной костной полости, пациенты были разделены на три группы. В каждой группе выделены две подгруппы: пациенты без явлений перикоронита и с явлениями перикоронита.

Цель исследования – повысить эффективность хирургического лечения больных с затрудненным прорезыванием нижнего третьего моляра путем применения плазмы, обогащенной тромбоцитами.

Методы исследования. Проведен двухфакторный дисперсионный анализ, с помощью которого исследовалось влияние явлений перикоронита и способа заполнения костной полости после удаления НТМ на продолжительность послеоперационных клинических симптомов.

Результат исследования. Средняя продолжительность послеоперационных клинических симптомов при заполнении остаточной костной полости после удаления НТМ при его затрудненном прорезывании плазмой, обогащенной тромбоцитами, уменьшается на 1-1,5 суток в сравнении с применением остеопластического препарата, и в 2-3 раза при заживлении под кровяным сгустком.

Вывод. Заполнение остаточной костной полости БоТП при удалении НТМ при его затрудненном прорезывании наиболее эффективно в сравнении с другими исследованными способами.

Область применения. Амбулаторное лечение пациентов с затрудненным прорезыванием нижнего третьего моляра.

Ключевые слова: нижний третий моляр; перикоронит; плазма; обогащенная тромбоцитами; двухфакторный дисперсионный анализ.

Lobanova N.I., Kireychuk V.P., Kagan E.S.

Kemerovo State Medical Academy,
Kemerovo State University, Kemerovo

INFLUENCE OF INFLAMMATION AND A METHOD OF BONE CAVITY FILLING AFTER THIRD MANDIBULAR MOLAR EXTRACTION AT DIFFICULT TEETHING ON THE DURATION OF ITS TREATMENT

Abstract. The research is devoted to the effectiveness of plasma-enriched thrombocytes used at surgical treatment in difficult teething of the third mandibular molar.

Objective. 250 patients were examined and operated for retention and dystopia of the third mandibular molar. The patients were divided into three groups according to the method of bone cavity filling. Each group contained two subgroups – patients with pericoronitis and patients without pericoronitis.

Purpose – to improve effectiveness of surgical treatment of patients in hardened teething of the third mandibular molar.

Methods. Two-factor analysis of variance was used to investigate pericoronitis and method of bone cavity filling impact on the duration of post-operative clinical symptoms after the third mandibular molar extraction.

Results. Average duration of post-operative clinical symptoms decreases by one and a half days in comparison with application of osteoplastic and in cases of healing epithelialization occurs 2-3 times faster if the residual bone cavity is filled with thrombocytes enriched plasma after the extraction of the third mandibular molar in its hardened teething.

Conclusion. The filling of the residual bone cavity by plasma enriched with thrombocytes at third mandibular molar extraction in its hardened teething is considered to be more effective in comparison with other treatment methods.

Application. Outpatient treatment of patients with difficult teething of third mandibular molar.

Key words: third mandibular molar; pericoronitis; plasma enriched with thrombocytes; two-factor analysis of variance.

Проблема развития патологических состояний, связанных с прорезыванием нижнего третьего моляра (НТМ), остается актуальной в современной стоматологии и челюстно-лицевой хирургии. В настоящее время используется всё больше аргументов в пользу расширения показаний к удалению НТМ. Обусловлено это рядом объективных причин: неблагоприятным влиянием НТМ на формирование зубочелюстного аппарата, развитием осложнений [1, 2]. Частым и, нередко, первым осложнением затрудненного прорезывания НТМ является перикоронит.

В определении лечебной тактики при затрудненном прорезывании НТМ возникает необходимость удаления причинного зуба в первое посещение, так как при этом происходит прерывание воспалительного процесса [3]. Удаление НТМ относится к числу достаточно сложных операций в силу следующих обстоятельств: значительной травмы тканей, окружающих зуб; тяжелого течения послеоперационного периода (ухудшение качества жизни, временная нетрудоспособность); высокого риска развития осложнений. Среди осложнений в послеоперационном периоде воспалительные осложнения составляют 14-35 % [4].

В целях профилактики и лечения осложнений после удаления ретенированных, дистопированных НТМ

применяются различные медикаментозные средства, направленные на купирование воспаления в ране и регенерацию костной ткани [5, 6]. На сегодняшний день довольно спорным остается вопрос о необходимости использования остеопластических материалов при удалении НТМ вследствие его затрудненного прорезывания. Многие из применяемых препаратов неэффективны в инфицированных тканях, другие, к сожалению, экономически малодоступны, что диктует необходимость поиска новых, более совершенных материалов.

Одним из достижений в медицине, и в стоматологии в частности, стало использование факторов роста для ускорения регенеративных процессов в ране. Это относительно новая биотехнология — одно из направлений тканевой инженерии и клеточной терапии, которая в настоящее время привлекает все большее внимание медицинской общественности. Наиболее доступным источником получения аутогенных факторов роста являются тромбоциты. Богатая тромбоцитами плазма (БоТП) представляет собой среду, содержащую высокую концентрацию тромбоцитов, а также лейкоцитов, обеспечивающих местное антибактериальное действие [7, 8]. Преимуществами использования БоТП являются отсутствие риска переноса инфекционных заболеваний, введение факторов роста и цитокинов непосредственно в область раны [9-11].

Разногласия, имеющиеся в тактике лечения затрудненного прорезывания НТМ, определили актуальность нашего исследования.

Цель исследования — повысить эффективность хирургического лечения больных с затрудненным про-

Корреспонденцию адресовать:

ЛОБАНОВА Надежда Ивановна,
650065, г. Кемерово, пр. Комсомольский, д. 11а, кв. 1.
Тел.: +7-909-517-01-40.
E-mail: lobama@mail.ru

резыванием нижнего третьего моляра путем применения плазмы, обогащенной тромбоцитами.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Среди пациентов с диагнозом ретенция и дистопия нижнего третьего моляра обследованы и прооперированы 250 человек в возрасте от 18 до 36 лет. Среди них мужчин — 63 (25,2 %), женщин — 187 (74,8 %).

В зависимости от тактики ведения послеоперационной костной раны, после удаления НТМ пациенты путем случайного распределения были разделены на 3 группы. В каждой группе выделены две подгруппы: «А» — удаление НТМ осуществлялось при отсутствии явлений перикоронита, «Б» — с явлениями перикоронита.

В первой группе сравнения (83 человека) оставшаяся костная полость после удаления НТМ заживала под кровяным сгустком, из них 43 пациентам удаление НТМ выполнено без явлений перикоронита (подгруппа I«А»), а у 40 — с явлениями перикоронита (подгруппа I«Б»).

Во второй группе сравнения (82 человека) костная полость после удаления НТМ заполнялась остеопластическим препаратом «Коллапан-Л», без явлений перикоронита — 45 человек (подгруппа II«А»), с явлениями перикоронита — 37 пациентов (подгруппа II«Б»).

В основной группе (85 человек) остаточная костная полость после удаления НТМ заполнялась БоТП: 43 больных без признаков перикоронита (подгруппа III«А»), 42 человека с признаками перикоронита (подгруппа III«Б»).

Работа выполнена с соблюдением всех этических требований к проведению биомедицинских исследований с участием человека. От каждого пациента получали добровольное информированное согласие на проведение клинического исследования, проведение операции и использование аутоплазмы.

Всем пациентам операция удаления НТМ осуществлялась по стандартной методике с выкраиванием углообразного слизисто-надкостничного лоскута. Удаление зуба проводилось щадящим методом, старались фрагментировать зуб, сохраняя окружающую костную ткань. У всех пациентов операция завершалась ушиванием раны.

У пациентов основной группы до начала операции проводили забор крови в необходимом объеме и центрифугировали в течение 12 минут при 2400 об./мин. Для получения плазмы мы использовали метод, предложенный в 2000 г. F. Adda [8]. После центрифугирования крови получали материал, представляющий собой гелеобразный сгусток, состоящий из нескольких фракций: верхний слой, представленный плазмой с низким содержанием тромбоцитов, средний —

плазма, богатая тромбоцитами, и нижний слой, представленный эритроцитами. С соблюдением асептики из пробирки забирали аутоплазму, отделяли среднюю фракцию от эритроцитарной массы и помещали в костную полость.

В послеоперационном периоде всем пациентам назначали антибактериальный препарат ципрофлоксацин 500 мг 2 раза в день, антигистаминный препарат цитерезин 10 мг в сутки в течение 5 дней, при необходимости — обезболивающее, холод по 10-15 минут через каждые 1,5 часа в течение первых суток.

Общее состояние и местный статус оценивали во время осмотров на 1-е, 3-и, 5-е, 7-е сутки после операции. Определяя субъективные и объективные данные, ориентировались на следующие критерии: самопроизвольная боль в области вмешательства, боль при глотании, воспалительная контрактура жевательных мышц, отек мягких тканей лица, гиперемия и отек слизистой оболочки в ретромолярной области, реакция регионарных лимфатических узлов, повышение температуры тела свыше 37°C.

Статистическая обработка материалов исследования проводилась с использованием пакетов статистической обработки данных «Statistica 6.0» (лицензионное соглашение № 74017-640-0000106-57177). При статистической обработке полученных результатов для оценки влияния наличия воспалительного процесса и метода заполнения костной полости на ряд клинических показателей применялся двухфакторный дисперсионный анализ.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В послеоперационном периоде пациенты всех групп предъявляли жалобы на повышенную температуру тела, самопроизвольные боли и боли при глотании, ограничение открывания рта, отек мягких тканей лица. При объективном осмотре в течение 7 суток у пациентов трех групп отмечены следующие основные симптомы: реакция регионарных лимфатических узлов, гиперемия и отек слизистой оболочки ретромолярной области.

Для подтверждения клинических результатов проведен двухфакторный дисперсионный анализ, с помощью которого исследовалось влияние на продолжительность послеоперационных клинических симптомов факторов: наличие или отсутствие явлений перикоронита и способа заполнения послеоперационной костной полости.

На продолжительность проявления самопроизвольной боли оказывали влияние наличие воспаления ($p < 0,007$) и способ заполнения послеоперационной костной полости ($p < 0,0000001$). График средней продолжительности проявления воспаления и спосо-

Сведения об авторах:

ЛОБАНОВА Надежда Ивановна, канд. мед. наук, доцент, кафедра хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, ГБОУ ВПО КемГМА Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: lobama@mail.ru

КИРЕЙЧУК Валентина Петровна, канд. мед. наук, доцент, кафедра детской стоматологии, ортодонтии и пропедевтики стоматологических заболеваний, ГБОУ ВПО КемГМА Минздрава России, г. Кемерово, Россия.

КАГАН Елена Сергеевна, канд. техн. наук, доцент, кафедра прикладной математики, ФГБОУ ВПО КемГУ, г. Кемерово, Россия.

ба заполнения костной полости представлен на рисунке 1.

Анализ результатов, представленных на рисунке 1, позволяет сделать вывод о том, что при наличии воспаления средняя продолжительность самопроизвольной боли длительнее, чем в группах пациентов, где отсутствовало воспаление при любом способе заполнения. Наибольшие различия наблюдались у лиц, которым заполнение костной полости проводилось кровяным сгустком (3,81 – 4,52 суток). Наименьшие различия между группами пациентов с отсутствием и наличием воспаления наблюдались в группах, где заполнение остаточных костных полостей производилось с применением БоТП (2,0 – 2,2 суток).

На продолжительность проявления боли при глотании значительное влияние оказывал способ заполнения костной полости ($p < 0,0000001$). График средней продолжительности проявления боли при глотании в различных группах пациентов в зависимости от наличия воспаления и способа заполнения костной полости представлен на рисунке 2.

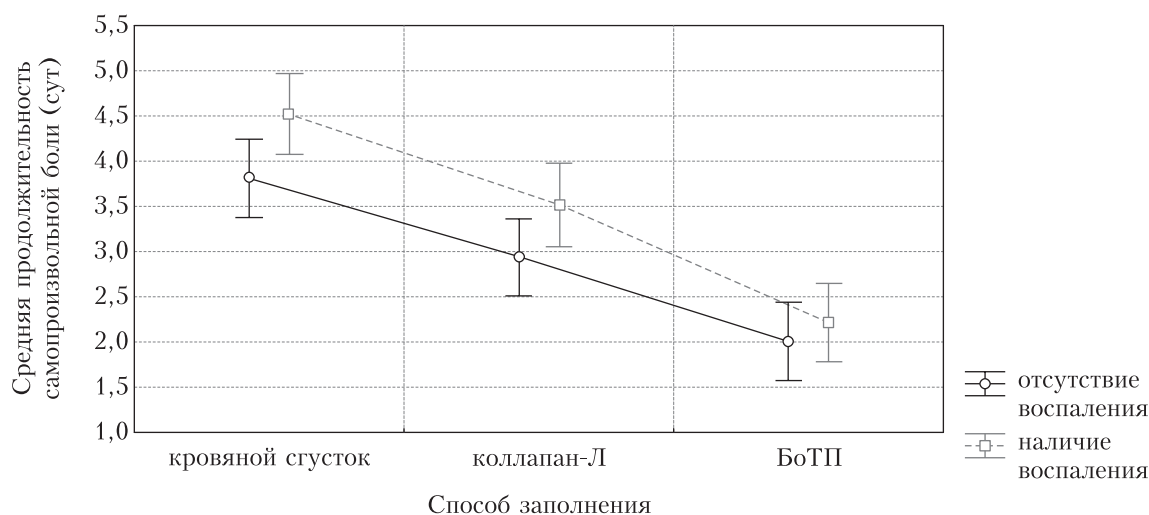
Наибольшая продолжительность боли при глотании наблюдалась в группах пациентов, у которых заполнение костной полости осуществлялось кровяным сгустком (4,07 суток). Наименьшая продолжительность боли наблюдалась у лиц, которым заполнение костной полости осуществлялось БоТП (2 суток). Причем, даже при наличии воспаления у пациентов III группы средняя продолжительность боли при глотании существенно меньше, чем в группах больных,

не имеющих воспаления, но которым заполнение остаточных костных полостей производилось другими способами (кровяным сгустком и «Коллапан-Л»). Наличие воспаления на значение данного показателя значимого влияния не оказывало.

В послеоперационном периоде пациенты предъявляли жалобы на ограничение открывания рта, за счет воспалительной контрактуры жевательных мышц. На продолжительность контрактуры жевательных мышц оказывали влияние наличие воспаления ($p < 0,01$) и способ заполнения послеоперационной костной полости ($p < 0,00001$). График средней продолжительности контрактуры жевательной мышцы в различных группах пациентов в зависимости от наличия воспаления и способа заполнения представлен на рисунке 3.

Наибольшая продолжительность контрактуры жевательной мышцы наблюдалась в группе пациентов, которым заполнение проводилось кровяным сгустком и при наличии явлений перикоронита (4,18 суток). При сравнении группы с наличием воспалительного процесса и заполнением лунки коллапаном-Л (П«Б») с группой пациентов с отсутствием воспаления и заполнением костной полости кровяным сгустком (I«А») выявлено, что средняя продолжительность контрактуры жевательных мышц в этих группах практически не различалась и составляла от 3 до 4 суток. В то время как у пациентов III группы (как при на-

Рисунок 1
Средняя продолжительность самопроизвольной боли в группах пациентов в зависимости от способа заполнения костной полости и наличия воспаления (в сутках)
Picture 1
Average duration of reasonless pain in groups of patients in their dependence on methods of filling bone cavity and inflammation manifested (by a day)



Information about authors:

LOBANOVA Nadezda Ivanovna, candidate of medical sciences, docent, department of surgical dentistry and oral surgery, Kemerovo State Medical Academy, Kemerovo, Russia. E-mail: lobama@mail.ru

KIREYCHUK Valentina Petrovna, candidate of medical sciences, docent, department of pediatric dentistry, orthodontics and propedeutics of stomatology diseases, Kemerovo State Medical Academy, Kemerovo, Russia.

KAGAN Elena Sergeevna, candidate of technical sciences, docent, department of applied mathematics, Kemerovo State University, Kemerovo, Russia.

Рисунок 2

Средняя продолжительность боли при глотании в группах пациентов в зависимости от способа заполнения костной полости и наличия воспаления (в сутках)

Picture 2

Average duration of pain when swallowing in groups of patients in their dependence on methods of filling bone cavity and inflammation manifested (by a day)

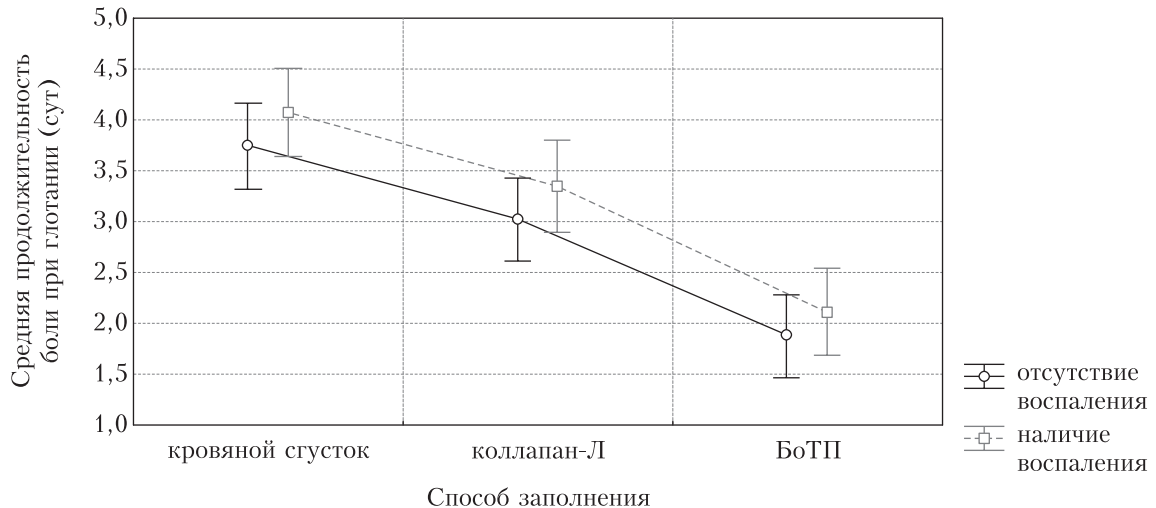
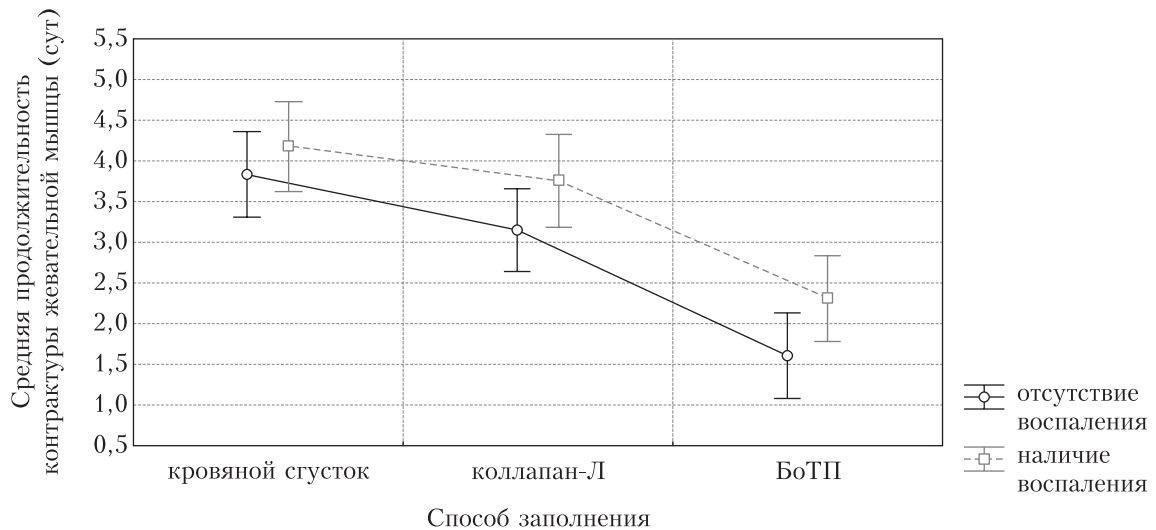


Рисунок 3

Средняя продолжительность контрактуры жевательных мышц в группах пациентов в зависимости от способа заполнения костной полости и наличия воспаления (в сутках)

Picture 3

Average duration contracture of masseter muscles in groups of patients in their dependence on methods of filling bone cavity and inflammation manifested (by a day)



личии, так и при отсутствии воспаления) с заполнением костной полости БоТП средняя продолжительность контрактуры жевательных мышц меньше, чем при других способах заполнения, даже в группах с отсутствием воспаления. В группе III«А» (при отсутствии воспаления и способе заполнения БоТП) средняя продолжительность контрактуры жевательных мышц составила всего 1,6 суток.

У пациентов всех групп в первые трое суток после операции имелся отек мягких тканей подчелюстной

и щечной областей на стороне оперативного вмешательства. На продолжительность отека мягких тканей лица оказывали влияние наличие воспаления ($p < 0,03$) и способ заполнения ($p < 0,00001$). Взаимоотношение средней продолжительности отека мягких тканей лица в различных группах больных в зависимости от наличия воспаления и способа заполнения отражено на рисунке 4.

При наличии воспаления в группах с соответствующими способами заполнения средняя продол-

жительность отека мягких тканей лица длительнее, чем в группах больных, где воспаление отсутствовало. Наибольшие различия наблюдались в группах I«А» и I«Б», где заживление лунки происходило под кровяным сгустком. В этих же группах средняя продолжительность отека мягких тканей длительнее, чем при других способах заполнения (соответственно, 4,14 и 4,58). При заполнении костной полости коллапаном-Л отечность мягких тканей сохранялась в среднем от 3,31 до 3,86 суток в зависимости от наличия воспаления. Наименьшие различия наблюдались в группах III«А» и III«Б» (и с отсутствием и с наличием воспаления), которым заполнение костной полости производилось БоТП. При применении БоТП продолжительность отека мягких тканей меньше, чем при других способах заполнения (2,5 суток).

Изучая длительность проявления симптома «гиперемия и отек слизистой оболочки» в области послеоперационной раны, проведенный дисперсионный анализ выявил влияние наличия воспаления ($p < 0,0002$) и способа заполнения костной полости ($p < 0,00001$). Анализ средней продолжительности проявления гиперемии и отека ретромолярной области в различных группах пациентов в зависимости от наличия воспаления и способа заполнения иллюстрирован на рисунке 5.

Наибольшая продолжительность гиперемии и отека слизистой оболочки ретромолярной области наблюдалась в группах больных, у которых лунка заживала под кровяным сгустком (длительность этого симптома более 4,5 суток). Наличие воспаления значительно усугубляло этот симптом. Наименьшая продолжительность симптома наблюдалась у пациентов, которым проводилось заполнение остаточной костной полости БоТП (в пределах 2,5-3 суток). Причем при данном способе заполнения различие сред-

них сроков продолжительности гиперемии и отека слизистой ретромолярной области в группах больных с наличием и отсутствием воспаления статистически незначимы.

В послеоперационном периоде отмечалась реакция регионарных лимфатических узлов. При проведении дисперсионного анализа установлено, что на продолжительность их реакции оказывали влияние наличие воспаления ($p < 0,0015$) и способ заполнения остаточной костной полости ($p < 0,00001$). Результаты изучения средней продолжительности реакции регионарных лимфатических узлов в различных группах пациентов в зависимости от наличия воспаления и способа заполнения представлены на рисунке 6.

Наибольшая продолжительность реакции регионарных лимфатических узлов наблюдалась при заполнении лунки кровяным сгустком, наименьшая — при заполнении БоТП. При наличии воспаления, в случае заполнения кровяным сгустком средняя продолжительность реакции регионарных лимфатических узлов незначимо выше (5,85 суток), чем в группе больных с наличием воспалительного процесса, заполнение которым проводилось коллапаном-Л (5,68 суток). Наличие воспалительного процесса увеличивает продолжительность реакции регионарных лимфатических узлов при способах заполнения: кровяной сгусток и «Коллапан-Л».

При исследовании влияния наличия воспаления и способа заполнения костной полости на продолжительность гипертермии тела свыше $37,0^{\circ}\text{C}$ получили следующие результаты дисперсионного анализа. На исследуемый показатель влияли наличие воспаления ($p < 0,02$) и способ заполнения костной полости ($p < 0,00001$) (рис. 7).

Наименьшая продолжительность повышения температуры тела наблюдалась в группе больных, запол-

Рисунок 4
Средняя продолжительность отека мягких тканей лица в группах пациентов в зависимости от способа заполнения костной полости и наличия воспаления (в сутках)
Picture 4
Average duration edemas soft face fabric in groups of patients in their dependence on methods of filling bone cavity and inflammation manifested (by a day)

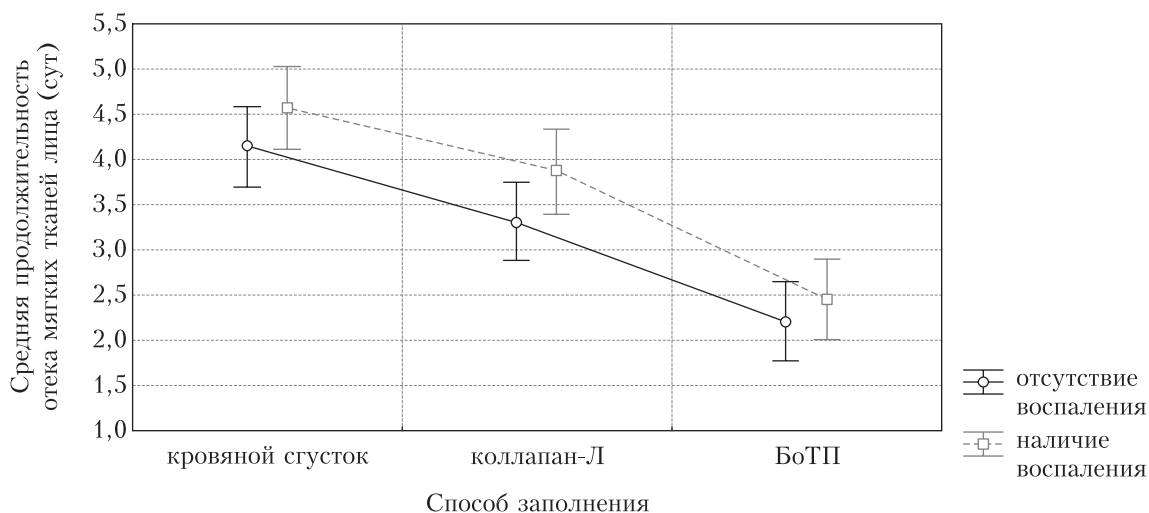


Рисунок 5

Средняя продолжительность гиперемии и отека слизистой оболочки в группах пациентов в зависимости от способа заполнения костной раны и наличия воспаления (в сутках)

Picture 5

Average duration edemas of mucous membrane in groups of patients in their dependence on methods of filling bone cavity and inflammation manifested (by a day)

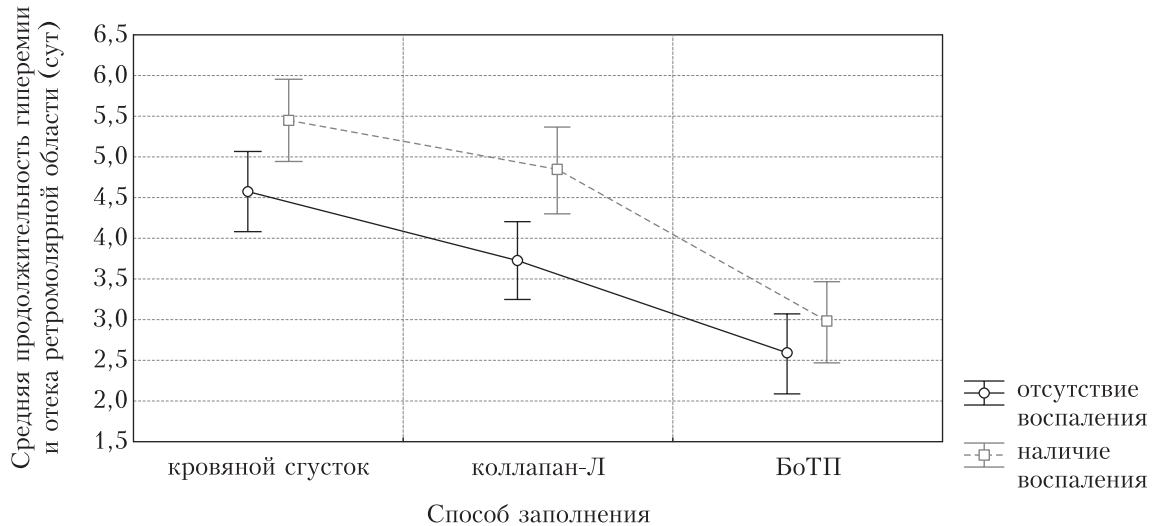
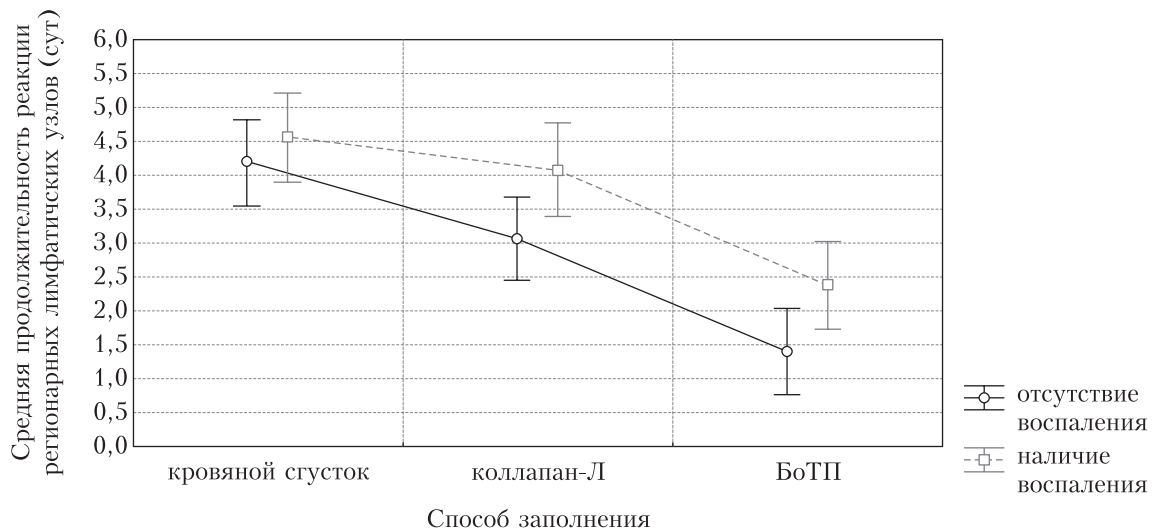


Рисунок 6

Средняя продолжительность реакции регионарных лимфатических узлов в группах пациентов в зависимости от способа заполнения костной полости и наличия воспаления (в сутках)

Picture 6

Average duration of reaction of local lymphatic nodules in groups of patients in their dependence on methods of filling bone cavity and inflammation manifested (by a day)



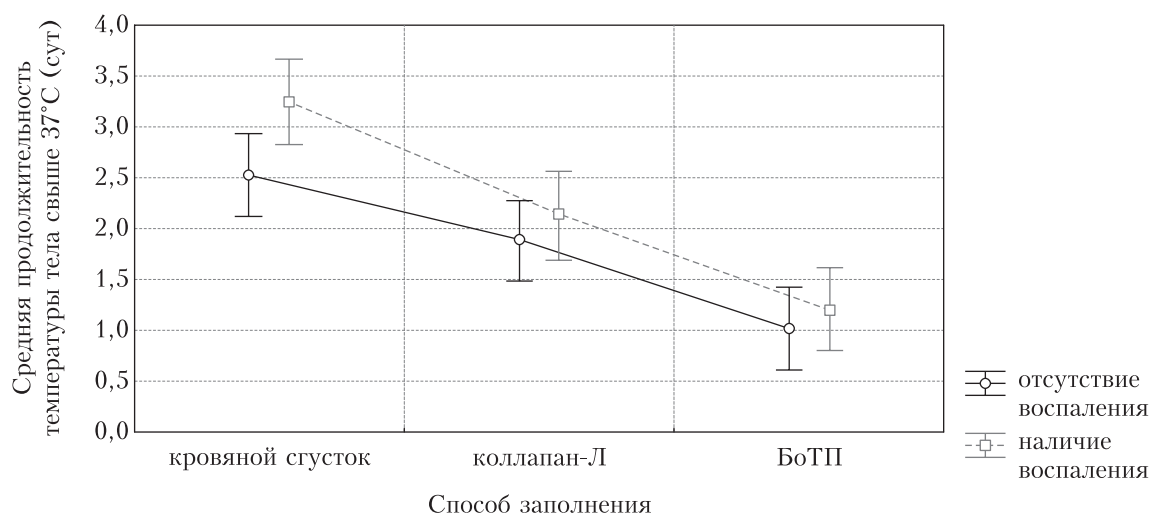
нение костной полости которым проводилось БоТП (в течение суток). Причем, наличие воспалительного процесса (перикоронита) практически не увеличивает ($p = 0,3$) продолжительность этого симптома. Наибольшая продолжительность гипертермии тела наблюдалась у лиц, заполнение костной полости у которых осуществлялось кровяным сгустком (от 2,53 до 3,25 суток). Наличие воспалительного процесса увеличивало продолжительность этого показателя.

При заполнении костной полости коллапаном-Л этот симптом сохранялся около двух суток.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установлено, что послеоперационные клинические симптомы при хирургическом лечении затрудненного прорезывания НТМ наименее продолжительны при заполнении остаточной костной полости БоТП.

Рисунок 7
Средняя продолжительность повышения температуры тела свыше 37,0°C в группах пациентов в зависимости от способа заполнения костной полости и наличия воспаления (в сутках)
Picture 7
Average duration of rising body temperature over 37,0°C in groups of patients in their dependence on methods of filling bone cavity and inflammation manifested (by a day)



ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

- Iordanishvili AK, Vasilchenko GA, Sagalaty AM, Iljina OU. Medical, social and economical aspects of impeded teething of «wisdom» teeth. Stomatology institution. 2011; 1: 28-29. Russian (Иорданишвили А.К., Васильченко Г.А., Сагалаты А.М., Ильина О.Ю. Медицинские, социальные и экономические аспекты затрудненного прорезывания зубов «мудрости» // Институт стоматологии. 2011. №1 (50). С. 28-29).
- Korotkikh NG, Shalaev OU. Comparative analysis of clinical examination results of patients with difficult teething of mandibular wisdom tooth. Russian stomatology journal. 2007; 1: 36-38. Russian (Коротких Н.Г., Шалаев О.Ю. Сравнительная оценка результатов клинического обследования пациентов с затрудненным прорезыванием нижнего зуба мудрости // Российский стоматологический журнал. 2007. № 1. С. 36-38).
- Marugina TL, Kan VV, Fedotov VV, Zagorodnih ES. Diagnosis, prevention and treatment of diseases of the eight low teething teeth Modern investigations of social problems (electronic scientific magazine). № 4(12), 2012 www.sisp.nkras.ru. Russian (Маругина Т.Л., Кан В.В., Федотов В.В., Загородних Е.С. Диагностика, профилактика и лечение болезней прорезывания нижних восьмых зубов Современные исследования социальных проблем (электронный научный журнал). 2012. № 4(12). www.sisp.nkras.ru).
- Morozov MB, Bychkov AI. The results of microbiological investigation of wound surface after the extraction of mandibular third molar operation. Dental Forum. 2011; 1: 14-16. Russian (Морозов М.Б., Бычков А.И. Результаты микробиологического исследования раневой поверхности после операции сложного удаления нижнего третьего моляра //Dental Forum. 2011. № 1(37). С. 14-16).
- Sirak SV, Sletov AA, Alimov AS et al. Clinico-experimental basis of Kollost usage and bioresorbed membrane Diplen-Gamm and Parodonkol at extraction of impacted and dystopic third mandibular molars. Stomatology. 2008; 2: 10-14. Russian (Сирак С.В., Слетов А.А., Алимов А.Ш. и др. Клинико-экспериментальное обоснование применения препарата Коллост и биорезорбируемых мембран Диплен-Гам и Пародонкол при удалении ретенционных и дистопированных нижних третьих моляров //Стоматология. 2008. № 2. С. 10-14).
- Laskin UB. Usage of bioplastic materials in surgical dentistry at extraction of impacted mandibular wisdom teeth and dystopic teeth. Bulletin of medical stomatology institute. 2008; 1-2: 6-10. Russian (Ласкин Ю.Б. Использование биопластических материалов в практике хирургической стоматологии при удалении ретенционных нижних зубов мудрости и дистопированных зубов //Вестник Медицинского стоматологического института. 2008. № 1-2. С. 6-10).
- Marx R., Garg AK. Dental and craniofacial applications of platelet-rich plasma. Carol Stream: Quintessence Publishing Co, Inc., 2005. 221 p. (3-49).
- Adda F. Fibrin rich thrombocytes. Clinical stomatology. 2003; 1: 67-69. Russian (Adda F. Тромбоциты с высоким содержанием фибрина //Клиническая стоматология. 2003. № 1. С. 67-69).
- Obolenskin VN, Ermolova DA. The use of thrombocytic growth factors and collagen-containing substances in treatment of the chronic wounds of various etiology. Surgery. The Pirogov N.I. 2012; 5: 42-47. Russian (Оболеский В.Н., Ермолова Д.А. Применение тромбоцитарных факторов роста и коллагеновых биопрепаратов в лечении больных с хроническими трофическими язвами различной этиологии //Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2012. № 5. С. 42-47).
- Ivanov PU, Zhuravlev VP, Makeyev OG. The usage of enriched thrombocyte plasma for prophylaxis of jaws atrophy before dental implantation. The Ural Bulletin of academic science. 2011; 1: 76-78. Russian (Иванов П.Ю., Журавлев В.П., Макеев О.Г. Применение богатой тромбоцитами плазмы для профилактики атрофии челюстей перед дентальной имплантацией //Вестник Уральской академической науки. 2011. № 1(33). С. 76-78).

11. Robustova TG, Grebennikova IP. Plasma, enriched with thrombocytes at bone recovery surgery. Russian stomatology journal. 2005; 2: 19-22. Russian (Робустова Т.Г., Гребенникова И.П. Плазма, обогащенная тромбоцитами, при костно-восстановительных операциях на челюстях //Российский стоматологический журнал. 2005. № 2. С. 19-22).



Статья поступила в редакцию 17.08.2015 г.

Рябинина Е.Н., Мосейко У.А., Чичиленко М.В.
 Кемеровская областная клиническая больница,
 Поликлиника № 6,
 Кемеровская государственная медицинская академия,
 г. Кемерово

ЭФФЕКТИВНОСТЬ НЕМЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ И ОГРАНИЧЕНИЯ ТАБАКОКУРЕНИЯ У ЛИЦ ЮНОШЕСКОГО ВОЗРАСТА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛА

Предмет исследования (наблюдения). Число курящих, бросивших и начавших курить среди 765 студентов (335 юношей и 430 девушек) медицинской академии в возрасте 17-20 лет.

Цель исследования. Оценка эффективности немедикаментозной профилактики курения у лиц юношеского возраста в зависимости от половой принадлежности.

Методы исследования. Анкетирование, измерение артериального давления, определение частоты сокращений сердца и индекса напряжения регуляторных систем при проведении математического анализа ритма сердца.

Основные результаты. При повторном обследовании, через 6-8 месяцев после комплексного эмоционально-психологического воздействия, не только информирующего о вреде табакокурения, но и обучающего борьбе со стрессами, от вредной привычки отказались 27 % куривших ранее юношей и 41 % ранее куривших девушек. У девушек, бросивших курить, значительно снизились ЧСС покоя, АД и ИН регуляторных систем.

Область их применения. Школы здоровья, профилактические программы в пульмонологических и кардиологических отделениях лечебных учреждений, учебные программы по физиологии и валеологии в образовательных учреждениях.

Заключение. Выявлена большая эффективность когнитивно-мотивирующих воздействий среди девушек, состоящая не только в ограничении прироста, как у юношей, но и в снижении числа курящих лиц.

Ключевые слова: юношеский возраст; курение; гендерные особенности; профилактика.

Ryabinina EN, Moseyko UA, Chichilenko MV.

Kemerovo Regional Clinical Hospital,
 The policlinic № 6,
 Kemerovo State Medical Academy, Kemerovo

EFFECTIVENESS OF NON-PHARMACOLOGICAL PREVENTION AND TOBACCO CONTROL IN YOUNG PEOPLE OF ACCORDING TO SEX

The subject of research (monitoring): The number of smokers who quit and started smoking among 765 students (335 boys and 430 girls) Medical Academy at the age of 17-20 years.

Objective: Evaluation of the effectiveness of non-pharmacological characteristics of smoking prevention in young people, depending on gender.

Methods: The survey, blood pressure measurement, determination of heart rate and the index of regulatory systems tension during the mathematical analysis of heart rhythm.

Results: During re-examination, in 6-8 months after the complex emotional and psychological impact, not only informing about the dangers of smoking, but also learning to deal with stress, a bad habit 27 % of smokers abandoned before 41 % of boys and girls who smoke earlier. The girls who quit smoking significantly decreased resting heart rate, blood pressure and IQ regulatory systems.

Conclusions: Revealed greater efficacy of cognitive-motivational impact among girls, which consists not only in limiting growth, as the young men, but also in reducing the number of smoking people.

Key words: youth age; smoking; gender-sensitive; prevention.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются ведущей причиной инвалидизации и смертности — только от ишемической болезни сердца в мире умирают около 7 млн. человек. По крайней мере, 75 % новых случаев ССЗ можно объяснить наличием факторов риска (ФР), среди которых одну из ведущих позиций занимает курение [1].

В настоящее время во всем мире ведется масштабная антитабачная кампания в рамках принятой в 2003 году Рамочной конвенции ВОЗ по борьбе против табака. Это международное соглашение принято в ответ на глобализацию табачной эпидемии. По данным «Глобального опроса взрослого населения о потреблении табака», в России курят более 60 % муж-

чин и около 22 % женщин; пассивному курению подвергается около 80 % населения страны [2]. Несмотря на то, что распространенность курения в Российской Федерации одна из самых высоких в мире, как среди взрослого населения, так и среди несовершеннолетних, Россия в течение пяти лет откладывала присоединение к конвенции и лишь в 2008 году стала 157-й страной — участницей договора. В 2013 году в России принят федеральный закон «Об охране здоровья граждан от воздействия окружающего табачного дыма и последствий потребления табака», предусматривающий запрет курения в общественных местах, запрет на рекламу табачных изделий и ограничение розничной торговли, в частности, несовершеннолетним. Одним из положений Рамочной конвенции и федерального закона является поддержка и укрепление системы информирования населения по вопросам борьбы с курением.

Важно отметить, что добиться контроля над поведенческими ФР и изменить стиль жизни человека — крайне сложная задача. К сожалению, лишь в 25 % случаев удается повысить приверженность человека постулатам здорового образа жизни, если таковые не являются привычкой. Возникает законный вопрос о целесообразности и необходимости ранней профилактики, начиная с детского и подросткового возрастов. Раннее начало профилактики, когда еще отсутствуют ФР или только идет их формирование, а проявление носит нестойкий, непостоянный характер, когда еще не сложился стереотип поведения, представляется наиболее перспективным [1].

Надо признать, что далеко не все программы по профилактике курения даже в юном возрасте оказываются успешными. Несколько хорошо спланированных широкомасштабных профилактических проектов в американских школах не оправдали надежд и показали низкую отдаленную эффективность. Эффект оказался ниже ожидаемого — число лиц, отказавшихся от курения, составило лишь 17 %, несмотря на то, что многие школьники недавно начали курить, и у большинства из них не развилась еще никотиновая зависимость. Кроме того, достигнутый эффект нивелировался через несколько лет [1].

Отмечается, что для успешной профилактической работы с молодежью необходимо исследовать механизм мотивации поведения, позволяющий раскрыть узловые моменты, приводящие к формированию поведенческих ФР. Так, например, около 60 % первокурсников связывают свое пристрастие к сигарете со стрессом, причем к старшим курсам число жизненных проблем значительно возрастает, также как и число курящих студентов [3].

По данным международного отчета ВОЗ, охватывающего 40 стран Европы и Северной Америки,

российские подростки по курению табака и употреблению алкоголя, по сравнению с их западноевропейскими и американскими сверстниками, к 2010 году стали практически лидерами. Молодежь старше 18 лет имеет еще более высокий, чем подростки, уровень рискованного поведения. Вполне очевидно, что именно школа и вузы могут и должны стать основной здоровьесберегающей средой.

Повышение эффективности помощи подросткам и лицам юношеского возраста возможно лишь при комплексном медико-психо-социальном подходе с усилением профилактического компонента [4]. Наиболее эффективной формой является совместная диагностическая, лечебно-профилактическая и оздоровительная работа, осуществляемая в рамках специально разработанных моделей формирования культуры здоровья среди студенческой молодежи при объединении усилий лечебных и образовательных учреждений, так как известна социализирующая роль образования [5].

В то же время многие вопросы, связанные с ранней профилактикой, являются дискуссионными, например, сочетание популяционного и индивидуального подходов; многие ученые придерживаются мнения, что популяционный подход более предпочтителен. При этом большое значение имеет дифференцированный подход, учитывающий специфику интересов и потребностей молодых лиц разного пола, выбор форм работы [3]. Очень важен вопрос о поиске новых форм профилактической работы и методик вовлечения молодежи в охрану своего здоровья [6].

В связи с этим, гендерные дифференциации в поведении риска чрезвычайно значимы в силу потенциально важного практического применения их результатов для повышения эффективности профилактических программ, что и явилось **целью настоящего исследования**.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Среди 765 студентов медицинской академии (335 юношей и 430 девушек) в возрасте 17-20 лет при обязательном добровольном информированном согласии апробировали метод психологического воздействия, направленный на отказ от курения. Исследование проводили с использованием неинвазивных методов в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации об этических принципах проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов (2013 г.).

Путем анкетирования испытуемых выясняли длительность и интенсивность курения, а также мотивы курения или тип курительного поведения при помощи модифицированной анкеты Д. Хорна. У всех испытуемых определяли уровень тревожности при помощи опросника Дж. Тейлора, измеряли частоту сокращений сердца (ЧСС) и артериальное давление (АД), проводили математический анализ ритма сердца.

Корреспонденцию адресовать:

РЯБИНИНА Елена Николаевна

650066, Кемерово, пр. Октябрьский, 22,

ГАУЗ «КОКБ».

Тел.: 8 (3842) 39-65-56; +7-905-902-13-65.

E-mail: helen-ryabinina@mail.ru

Исследования выполняли в условиях лаборатории в утренние часы — с 8.00 до 12.00. Испытуемых заранее предупреждали, что исследования могут быть выполнены только при условии отсутствия жалоб; не ранее, чем через месяц после завершения лечения острого или обострения хронического заболевания; не ранее, чем через сутки после физических, токсических, алиментарных или психоэмоциональных нагрузок, не являющихся привычными; натощак или не ранее, чем через 2 часа после легкого завтрака и курения.

Все испытуемые были разделены на 3 группы: группу информирования (109 юношей и 137 девушек), группу воздействий (126 юношей и 168 девушек) и группу сравнения (100 юношей и 125 девушек).

В каждой группе наблюдений исследования проводили дважды: первое (I) в сентябре-октябре — для получения исходных данных; второе (II), с интервалом 6-8 месяцев, в апреле-мае — для оценки изменений. В группе сравнения проводили только исследования. В группе информирования испытуемые получали (в письменном виде) результаты исследования, т.е. сведения о состоянии физиологических параметров организма, а также печатные информационные буклеты о вреде курения. В группе воздействий использовали: 1) индивидуальные мотивирующие приёмы с визуализацией и трактовкой результатов первого исследования; 2) разъяснительные беседы в малых аудиториях (по 10-15 человек) о способах борьбы с курением и ограничении стрессов; 3) демонстрацию видеофильмов. Такие когнитивно-мотивирующие воздействия предполагали не только повышение информированности молодежи об основных факторах риска развития ССЗ, но и были рассчита-

ны на эмоциональное восприятие информации о последствиях курения, о значении и проявлении стрессов.

Обработку материала проводили с использованием программ Microsoft Office Excel 2007 (лицензия 89388-707-3672863-65246) для формирования базы данных и STATISTICA, версия 6.1 (лицензия AXXR008G-646720FAN24) для статистического анализа.

Количественные переменные представлены в виде среднего значения и его стандартного отклонения ($M \pm SD$), качественные переменные — в виде абсолютного и относительного числа наблюдений. Статистическую обработку проводили с учетом характера распределения величин в полученных совокупностях. Правильность распределения выборки проверяли с помощью теста Колмогорова-Смирнова. В связи с отсутствием нормального распределения для сравнения групп использовали непараметрический критерий Манна-Уитни (для количественных показателей) и критерий χ^2 (для качественных показателей). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе результатов первого обследования выяснилось, что среди студентов медицинской академии 17-20-летнего возраста курят более 40 % юношей и около 15 % девушек, при этом статистически значимых различий в распространенности курения среди студентов одного пола в разных группах наблюдений не обнаружено (табл. 1).

При анализе результатов второго обследования, проведенного через 6-8 месяцев, выяснилось, что в группе сравнения, где не проводили профилактичес-

Таблица 1
Распространенность курения (абсолютные и относительные значения) среди лиц юношеского возраста в разных группах наблюдений до (I) и после (II) применения немедикаментозной профилактики

Table 1
Smoking prevalence (absolute and relative values) among youthful age in different groups of observations before (I) and after (II) use of non-pharmacological prophylaxis

	Юноши			Девушки		
	I	II	χ^2 (P)	I	II	χ^2 (P)
Группа информирования	44 (40 %) n = 109	52 (48 %) n = 109	1,19 (0,275)	22 (16 %) n = 137	26 (19 %) n = 137	0,40 (0,525)
χ^2 (P)	0,06 (0,811)	7,1 (0,008)		0,14 (0,709)	8,78 (0,003)	
Группа сравнения	42 (42 %) n = 100	66 (66 %) n = 100	11,59 (0,0007)	18 (14 %) n = 125	44 (35 %) n = 125	14,5 (0,0001)
χ^2 (P)	0,06 (0,803)	9,69 (0,002)		0,10 (0,748)	38,59 (0,000)	
Группа воздействия	55 (44 %) n = 126	57 (45 %) n = 126	0,06 (0,800)	22 (13 %) n = 168	11 (7 %) n = 168	4,07 (0,044)

Примечание: жирным шрифтом выделены статистически значимые различия в числе курящих лиц между разными группами наблюдений и в динамике (между первым и вторым исследованиями).

Note: bold statistically significant differences in the number of tobacco smoking among the various groups of observations and dynamics (between the first and second study).

Сведения об авторах:

РЯБИНИНА Елена Николаевна, врач функциональной диагностики, ГАУЗ «КОКБ», г. Кемерово, Россия. E-mail: helen-ryabinina@mail.ru
МОСЕЙКО Ульяна Анатольевна, врач акушер-гинеколог, МБУЗ Поликлиника № 6, г. Кемерово, Россия.

ЧИЧИЛЕНКО Маргарита Валентиновна, доктор мед.наук, профессор, кафедра нормальной физиологии, ГБОУ ВПО КемГМА Минздрава России, г. Кемерово, Россия.

ких мероприятий, число курящих лиц увеличилось — в 1,6 раза среди юношей и в 2,4 раза среди девушек (табл. 1). Такое повышение числа курящих подтверждает данные о характерном увеличении распространенности курения среди молодежи в процессе обучения в вузе, особенно у лиц женского пола [7, 8].

Возможно, это связано с тем, что у студентов в начале обучения в вузе идет адаптация к смене быта, новым интеллектуальным и психоэмоциональным нагрузкам. Курение в этой ситуации может являться источником положительных эмоций, и, в какой-то мере, защищать от стресса, так как депрессивная уязвимость является предпосылкой курения студентов [9].

При анализе распространенности основных мотивов курения установлено, что для лиц обоего пола чаще всего преобладающим мотивом курения является «поддержка» или снятие эмоционального напряжения. Этот мотив (из шести основных по Хорну) является лидирующим у третьей части юношей и девушек. Полученные результаты согласуются с данными литературы о том, что большинство первокурсников связывают свое пристрастие к сигарете со стрессом, причем к старшим курсам число жизненных проблем значительно возрастает, также как и число курящих студентов [3].

В группе информирования число курящих лиц также возросло, хотя и в меньшей степени — в 1,2 раза у лиц обоего пола (табл. 1). Это подтверждает сведения о том, что у студентов-медиков приобщение к медицинской информации парадоксально сочетается с увеличением распространенности привычки к курению [10, 11].

В третьей группе наблюдений, где применялись комплексные когнитивно-мотивирующие воздействия, число курящих юношей практически не изменилось, а число курящих девушек уменьшилось наполовину (табл. 1).

Действительно, примененная в работе система профилактики курения заметно сдерживает рост числа курящих лиц среди студенческой молодежи. Возможно, это связано с комплексным подходом к профилактике, так как одновременное воздействие на несколько факторов риска обеспечивает наибольшую эффективность профилактической работы. Известно, что взаимосвязи факторов риска очень сложны — многие из них не только приводят к развитию новых, но и усугубляют, усиливают негативные влияния уже существующих факторов риска, замыкая, таким образом, порочные круги.

Следует отметить, однако, что даже в группе сравнения выявлено 2% юношей и девушек, бросивших курить. По-видимому, эти спонтанные самостоятельные отказы от курения, не связанные с профилактическими мероприятиями, объясняются, во-первых,

спецификой контингента — юным возрастом и, следовательно, небольшим стажем курения (в среднем $4,3 \pm 0,9$ и $2,8 \pm 0,7$ лет у юношей и девушек соответственно) и, во-вторых, тем, что преобладающими мотивами курения у лиц молодого возраста являются психологические, не приобретшие еще характер зависимости.

Исследование мотивов курения в настоящее время является важным этапом в проведении работ, направленных на коррекцию табакокурения. При анализе интенсивности основных мотивов курения выяснилось, что у лиц юношеского возраста ни один из мотивов не достигает высокой степени выраженности (более 11 баллов). Большая часть побудительных мотивов курения, как у юношей, так и у девушек, имеют среднюю степень выраженности. Однако некоторые из мотивов слабо выражены (менее 7 баллов).

Применение профилактической системы увеличивает число отказов от курения: у юношей до 5 % ($\chi^2 = 1,25$ при $P = 0,264$ по отношению к показателям группы сравнения), у девушек — в большей мере, до 8 % ($\chi^2 = 5,56$ при $P = 0,018$ по отношению к группе сравнения).

При детальном анализе распределения лиц с разным отношением к курению внутри каждой группы наблюдений оказалось, что ограничение прироста числа курящих лиц происходит не только и не столько за счет отказа некоторых студентов от курения, сколько за счет снижения числа вовлеченных в процесс курения новых, ранее некурящих, студентов (рис.). Так, в группе сравнения их число составило 26 % среди юношей и 22 % среди девушек. В группе воздействия число приобщившихся к курению юношей было в 4 раза меньшим ($\chi^2 = 16,85$ при $P = 0,000...$ по отношению к группе сравнения), а среди девушек оно составило лишь 1 % ($\chi^2 = 35,08$ при $P = 0,000...$ по отношению к группе сравнения).

Наличие лиц, приобщившихся к курению, несмотря на информирование и когнитивно-мотивирующие воздействия, можно связать с тем, что обучение в медицинском вузе — это информационно-стрессовая ситуация, а ведущим мотивом курения является защита от стрессов. Кроме того, молодым людям трудно поверить в то, что им может угрожать смертельная болезнь или необратимый процесс разрушения организма. К тому же они склонны переоценивать свои волевые качества («брошу, если захочу»), устойчивы к мерам негативной профилактики. В их быденном сознании, курение не считается девиацией [6].

Таким образом, профилактический эффект от примененной в работе системы заметнее выражен у девушек и заключается не только в ограничении прироста, как у юношей, но и в достоверном снижении числа курящих лиц в группе воздействия в отличие

Information about authors:

RYABININA Elena Nicolaevna, doctor of functional diagnostics, Kemerovo Regional Clinical Hospital, Kemerovo, Russia. E-mail: helen-ryabinina@mail.ru

MOSEYKO Ulyana Anatolievna, doctor of obstetrician-gynaecologist, Policlinic N 6, Kemerovo, Russia.

CHICHILENKO Margarita Valentinovna, doctor of medical sciences, professor, department of normal physiology, Kemerovo State Medical Academy, Kemerovo, Russia.

Рисунок

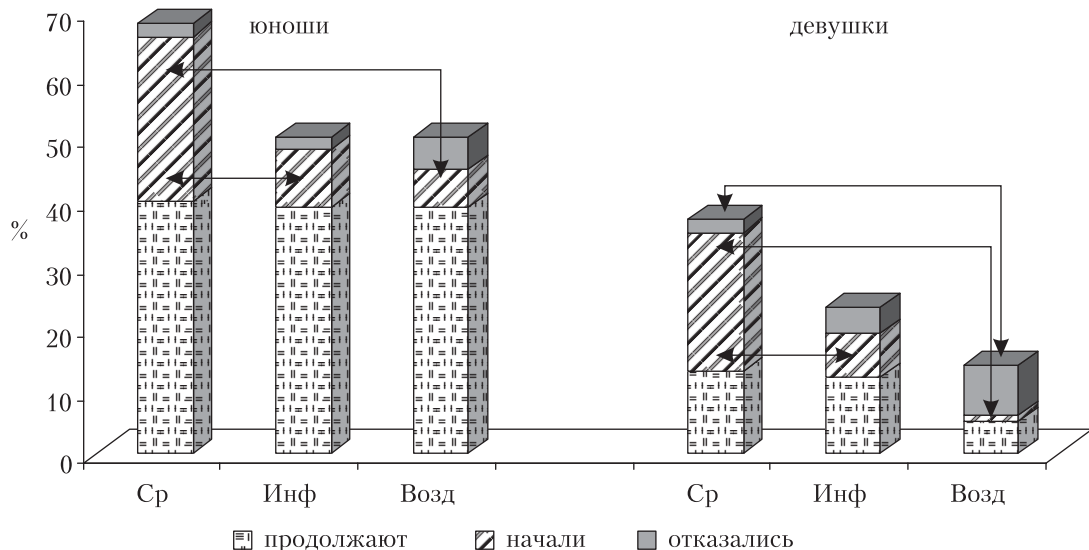
Результаты профилактической работы: динамика изменений относительного числа (%) лиц юношеского возраста с разным отношением к курению

Примечание: стрелками отмечены различия в числе начавших курить при $P < 0,01$ и отказавшихся от курения при $P < 0,05$ среди лиц одного пола; Ср - группа сравнения; Инф - группа информирования; Возд - группа воздействия.

Picture

The results of preventive work: dynamics of changes in the relative number (%) of teenagers with a different attitude to smoking

Notes: arrow marked differences in the number started smoking at $P < 0,01$ and quit rates at $P < 0,05$ among persons of the same sex; CG - the comparison group; GI - group information; GE - group exposure.



от группы сравнения (табл. 1). Вероятно, это связано с особенностями женского организма, проявляющимися в том, что девушки более эмоциональны и восприимчивы к воздействиям не столько информационным, сколько эмоциональным. Курящие девушки более тревожны и невротичны [12].

У курящих девушек, по сравнению с некурящими, выше уровень личностной тревожности по Дж. Телору и индекс напряжения (ИН) регуляторных систем (табл. 2). Взаимосвязи таких факторов, как курение

и высокая тревожность свидетельствуют о возможности однонаправленного изменения этих показателей при воздействии на один из них. Именно поэтому ограничению числа курящих лиц могло способствовать, в частности, снижение стрессреактивности, т.к. среди стимулов, побуждающих человека к курению, тревога занимает одно из первых мест. Кроме того, известно, что психоэмоциональные факторы могут быть барьером для эффективной коррекции поведенческих ФР [13]. Это еще раз подтверждает важность

Таблица 2

Физиологические параметры, характеризующие систему кровообращения и стрессреактивность ($M \pm SD$) лиц юношеского возраста с разным отношением к курению

Table 2

Physiological parameters that characterize the circulatory system and stressreaktivnost ($M \pm SD$) of teenagers with a different attitude to smoking

Показатели	Юноши			Девушки		
	Не курят (n = 194)	Курят (n = 141)	P	Не курят (n = 327)	Курят (n = 103)	P
САД (мм рт. ст.)	120,2 ± 10,36	122,8 ± 11,9	0,132	109,1 ± 11,6	112,0 ± 9,8	0,027
ДАД (мм рт. ст.)	70,7 ± 8,2	71,5 ± 9,7	0,118	67,8 ± 8,0	69,3 ± 9,5	0,114
ПАД (мм рт. ст.)	49,3 ± 6,4	52,9 ± 7,1	0,037	40,6 ± 8,2	43,7 ± 8,2	0,039
ЧСС (уд/мин)	72,8 ± 13,0	73,3 ± 12,4	0,807	74,2 ± 10,9	77,4 ± 10,8	0,041
Тревожность (баллы)	14,0 ± 7,0	15,1 ± 6,8	0,365	19,3 ± 7,3	21,7 ± 9,0	0,033
ИН (у.е.)	71,5 ± 18,1	81,6 ± 13,2	0,185	67,1 ± 15,4	98,0 ± 15,7	0,019

Примечание: САД - систолическое артериальное давление; ДАД - диастолическое артериальное давление; ПАД - пульсовое артериальное давление; ЧСС - частота сокращений сердца; ИН - индекс напряжения регуляторных систем; жирным шрифтом выделены статистически значимые различия у лиц одного пола.

Note: SBP - systolic blood pressure; DBP - diastolic blood pressure; PP - pulse pressure; HR - heart rate; TI - tension index of regulatory systems; bold statistically significant differences in individuals of the same sex.

комплексного подхода и многофакторного профилактического вмешательства. Во многих случаях стоит предусмотреть этапность в алгоритме коррекции поведенческих ФР, сделав на первом этапе акцент на коррекцию психоэмоционального состояния. После этого возможно более результативное снижение других поведенческих факторов риска.

Кроме того, при небольшом стаже курения именно у лиц женского пола в большей мере, чем у юношей, статусность преобладает над зависимостью [14]. Поэтому смещение локуса ценностей облегчает результативность профилактических мероприятий, что еще раз доказывает необходимость как можно более ранней и системной профилактики. По результатам анкетирования выяснилось также, что желание расстаться с вредной привычкой выражают 28 % курящих юношей и значительно больше курящих девушек (52 %; $P = 0,0001$), а готовность к отказу от курения является фактором, ассоциированным с реальными попытками бросить курить [15].

У курящих девушек, по сравнению с некурящими, не только выше стрессреактивность, но и частота сокращений сердца, а также уровни систолического и пульсового АД (табл. 2). Возможно, это связано с более пагубным влиянием факторов риска на женский организм, что ведет к ухудшению самочувствия гораздо быстрее и значительнее, чем у лиц мужского пола [16]. А это, в свою очередь, может объяснить меньшую распространенность курения среди девушек по сравнению с юношами.

Известно, что повышение систолического и пульсового давления считаются самостоятельными факторами сердечно-сосудистых событий [17] не только у пожилых лиц, но и в молодом возрасте [18]. Поэтому одним из положительных эффектов отказа от курения у девушек можно считать достоверное снижение артериального давления, частоты сокращений сердца и индекса напряжения регуляторных систем у лиц, отказавшихся от курения.

Информирование студентов о позитивных изменениях физиологических показателей при отказе от курения в дальнейшем может способствовать повышению результативности использования системы профилактики. Кроме того, в будущих исследованиях необходимо проанализировать отдаленные результаты (через несколько лет) применения профилактической системы, т.к. по истечении времени эффективность антитабачной профилактики может значительно снижаться [1].

По данным литературы известно, что эффективность антитабачных профилактических мероприятий у юношей зависит от времени их проведения в индивидуальном годичном цикле — наиболее благоприятным является второй триместр, а самым неблагоприятным — четвертый триместр индивидуального года [19]. У девушек такой зависимости не выявлено.

Для девушек большее значение имеет эмоциональный компонент профилактической работы, наглядно и убедительно, на конкретных примерах, показывающий не только негативное влияние курения на здоровье, в частности, репродуктивное, но и на внешность и успешность в реализации жизненных амбиций. Поэтому содержание профилактических антитабачных программ необходимо дополнять гендерными акцентами: а) для лиц мужского пола — «Когда?» проводить профилактические мероприятия, б) для лиц женского пола — «Как?» выбрать форму профилактической работы с целью получения эмоционального отклика.

Таким образом, проблема апробации и внедрения в практику учебно-воспитательного процесса новых, отвечающих современным условиям, программ и моделей формирования у лиц юношеского возраста навыков здорового образа жизни, а также соответствующего стиля мышления и поведения является сегодня достаточно актуальной проблемой педагогической науки и практики.

ВЫВОДЫ:

1. Результат профилактики курения у лиц юношеского возраста связан в большей мере с ограничением числа лиц, начинающих курить, чем с отказом от курения.
2. Эффективность профилактики курения в юношеском возрасте имеет специфические особенности, связанные с полом. Положительные эффекты отказа от курения, проявляющиеся в снижении артериального давления, частоты сокращений сердца и индекса напряжения регуляторных систем, более выражены у лиц женского пола.
3. Комплексность воздействия, направленная на ограничение негативного влияния нескольких взаимосвязанных между собой факторов риска, в частности высокой тревожности и курения, а также информационный компонент профилактической работы в совокупности с эмоциональным повышают эффективность первичной профилактики курения у лиц женского пола.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Aleksandrov AA. Prevention of cardiovascular disease with childhood problems, successes. Cardiovascular Therapeutics and Prevention. 2012; 11(2): 96-103. Russian (Александров А.А. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний с детства: проблемы, успехи // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2012. Т. 11, № 2. С. 96-103).
2. Dergacheva EN, Fomicheva ML. Basic approaches to smoking prevention in medical institutions: the method. Guidelines. Novosibirsk, 2013; 92 p. Russian (Дергачева Е.Н., Фомичева М.Л. Основные подходы к профилактике курения в медицинских организациях: методические рекомендации. — Новосибирск, 2013. — 92 с.)
3. Samoilov MG, Petrov DA, The system of organization of prevention and a healthy lifestyle in universities. Alma Mater (Journal of the Higher School). 2009; 8: 28-31. Russian (Самойлов М.Г., Петров Д.А., Система организации профилактики и формирования здорового образа жизни в вузах // Alma Mater (Вестник высшей школы). 2009. № 8. С. 28-31).

4. Kulikov AM. Ways to improve health and social care to adolescents. Questions of school and university medicine. 2014; 3: 41-42. Russian (Куликов А.М. Пути совершенствования медико-социальной помощи подросткам //Вопросы школьной и университетской медицины. 2014. № 3. С. 41-42).
5. Proskuryakova LA, Lobykina EN, Naydenova NE. Optimization of the system of providing preventive care for students with opportunities and resources to the educational institution of the municipal health. Public health habitat. 2014; 250(1): 20-22. Russian (Проскурякова Л.А., Лобыкина Е.Н., Найденова Н.Е. Оптимизация системы оказания профилактической помощи студенческой молодежи с использованием возможностей образовательного учреждения и ресурсов муниципального здравоохранения //Здоровье населения среда обитания. 2014. Т. 250, № 1. С. 20-22).
6. Novikov YV. Formation at teenagers of motivation to zdorovesberezeniya. Bulletin of the Moscow State Pedagogical University. 2014; 13(1): 102-109. Russian (Новиков Ю.В. Формирование у подростков мотивации к здоровьесбережению //Вестник московского государственного педагогического университета. 2014. Т. 13, № 1. С. 102-109).
7. Gorbunov NV, Polunin OS, Serdyukov AG. A sociological study of the problem of smoking among medical students. Kuban Research Medical Bulletin. 2012; 132(3): 41-44. Russian (Горбунов Н.В., Полунина О.С., Сердюков А.Г. Социологическое исследование проблемы табакокурения среди студентов-медиков //Кубанский научный медицинский вестник. 2012. Т. 132, № 3. С. 41-44).
8. Daniel LK, Demko IV, Petrova MM, Kaskaeva DS, Chernyaeva MS, Soldatov AV. The prevalence of smoking among students in higher education in Krasnoyarsk. Siberian Medical Review. 2014; 90(6): 64-67. Russian (Данилова Л.К., Демко И.В., Петрова М.М., Каскаева Д.С., Черняева М.С., Солдатов А.В. Распространенность табакокурения среди студентов высших учебных заведений г. Красноярска //Сибирское медицинское обозрение. 2014. Т. 90, № 6. С. 64-67).
9. Morrell HE., Cohen LM., Chargue DE. Depression vulnerability predict cigarette smoking among college students: Gender and Negative reinforcement expectancies as contributing factors. Addictive Behaviors.2010; 35: 607-611.
10. Filipchenko EM, Gorban VV, Ryazanov YV. Comparative study of cardiovascular risk factors among students of different specialties. Preventive Medicine. 2012; 2: 72. Russian (Филипченко Е.М., Горбань В.В., Рязанова Ю.В. Сравнительное изучение кардиоваскулярных факторов риска у студентов различных специальностей //Профилактическая медицина. 2012. № 2. С. 72).
11. Aksyonova TA, Gorbunov VV, Parkhomenko YV. Arterial hypertension, hypercholesterolemia and other risk factors for heart disease in medical students. Journal of Volg SMU. 2009; 31(3): 60-62. Russian (Аксенова Т.А., Горбунов В.В., Пархоменко Ю.В. Артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия и другие факторы риска заболеваний сердца у студентов медицинского вуза //Вестник ВолГМУ. 2009. Т. 31, № 3. С. 60-62).
12. Soldatova SV. Psychological characteristics of women who are prone to nicotine addiction. Bulletin of Moscow State Regional Humanitarian Institute. 2013; 2: 19. Russian (Солдатова С.В. Психологические особенности девушек, склонных к никотиновой зависимости //Вестник Московского государственного областного гуманитарного института. 2013. № 2. С. 19).
13. Koncevaya AV, Kalinina AM, Belonosova SV. Contact psycho-emotional factors in readiness for correction of risk factors and their impact on the effectiveness of prevention programs in the workplace. Preventive Medicine. 2012; 5(3): 3-7. Russian (Концевая А.В., Калинина А.М., Белоносова С.В. Связь психоэмоциональных факторов с готовностью к коррекции факторов риска и их влияние на эффективность реализации профилактических программ на рабочем месте //Профилактическая медицина. 2012. Т. 5, № 3. С. 3-7).
14. Shestakova VN, Marchenkova YV. The prevalence of tobacco smoking and alcohol consumption among adolescent girls. Preventive and Clinical Medicine. 2014; 51(2): 41-44. Russian (Шестакова В.Н., Марченкова Ю.В. Распространенность табакокурения и употребления алкоголя среди девочек подросткового возраста //Профилактическая и клиническая медицина. 2014. Т. 51, № 2. С. 41-44).
15. Zhou X, Nonnemaker J, Sherrill B. Attempts to quit smoking and relapse: Factors associated with success or failure from the ATTEMPT cohort study //Addict. Behav. 2009; 34: 365-373.
16. Smetnik VP, Ilyina LM. Properties of risk factors of cardiovascular disease in women, and the role of sex hormones. Problems of reproduction. 2008; 2: 80-87. Russian (Сметник В.П., Ильина Л.М. Особенности факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у женщин и роль половых гормонов //Проблемы репродукции. 2008. № 2. С. 80-87).
17. Ena LM, Artemenko VO, PP Chayalo. Arterial stiffness and vascular aging. Practical Angiology. 2010; 2(31): 28-31. Russian (Ена Л.М., Артеменко В.О., Чаяло П.П. Артериальная жесткость и сосудистое старение //Практическая ангиология. 2010. Т. 2, № 31. С. 28-31).
18. Mitchell GF., Vasan RS., Keyes MJ. Pulse Pressure and Risk of New-Onset Atrial Fibrillation. JAMA. 2007; 297: 709-715.
19. Perminov AA. Individualnogodichnye changes motives, intensity and physiological costs of smoking in youths. Cand. med. sci. abstracts diss. Tomsk, 2011. 22 p. Russian (Перминов А.А. Индивидуальногодичные изменения мотивов, интенсивности и физиологической стоимости курения у юношей. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Томск, 2011. 22 с.)



Статья поступила в редакцию 20.05.2015 г.

Лобыкина Е.Н., Маклакова Т.П., Татарникова И.С.
Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей,
г. Новокузнецк,
АНО «Центр новых медицинских технологий»,
г. Новосибирск

ИЗУЧЕНИЕ СОСТАВА ТЕЛА У ЖЕНЩИН С РАЗЛИЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА

Целью исследования явилось изучение показателей состава тела женщин с различной массой тела.

Материалы и методы. Проведено рандомизированное, открытое, поперечное исследование 242 женщин в возрасте 27-72 лет посетительниц Центра здоровья. В зависимости от величины индекса массы тела пациенток было сформировано 5 групп. Оценка состава тела проведена с помощью метода биоимпедансометрии.

Результаты. При сравнении средних значений показателей состава тела (жировой массы, активной клеточной массы, общей воды) прослежена четкая тенденция к их повышению параллельно росту массы тела ($p < 0,05$). У женщин с ожирением 2 и 3 степени (4-я и 5-я группы) наблюдается максимальное повышение содержания жировой и безжировой массы по сравнению с женщинами с нормальной массой тела. Установлено, что увеличение количества жировой массы у женщин в исследуемых группах сопровождается большими показателями окружности талии и количества общей воды. Это может способствовать повышению риска развития инсулинорезистентности и метаболического синдрома у обследуемых женщин.

Заключение. Контроль показателей состава тела, особенно в динамике, позволяет своевременно провести коррекцию рациона питания, обеспечив снижение массы тела за счет жирового, а не мышечного, компонента тела. Полученные данные об особенностях состава тела могут быть использованы в диетологии и эндокринологии.

Ключевые слова: избыточная масса тела; ожирение; биоимпедансометрия; состав тела.

Lobykina E.N., Maklalova T.P., Tatarnikova I.S.

Novokuznetsk State Institute of Doctors Advanced Training, Novokuznetsk
Center of New Medical Technologies, Novosibirsk

FEMALE BODY COMPOSITION STUDY WITH THE DIFFERENT BODY MASS

The aim of the study was to investigate the parameters of women body composition with different body mass.

Materials and methods: 242 Health Center female visitors (aged 27-72 years) were randomly and crosswise examined. Depending on patients body mass index was formed 5 groups. Body composition assessed by bioimpedance measuring method.

Results. Throughout the comparing an average value of the body composition (fat mass, the active cell mass, total water) strong tendency to increase in parallel with the growth of their body weight ($p < 0,05$) was shown. Women, with obesity grade 2 and 3 (4, 5 groups) observed maximize fat and fat-free mass, compared to women with normal body weight. Found that an increase amount of body fat in studied groups females is accompanied by large indices of waist circumference and total amount of water. This may contribute to increased risk of insulin resistance and metabolic syndrome in surveyed female.

Conclusion. Body composition control, especially weight dynamic allows timely carry out the correction of diet, ensuring weight loss due to fat without muscle components of the body. Data obtained about the peculiarities of body composition can be used in nutrition and endocrinology.

Key words: overweight; obesity; bioimpedance measuring; body composition.

Высокая распространенность избыточной массы тела и ожирения среди населения РФ ставит проблему поиска наиболее эффективных способов профилактики и лечения данной патологии.

Известно, ожирение развивается в результате длительного нарушения энергетического баланса: превышения поступления энергии с пищей и накоплением ее в виде жировой ткани [1]. В связи с этим, лечебные мероприятия должны быть направлены на уменьшение количества жира в организме, т.е. восстановление баланса между анаболическими и катаболическими путями энергетического гомеостаза [1].

Контролировать распределение и количество жировой массы (суммарной массы жировых клеток в организме) и безжировой массы (мышц, органов, мозга, костей, всех жидкостей организма) позволяет метод биоимпедансного анализа [2-4]. Этот метод в последние годы, в связи с открытием по всей стране Центров здоровья, стал широко распространен и доступен для населения.

Цель исследования — изучить показатели состава тела среди женщин с различной массой тела.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено рандомизированное, открытое, поперечное исследование среди 242 женщин в возрасте 27-72 лет, обратившихся в Центр здоровья МБЛПУ «ГКБ № 1» г. Новокузнецка в 2014 году. Оценка антропометрических параметров [массы тела, окружности талии (ОТ) и окружности бедер (ОБ)]; состава тела [жировой массы (ЖМ); безжировой мас-

Корреспонденцию адресовать:

ЛОБЫКИНА Елена Николаевна,
654005, г. Новокузнецк, пр. Строителей, 5,
ГБОУ ДПО НГИУВ Минздрава России.
Тел.: 8 (3843) 45-13-44; +7-923-612-00-82.
E-mail: LEN67@mail.ru

сы (БЖМ) — мышц, органов, мозга, костей, всех жидкостей организма; активной клеточной массы (АКМ) — части безжировой массы, состоящей из мышц, органов, мозга и нервных клеток; общей воды (ОВ) — вне- и внутриклеточной жидкости и жидкости, находящейся в связанном состоянии) была проведена с помощью метода биоимпедансометрии (анализатор «АВС-01»). Степень ожирения оценивали на основании показателей индекса массы тела (ИМТ): масса тела (кг) / рост (м²) (1997). В зависимости от величины ИМТ, все пациентки были распределены на 5 групп (табл. 1).

Статистическая обработка полученных данных проведена с помощью программы Биостатистика (версия 3.03, лицензия ЛР № 065635 от 19.01.98). Результаты исследования в сформированных группах представлены в виде средних величин параметров и стандартных ошибок средних. Проверка на нормальность распределения количественных признаков проведена путем оценки близости средних и медианы, определения критерия Колмогорова-Смирнова в пакете IBM SPSS Statistics 19.0. Для сравнения изучаемых показателей в независимых группах использовались непараметрический критерий Крускала-Уоллиса; для попарного сравнения применены критерии Ньюмена-Кейлса и χ^2 . Для сравнения признаков в двух несвязанных группах, выраженных в относительных показателях (долях), использовался Z-критерий. Для выявления связи между признаками в группах применен коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Критическим уровнем значимости различия (p) принят $p = 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ антропометрических данных включенных в исследование пациенток показал, что с увеличением массы тела (от 2 до 5 группы) показатели массы тела, ИМТ, а также ОТ и ОБ, имели тенденцию к росту (табл. 2).

Известно, что абдоминальное ожирение практически всегда сопровождается метаболическими и гемодинамическими нарушениями и ассоциируется с развитием инсулинорезистентности, критерием которой для женщин является показатель ОТ более 80 см [1]. Установлено, что

Таблица 1
Распределение пациенток по группам
в зависимости от индекса массы тела
Table 1

Distribution of patients on groups depending on a body weight index

Группы	Количество (n)	Среднее значение ИМТ (М ± m)
1 Нормальная масса тела (ИМТ до 24,9 кг/м ²)	35	22,2 ± 0,5
2 Избыточная масса тела (ИМТ 25-29,9 кг/м ²)	55	27,6 ± 0,2
3 Ожирение 1 степени (ИМТ 30-34,5 кг/м ²)	84	32,4 ± 0,2
4 Ожирение 2 степени (ИМТ 35-39,9 кг/м ²)	35	36,9 ± 0,3
5 Ожирение 3 степени (ИМТ >40 кг/м ²)	33	43,7 ± 0,6

Примечание: М ± m - среднее (М) со стандартной ошибкой среднего (m).

Note: M ± m - an average (M) with a standard error of an average (m).

уже при избыточной массе тела (2 группа) показатель ОТ превышал норму и имел тенденцию к росту по мере увеличения массы тела (от 2 до 5 группы).

К параметрам компонентного состава тела относятся жировая масса (ЖМ) и безжировая масса (БЖМ). БЖМ — это масса мышц, органов, мозга, костей, всех жидкостей организма. В составе БЖМ выделяют активную клеточную массу (АКМ), состоящую из мышц, органов, мозга и нервных клеток. Общее количество воды (ОВ) — это вне-, внутриклеточная жидкость и жидкость, находящаяся в связанном состоянии. При оценке состава тела обследуемых женщин выявлена тенденция к повышению всех показателей (ЖМ, БЖМ, АКМ, ОВ) по мере увеличения массы тела (табл. 3).

Так, количество ЖМ увеличивается от 18,9 ± 0,9 кг (в 1 группе) до 51,9 ± 2,4 кг (в 5 группе). При этом также установлено повышение отклонений ЖМ от нормы на 4,3 ± 1,0 % при нормальной массе тела (1 группа) и на 19,8 ± 0,5 % — 24,5 ± 1,3 % —

Таблица 2
Характеристика показателей антропометрического
исследования в группах (М ± m)
Table 2

The characteristic of indicators of anthropometrical research in groups (M ± m)

Группы (n)	Возраст (годы)	Рост (см)	Масса тела (кг)	ИМТ (кг/м ²)	Окружность талии (см)	Окружность бедер (см)
1 (33)	29,1 ± 2,4*	161,4 ± 0,7	57,5 ± 1,2	22,2 ± 0,5	69,8 ± 1,2	95,7 ± 0,9
2 (55)	42,5 ± 1,8*	159,7 ± 0,8	70,9 ± 1,0	27,6 ± 0,2	81,6 ± 0,9	104,2 ± 0,7
3 (84)	47,2 ± 1,3*	160,7 ± 0,7	83,9 ± 0,9	32,4 ± 0,2	92,5 ± 0,7	111,3 ± 0,6
4 (35)	53,7 ± 1,8*	160,0 ± 1,0	94,6 ± 1,4	36,9 ± 0,3	101,0 ± 1,2	119,5 ± 0,9
5 (33)	50,1 ± 2,6*	160,7 ± 0,9	112,7 ± 2,1	43,7 ± 0,6	114,0 ± 1,4	131,9 ± 1,5

Примечание: * - статистически значимые отличия показателя 1-й группы

при сравнении с другими группами ($p < 0,05$); ° - статистически значимые отличия показателя 2-й группы при сравнении другими группами ($p < 0,05$).

Note: * - statistically significant differences of an indicator of the 1st group when comparing with other groups ($p < 0,05$); ° - statistically significant differences of an indicator of the 2nd group when comparing by other groups ($p < 0,05$).

Сведения об авторах:

ЛОБЫКИНА Елена Николаевна, доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой гигиены, эпидемиологии и здорового образа жизни, ГБОУ ДПО НГИУВ Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия. E-mail: LEN67@mail.ru

МАКЛАКОВА Татьяна Петровна, доктор мед. наук, профессор, кафедра эндокринологии и диабетологии, ГБОУ ДПО НГИУВ Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия.

ТАТАРНИКОВА Ирина Сергеевна, АНО "Центр новых медицинских технологий", г.Новосибирск, Россия.

Таблица 3
Показатели состава тела у женщин с различной массой тела ($M \pm m$)
Table 3
Indicators of structure of a body at women with various body weight ($M \pm m$)

Группы (n)	Жировая масса	Безжировая масса	Активная клеточная масса	Общая вода
	(кг / отклонение от нормы в %)			
1 (33)	18,9 ± 0,9 / 4,3 ± 1,0	40,9 ± 1,0 / -4,0 ± 0,6	28,8 ± 0,9 / -0,8 ± 0,4	29,9 ± 0,7 / -3,0 ± 0,4
2 (55)	28,3 ± 0,6 / 13,1 ± 0,5	42,8 ± 0,5 / -2,2 ± 0,2	30,1 ± 0,4 / 0,7 ± 0,2	32,4 ± 0,7 / -1,7 ± 0,2
3 (84)	35,4 ± 0,6 / 19,8 ± 0,5	48,6 ± 0,6 / 2,0 ± 0,5	34,4 ± 0,4 / 3,3 ± 0,2	35,6 ± 0,4 / 1,2 ± 0,3
4 (35)	39,7 ± 1,7 / 24,5 ± 1,3	51,3 ± 1,7 / 5,3 ± 0,7	36,0 ± 1,2 / 5,0 ± 0,4	38,8 ± 0,5 / 4,0 ± 0,5
5 (33)	51,9 ± 2,4 / 36,6 ± 2,0	56,9 ± 2,1 / 10,6 ± 0,7	40,5 ± 1,5 / 9,9 ± 0,5	41,5 ± 1,2 / 7,7 ± 0,5

36,6 ± 2,0 % при ожирении 1-й, 2-й, 3-й степени, соответственно [различия при попарном сравнении между группами статистически значимы: критерий Крускала-Уоллиса ($H = 125,4$; $p = 0,000$) и Ньюмена-Кейлса (q от 7,2 до 14,5, $p < 0,05$)]. Безусловно, динамика показателей ЖМ (ее снижение, повышение) в процессе наблюдения за пациентом будет играть большое значение для своевременной коррекции рациона питания пациента.

Безжировая масса тела (БЖМ) необходима для усиления скорости метаболических (в т.ч. и энергетических) процессов в организме. Согласно полученным данным, наиболее высокие значения БЖМ выявлены у женщин с ожирением: 48,6 ± 0,6 кг (3-я группа), 51,3 ± 1,7 кг (4-я группа), 56,9 ± 2,1 кг (5-я группа). При ожирении 1-й степени (3 группа) показатели БЖМ были выше, чем при избыточной массе тела (2 группа), а при ожирении 3-й степени (5 группа) — выше, чем при 2-й (4 группа) ($p < 0,05$). Количество БЖМ также имело тенденцию к повышению с 1-й по 5-ю группу; то есть по мере роста показателей ИМТ от 40,9 ± 1,0 кг до 56,9 ± 2,1 кг [различия при попарном сравнении между группами статистически значимы: критерий Крускала-Уоллиса ($H = 125,4$; $p = 0,000$) и Ньюмена-Кейлса (q от 7,2 до 14,5; $p < 0,05$)].

Активная клеточная масса (АКМ) — часть безжировой массы, зависящая от возраста, роста, генетических особенностей. Пониженное значение показателя АКМ может свидетельствовать о дефиците белкового компонента в питании. Однако незначительное снижение количества АКМ выявлено только в 1-й группе, то есть среди женщин с нормальной массой тела (28,8 ± 0,9 кг, отклонение от нормы составило -0,8 ± 0,4 %). В других группах прослежена четкая тенденция к повышению среднего уровня АКМ параллельно росту массы тела: от 30,1 ± 0,4 кг при избыточной массе тела (1 группа), до 34,4 ± 0,4 кг, 36,0 ± 1,2 кг и 40,5 ± 1,5 кг при ожирении 1-й, 2-й, 3-й степени, соответственно (3-5 группы). Рост степени отклонения от нормы наблюдался на 0,7 ± 0,4 %

(2 группа) — 9,9 ± 0,5 % (5 группа). Статистически значимые отличия получены только при ожирении 2-й и 3-й степени ($p < 0,05$) (табл. 3). Повышенные значения показателей АКМ у женщин с избыточным весом, наряду с выявленным в исследовании повышением количества ЖМ могут указывать на то, что в питании женщин в достаточном количестве содержатся продукты животного происхождения, в которых помимо жиров содержится и большое количество белка. При коррекции питания (т.е. в процессе снижения массы тела) крайне важно сохранить нормальное количество АКМ. При оценке состава тела в динамике у пациентов снижение АКМ ниже нормы позволит врачу своевременно провести коррекцию рациона пациента, усилив белковую составляющую рациона.

Роль клеточной и внеклеточной жидкости в энергетическом обмене достаточно велика [3]. Результаты биоимпедансного анализа общего количества воды в организме женщин также представлены в таблице 3. Так, количество ОВ в 1-й и 2-й группах находилось в пределах нормы (29,9 ± 0,7 кг и 32,4 ± 0,7 кг, соответственно). В группах женщин с ожирением (3-5 группы) выявлен повышенный ее уровень: 35,6 ± 0,4 кг при ожирении 1 степени, 38,8 ± 0,5 кг при ожирении 2 степени и 41,5 ± 1,2 кг при ожирении 3 степени. При этом процент отклонения от нормы составил от 1,2 ± 0,3 % при ожирении 1-й степени до 4,0 ± 0,5 % — 7,7 ± 0,5 % при ожирении 2-й и 3-й степени, соответственно. Таким образом, установлена тенденция повышения средних уровней ОВ у женщин по мере увеличения массы тела от 29,9 ± 0,7 кг в 1-й группе до 41,5 ± 1,2 кг в 5-й группе (критерий Крускала-Уоллиса и Ньюмена-Кейлса при попарном сравнении показателей в группах $p < 0,05$).

При изучении сопряженности показателей ОТ и ЖМ установлено, что увеличение количества ЖМ сопровождается и большим ОТ — достоверным критерием инсулинорезистентности и развития метаболического синдрома (положительная, сильная в 1-й группе и умеренная в 2-5-й группах, статистически

Information about authors:

LOBYKINA Elena Nikolaevna, doctor of medical sciences, professor, chair of department of hygiene, epidemiology and healthy lifestyle, Novokuznetsk State Institute of Doctors Advanced Training, Novokuznetsk, Russia. E-mail: LEN67@mail.ru

MAKLAKOVA Tatyana Petrovna, doctor of medical sciences, professor, department of endocrinology and diabetology, Novokuznetsk State Institute of Doctors Advanced Training, Novokuznetsk, Russia.

TATARNIKOVA Irina Sergeevna, Center of New Medical Technologies, Novosibirsk, Russia.

значимая связь). Изучение сопряженности показателей ЖМ и ОВ в исследуемых группах выявило положительную умеренную и сильную (в 3 группе) связь (табл. 4).

Установленная корреляционная связь ОВ и ЖМ в каждой из групп позволяет понять более выраженную динамику снижения массы тела на начальном этапе похудения, происходящую за счет потери жидкости.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При выраженных формах ожирения (ожирение 2-й и 3-й степени) наблюдается максимальное повышение содержания ЖМ и БЖМ (в том числе АКМ и ОВ). Установленная положительная умеренная связь показателей ЖМ и ОТ способствует повышению риска развития инсулинорезистентности и метаболического синдрома у обследуемых женщин. Данные об особенностях состава тела (избыточном накоплении жировой ткани, потере мышечной массы, изменениях водно-солевого обмена), особенно при избыточной массе тела, ожирении и коморбидных с ожирением

заболеваниях, являются особенно перспективными в режиме регулярного мониторинга для своевременной коррекции рационов питания, обеспечивая снижение массы тела за счет жирового, а не мышечного компонентов тела.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Dedov II, Mel'nichenko GA. Obesity. Moscow: MIA, 2004. 456 p. Russian (Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Ожирение. Москва: МИА, 2004. 456 с.)
2. Martirosov EG, Nikolaev DV, Rudnev SG. Technologies and methods of definition of structure of a body of the person. Moscow: Science, 2006. 247 p. Russian (Мартыросов Э.Г., Николаев Д.В., Руднев С.Г. Технологии и методы определения состава тела человека. М.: Наука, 2006. 247 с.)
3. Nikolaev DV, Smirnov AV, Bobrinskaya IG et al. Bioimpedance analysis of structure of a body of the person. Moscow: Science, 2009. 392 p. Russian (Николаев Д.В., Смирнов А.В., Бобринская И.Г. и др. Биоимпедансный анализ состава тела человека. М.: Наука, 2009. 392 с.)
4. Rusakova D.S., Gapparova K.M., Zajnudinov Z.M., Lapik I.A., Grigorjan O.N., Chehonina J.G. Body composition in patients with different degrees of obesity before and after dietary correction. Questions of nutrition. 2012; 5: 88-92. Russian (Русакова Д.С., Гаппарова К.М., Зайнутдинов З.М., Лапик И.А., Григорян О.Н., Чехонина Ю.Г. Состав тела у пациентов с различной степенью ожирения до и после диетологической коррекции // Вопросы питания. 2012. № 5. С. 88-92.)

Статья поступила в редакцию 02.08.2015 г.

Ларионов М.В., Трубникова О.А., Плотников Г.П., Григорьев Е.В., Шукевич Д.Л.

НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний,

Кемеровская государственная медицинская академия,

г. Кемерово

ОБОСНОВАНИЕ ВЫБОРА АНЕСТЕТИКОВ С ЦЕЛЬЮ ЗАЩИТЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА И ПРОФИЛАКТИКИ КОГНИТИВНОГО СНИЖЕНИЯ ВО ВРЕМЯ ОПЕРАЦИИ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ

Цель исследования – оценить влияние севофлюрана и пропофола на кислородный статус головного мозга, биохимический маркер церебрального повреждения белок S-100-в, когнитивную функцию у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и мультифокальным атеросклерозом (МФА), подвергшихся коронарному шунтированию (КШ) в условиях искусственного кровообращения (ИК).

Материалы и методы исследования. В проспективное, рандомизированное исследование включены 117 пациентов с ИБС, МФА, которым было выполнено КШ. Пациенты были разделены на две группы: исследуемая группа 1 (ИГ-1) – многокомпонентная анестезия с использованием севофлюрана, исследуемая группа 2 (ИГ-2) – многокомпонентная анестезия на основе пропофола. Для оценки нейропротективных свойств анестетиков определяли унифицированные

показатели церебральной оксигенации, белок S-100-β. Для оценки состояния когнитивных функций использовали шкалу MMSE и ряд нейродинамических тестов.

Основные результаты. На этапах операции до ИК, во время, и после ИК показатели SpjO₂ и rSO₂ были статистически ниже у пациентов в ИГ-2, чем в ИГ-1 (SpjO₂: p = 0,006, p = 0,0001, p = 0,001; rSO₂: p = 0,021, p = 0,001, p = 0,001, соответственно этапам операции), а показатели КЭО₂ головным мозгом значимо выше (p = 0,006, p = 0,0001, p = 0,001, соответственно этапам операции). Рост показателя белка S-100-β был статистически меньше у пациентов в ИГ-1 на этапах окончания операции и через 16 часов после операции (p = 0,0001 и p = 0,0001, соответственно). При анализе теста РГМ пациенты в ИГ-2 после КШ, по сравнению с пациентами ИГ-1, продемонстрировали большее время реакции, совершили больше ошибок и пропустили больше сигналов (p = 0,036, p = 0,006 и p = 0,009, соответственно). При анализе корректурной пробы Бурдона пациенты ИГ-2 на 7-10-е сутки после КШ, как на 1-й, так и на 4-й минутах теста, перерабатывали значимо меньше знаков по сравнению с дооперационными показателями (p = 0,003 и p = 0,00001, соответственно).

Заключение. С позиции нейропротекции клиничко-лабораторные показатели, нейродинамический статус пациентов с севофлюраном продемонстрировали лучшие результаты при сопоставлении с группой с пропофолом, что дает основание для дифференцированного подхода к выбору анестетиков для проведения анестезиологического пособия у пациентов при операции КШ.

Ключевые слова: нейропротекция; севофлюран; пропофол; когнитивная дисфункция; коронарное шунтирование.

Larionov M.V., Trubnikova O.A., Plotnikov G.P., Grigoryev E.V., Shukevich D.L.

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases,
Kemerovo State Medical Academy, Kemerovo

THE RATIONALE FOR ANESTHETIC CHOICE TO PROTECT BRAIN AND PREVENT COGNITIVE DYSFUNCTION DURING CORONARY ARTERY BYPASS GRAFTING

Objective – the objective of the study is to assess the neuroprotective effects of sevoflurane and propofol on cerebral oxygen status, a biochemical marker of brain injury S-100-β, cognitive function in patients with coronary artery disease (CAD) and polyvascular disease (PolyVD) undergoing on-pump coronary artery bypass grafting (CABG).

Materials and methods. 117 consecutive patients with CAD and PolyVD, who had undergone on-pump CABG, were included in a prospective, randomized study. Patients were enrolled into two groups according to the anesthetic agent used for anesthesia: Group 1 (IG-1) – multicomponent sevoflurane-based anesthesia, Group 2 (IG-2) – intravenous multicomponent anesthesia with propofol infusion. Standardized indicators of cerebral oxygenation, a marker of brain injury S-100-β protein were measured to evaluate the neuroprotective effects of the anesthetic agents. Cognitive functioning was assessed using the MMSE scale and neuropsychological testing battery.

Results. SpjO₂ and rSO₂ values were statistically lower in patients in Group 1 compared to Group 2 before, during and after the initiation of cardiopulmonary bypass (CPB) (SpjO₂: p = 0,006, p = 0,0001, p = 0,001; rSO₂: p = 0,021, p = 0,001, p = 0,001, respectively). OEF levels were significantly higher in Group 2 before, during and after the initiation of CPB, compared to Group 1 (p = 0,006, p = 0,0001, p = 0,001, respectively). The degree of elevation in S-100-β levels at the end of the surgery and 16 hours after the surgery was lower in Group-1 patients (p = 0,0001, p = 0,0001, respectively). There were no significant differences in the MMSE scoring between the study groups before and after surgery. The assessment of performance of the brain responses to «feedback» reported that patients in Group 2 showed a greater reaction time, made more mistakes and missed more signals after CABG compared to patients in Group (p = 0,036, p = 0,006, p = 0,009, respectively). The results of the Bourdon's test reported that patients in Group 2 processed significantly fewer digit symbols at the 1st and 4th minutes on days 7-10 after CABG compared to preoperative values (p = 0,003, p = 0,00001, respectively).

Conclusions. Patients in the sevoflurane group reported better clinical and laboratory parameters, neurodynamic status, compared to patients in the propofol group, thus, emphasizing the need of differentiated approach to the choice of anesthetic agents for anesthesia in patients undergoing CABG.

Key words: neuroprotection; sevoflurane; propofol; cognitive dysfunction; CABG.

Совершенствование хирургической техники, анестезиологического обеспечения, аппаратов и самого метода искусственного кровообращения (ИК) привели к существенному снижению общей смертности кардиохирургических больных (до 2 %), а частота клинически выраженных, грубых неврологических осложнений уменьшилась до 0,3-6 % [1].

Проблема же неврологических осложнений не только не утратила свою актуальность, напротив, находится на новом витке изучения. Пристальный интерес к ней обусловлен, прежде всего, высокой час-

тотой стойких нарушений высших функций ЦНС, таких как память, внимание, мыслительная и познавательная способность. Частота так называемой послеоперационной когнитивной дисфункции (ПОКД) по данным ряда авторов варьирует от 5 до 80 % [2, 3]. ПОКД представляет собой комплексную дисфункцию за счет нарушения соотношения между факторами риска самого пациента и многочисленными факторами интра- и послеоперационного периодов.

Среди основных причин развития когнитивных нарушений, встречающихся в интраоперационном периоде, рассматриваются такие как микроэмболия, расстройства перфузии головного мозга и системный воспалительный ответ (СВО) [4].

Существует мнение, что ИК само по себе и факт манипуляций на аорте являются основными причинами ПОКД. Данное мнение активно оспаривается доводами других исследователей, доказавших веро-

Корреспонденцию адресовать:

ЛАРИОНОВ Максим Валерьевич,
650056, г. Кемерово, ул. Марковцева, д. 6, кв. 37.
Тел.: +7-913-292-94-43.
E-mail: larionov@gmail.com

ятность развития ПОКД и в отсутствие ИК и манипуляций на аорте [5].

В клинических исследованиях не имеется полноценной возможности отделить эффект анестетика от последствий оперативного вмешательства и последующей воспалительной реакции на формирование ПОКД. Тем не менее, в исследованиях, проведенных на животных, существуют доказательства токсического воздействия анестетика на процессы обучения и памяти [6]. Однако есть мнение, что некоторые анестетики, посредством влияния на внутриклеточные механизмы, способны обеспечивать защитный эффект в отношении ишемии и реперфузии, и, как следствие, в отношении профилактики ПОКД. Так, в большинстве исследований было показано, что летучие анестетики уменьшают степень повреждения миокарда и улучшают функциональное восстановление миокарда после периода ишемии и реперфузии в сопоставлении с пропофолом [7].

Ряд исследователей показали, что предварительное использование галогенсодержащих анестетиков (севофлурана и изофлурана) дает длительный нейропротективный эффект от ишемического повреждения мозга по аналогии с феноменом ишемического preconditionирования [8].

Исходя из выше изложенного, баланс между прямой нейротоксичностью и защитным потенциалом анестетиков должен быть определяющим при выборе препарата с позиции нейропротекции у пациентов в процессе обеспечения анестезиологического пособия операций коронарного шунтирования (КШ) в условиях ИК, что и обусловило проведение данного исследования.

Цель исследования — оценить влияние севофлурана и пропофола на кислородный статус головного мозга, биохимический маркер церебрального повреждения белок S-100-β, когнитивную функцию у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и мультифокальным атеросклерозом (МФА), подвергшихся коронарному шунтированию в условиях ИК с позиции нейропротекции.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В проспективное, рандомизированное исследование с простым маскированием включены 117 пациентов с ИБС, имеющих гемодинамически незначимые стенозы брахиоцефальных артерий, последователь-

но оперированных в условиях ИК в клинике НИИ КПССЗ в 2009-2012 гг. Простая рандомизация выполнена по генерации случайных четных и нечетных чисел в прикладной программе Microsoft Office «Excel-2000». Всех пациентов оперировали в плановом порядке. Исследование проводили в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации об этических принципах проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов (2013 г.).

Перед оперативным вмешательством все пациенты подписывали «Информированное согласие», в котором указывали возможность использования инвазивных манипуляций для исследования.

Критерии включения: пациенты с ИБС, имеющие гемодинамически незначимые стенозы брахиоцефальных артерий (БЦА), которым планируется операция КШ в условиях ИК.

Критерии исключения: экстренные и срочные оперативные вмешательства; сочетание с патологией клапанного аппарата сердца; повышенный уровень маркеров повреждения миокарда за 24 часа до оперативного вмешательства; документированный перенесенный острый инфаркт миокарда в течение предыдущих 6 недель; блокада левой ножки пучка Гиса; установленный электрокардиостимулятор; нестабильность гемодинамики, требующая предоперационной фармакологической и/или механической поддержки; любые эпизоды нарушения мозгового кровообращения; заболевания ЦНС; деменция и наличие других психических заболеваний в анамнезе; исходный суммарный клинический балл по шкале Mini Mental State Examination (MMSE) 24 и менее; наличие у пациента тяжелых сопутствующих заболеваний, ухудшающих психический и соматический статус (тяжелая хроническая обструктивная болезнь легких, хроническая почечная недостаточность, сахарный диабет 1-2 типа).

После учета критериев включения и исключения, для выполнения основной цели исследования, пациенты были разделены в зависимости от варианта анестезиологического пособия на две группы:

- исследуемая группа 1 (ИГ-1) — многокомпонентная анестезия с использованием ингаляционного анестетика севофлуран (0,8-1,5 МАК);
 - исследуемая группа 2 (ИГ-2) — многокомпонентная анестезия на основе внутривенных анестетиков с использованием пропофола (2-4 мг/кг/час).
- Группы были сопоставимы по антропологическим характеристикам для каждого критерия и по клини-

Сведения об авторах:

ЛАРИОНОВ Максим Валерьевич, науч. сотрудник, лаборатория критических состояний, ФГБУ НИИ КПССЗ СО РАМН, г. Кемерово, Россия. E-mail: larionov@gmail.com

ТРУБНИКОВА Ольга Александровна, канд. мед. наук, зав. лабораторией нейро-сосудистой патологии, ФГБУ НИИ КПССЗ СО РАМН, г. Кемерово, Россия.

ПЛОТНИКОВ Георгий Павлович, доктор мед. наук, ведущий науч. сотрудник, лаборатория критических состояний, ФГБУ НИИ КПССЗ СО РАМН, г. Кемерово, Россия.

ГРИГОРЬЕВ Евгений Валерьевич, доктор мед. наук, профессор, зам. директора по науке и клинике, ФГБУ НИИ КПССЗ СО РАМН; зав. кафедрой анестезиологии и реаниматологии, ГБОУ ВПО КемГМА Минздрава России, г. Кемерово, Россия.

ШУКЕВИЧ Дмитрий Леонидович, доктор мед. наук, профессор, зав. лабораторией критических состояний, ФГБУ НИИ КПССЗ СО РАМН; кафедра анестезиологии и реаниматологии, ГБОУ ВПО КемГМА Минздрава России, г. Кемерово, Россия.

ческим характеристикам при отсутствии достоверной разницы по показателям (табл. 1).

Диагноз ИБС верифицировали на основании критериев ВОЗ (1979). Оценку функционального класса стенокардии проводили по классификации Канадской ассоциации сердца и сосудов (CCS, 1976). Оценку функционального класса сердечной недостаточности проводили по классификации Нью-Йоркской Ассоциации сердца (NYHA, 1964).

Все пациенты были оперированы в условиях многокомпонентной общей анестезии с использованием искусственной вентиляции легких (ИВЛ).

Анестезиологическое пособие (премедикация, вводный наркоз, инфузионная терапия и прочее) было проведено по стандарту, принятому в клинике.

С помощью стационарного монитора Nihon-MU651RK интраоперационно регистрировали: ЭКГ, пульсоксиметрию, неинвазивное и инвазивное артериальное давление (АД), сердечный выброс (СВ), контроль температуры в ротоглотке, биспектральный индекс (BIS). Доза исследуемого препарата подбиралась до поддержания значения BIS в пределах 40-60. Устанавливали катетер Swan-Ganz 7,0F в легочную артерию и регистрировали стандартизованные показатели центральной гемодинамики.

Введение в анестезию осуществляли болюсным введением мидазолама (0,05-0,15 мг/кг), фентанила (5-7 мкг/кг). В качестве миорелаксанта у всех пациентов применяли тракриум (0,7 мг/кг). Поддержание анестезии в ИГ-1 проводили ингаляцией севофлюрана в концентрации 0,5-1,7 МАК в течение всего оперативного вмешательства, включая период ИК, используя методику подачи ингаляционного анестетика в оксигенатор через контур аппарата ИВЛ, и инфузией фентанила (3-5 мкг/кг/ч) через шприцевой насос B|Braun Perfusor Compact.

В ИГ-2 поддержание анестезии проводили инфузией фентанила (3-5 мкг/кг/ч) и пропофола (2-4 мг/кг/ч). В обеих группах на этапе стернотомии дробно добавляли фентанил (0,2-0,3 мг). ИВЛ аппаратом Drager Primus по полузакрытому контуру; в режиме IPPV в условиях нормовентиляции FiO_2 0,4-0,5 с контролем концентрации газов (O_2 , EtCO_2 , анестетики) на вдохе и на выдохе.

ИК проводилось по стандартизированной схеме: аппараты Stockert с одноразовыми мембранными ок-

Таблица 1
Клиническая характеристика больных
ишемической болезнью сердца

Table 1

Clinical characteristics of patients with coronary artery disease

Группа	ИГ-1		ИГ-2		p
	Кол-во	%	Кол-во	%	
Функциональный класс ХСН (NYHA):					
II класс	36	61	37	63,7	0,76
III класс	23	39	21	36,3	0,76
Функциональный класс (ФК) стенокардии					
2 ФК	25	42,4	25	43,1	0,94
3 ФК	31	52,5	30	51,7	0,93
4 ФК	3	5,1	3	5,2	0,98
Без ИМ в анамнезе	18	30,5	16	27,6	0,73
С ИМ в анамнезе	41	69,5	42	72,4	0,73
ФИ левого желудочка % (M ± SD)	53,5 ± 10,2		54,9 ± 10,8		0,46
- более 50 %	39	66,1	37	63,7	0,79
- менее 50 %	20	33,9	21	36,3	0,79
EuroScore II балл (M ± SD)	1,75 ± 0,79		1,79 ± 0,73		0,78
Балл по шкале MMSE (M ± SD)	27,8 ± 1,5		27,8 ± 1,4		1,0

Примечание: ИМ - инфаркт миокарда, ФИ - фракция изгнания.

сигенаторами D-705 Compact flow. Все пациенты до ИК получали гепарин 350 ед/кг с последующим контролем АСТ. ИК проводили с перфузионным индексом 2,5-2,7 л/мин/м², однотипным гипертоническим, гиперонкотическим перфузатом и одинаковым объемом заполнения, со средним АД 60-80 мм рт. ст. и содержанием гемоглобина в крови не менее 75 г/л, в нормотермическом режиме (температура в ротоглотке 36°C). Для защиты миокарда от аноксического повреждения использовали кровяную, холодовую фармакологическую кардиоплегию (соотношение крови и раствора 4 : 1) антеградно.

Для оценки уровня лактата и сатурации венозной крови головного мозга (SpjO_2), через внутреннюю яремную вену (ВЯВ), ретроградно устанавливали катетер в луковичку ВЯВ со стороны стенозированной ВСА. Дополнительно рассчитывали показатели кислородного транспорта по: CaO_2 — содержание кислорода в артериальной крови; KEO_2 — коэффициент экстракции кислорода головным мозгом. Церебраль-

Information about authors:

LARIONOV Maxim Valerievich, research fellow, laboratory of critical conditions, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia. E-mail: larionov@gmail.com

TRUBNIKOVA Olga Alexandrovna, candidate of medical sciences, head of the laboratory of neurovascular pathology, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia. Analysis. Preparation of the article for printing.

PLOTNIKOV George Pavlovich, doctor of medical sciences, senior research scientist, laboratory of critical conditions, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia.

GRIGORYEV Evgeni Valerievich, doctor of medical sciences, professor, the deputy director of science and medical affairs, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; the chairman of the department of anesthesiology and critical care, Kemerovo State Medical Academy, Kemerovo, Russia.

SHUKEVICH Dmitry Leonidovich, doctor of medical sciences, professor, the head of the laboratory of critical conditions, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; professor, department of anesthesiology and critical care, Kemerovo State Medical Academy, Kemerovo Russia.

ная оксиметрия (rSO_2) оценивалась аппаратом INVOS 3100 с фирменными датчиками Somasensor. Мониторинг проводился непрерывно весь интраоперационный период.

Контрольные точки исследования: (1) — перед вводимой анестезией; (2) — после вводимой анестезии; (3) — перед началом ИК; (4) — на этапе ИК; (5) — после ИК; (6) — конец операции.

Для оценки нейропротективных свойств анестетиков определяли маркер повреждения головного мозга — белок S-100- β . В каждой группе до индукции анестезии из центрального венозного катетера забирали 5,0 мл цельной крови, центрифугировали со скоростью 3000 об/мин в течение 3 минут, после чего по 1,0 мл надосадочной плазмы переливали в чистые пробирки и замораживали при температуре -18°C для последующей оценки исходных уровней. Использовались наборы химических реагентов для количественного определения антител к белку S-100- β иммуноферментным методом «CanAgS-100BEIA» (CanAg Diagnostic).

Нейропсихологическое тестирование (за 7-10 дней до КШ, на 7-10-е сутки после операции) проводили в изолированном, хорошо проветриваемом и освещенном помещении в первой половине дня. Продолжительность тестирования составляла не более 30 минут, чтобы свести к минимуму воздействие утомления на когнитивные функции. На первом этапе оценки состояния когнитивных функций в качестве скрининга использовалась краткая шкала оценки психического статуса MMSE — опросник из 30 пунктов. Результат теста получается путем суммации баллов по каждому из пунктов. Максимальный показатель в этом тесте 30 баллов, что соответствует наиболее высоким когнитивным способностям. Чем больше выражен когнитивный дефицит, тем меньше результат

теста. На втором этапе проводилось нейропсихологическое тестирование с использованием программно-аппаратного комплекса «Status PF», предназначенного для персонального компьютера типа IBM. Комплекс разработан на базе Кемеровского государственного университета [9]. Программа имеет свидетельство № 2001610233 об официальной регистрации Российского агентства по патентам и товарным знакам. Проводилась оценка функции нейродинамики (работоспособность головного мозга — РГМ), внимания (корректурная проба Бурдона) и кратковременной памяти (тесты «запоминания 10 чисел, 10 слов и 10 бессмысленных слогов») [9, 10].

Результаты исследования проанализированы и обработаны методами вариационной статистики с помощью программы Statistica 10.0 лицензионный номер BXXR210F562022FA-A. Результаты представлены как среднее и стандартное отклонение ($M \pm SD$). Для оценки характера распределения в совокупности использовали тест Колмогорова-Смирнова. При ненормальном распределении использовали U-критерий Манна-Уитни и Вилкоксона. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Церебральная оксигенация

При проведении сравнительной оценки показателей кислородного баланса головного мозга мы отметили, что на этапах операции до ИК, вовремя, и после ИК показатели $SpjO_2$ и rSO_2 были статистически ниже у пациентов в ИГ-2, чем в ИГ-1 ($SpjO_2$: $p = 0,006$, $p = 0,0001$, $p = 0,001$; rSO_2 : $p = 0,021$, $p = 0,0001$, $p = 0,0001$, соответственно этапам операции) (табл. 2), что привело к увеличению КЭО₂ в ИГ-2

Таблица 2
Показатели церебральной оксигенации
Table 2
Indicators of cerebral oxygenation

Показатели		Этапы операции					
		Перед вводной анестезией	После вводной анестезии	Перед ИК	ИК	После ИК	Конец операции
BIS	ИГ-1	88,2 ± 5,2	55,9 ± 6,9	49,4 ± 8,4	50,3 ± 7,7	47,2 ± 7,1	55,2 ± 5,7
	ИГ-2	90,2 ± 7,9	57,2 ± 6,3	52,2 ± 5,3	48,5 ± 6,5	47,9 ± 7,4	54,3 ± 5,9
rSO ₂ , %	ИГ-1	64,4 ± 6,7	63,9 ± 8,1	62,8 ± 8,1*	61,1 ± 4,7***	62,0 ± 6,7***	62,9 ± 5,8
	ИГ-2	63,8 ± 6,5	64,8 ± 7,6	60,2 ± 5,1*	57,2 ± 5,1***	58,1 ± 5,5***	64,2 ± 4,3
SpjO ₂ , %	ИГ-1	62,4 ± 7,6	63,0 ± 5,1	63,0 ± 5,1**	62,3 ± 5,8***	61,8 ± 5,7**	60,9 ± 5,3
	ИГ-2	64,0 ± 6,8	64,3 ± 4,3	59,3 ± 3,3**	56,8 ± 3,9***	57,2 ± 4,7**	61,2 ± 3,1
КЭО ₂ , %	ИГ-1	36,7 ± 4,7	36,3 ± 5,1	37,3 ± 5,1*	38,5 ± 5,9***	38,6 ± 5,7**	38,2 ± 4,0
	ИГ-2	36,3 ± 4,4	36,6 ± 3,8	40,0 ± 3,3*	43,6 ± 3,1***	42,2 ± 4,5**	38,2 ± 3,8
Гемоглобин крови г/л	ИГ-1	133,1 ± 7,7	129,0 ± 9,6	129,0 ± 9,6	90,3 ± 10,9	100,5 ± 9,9	107,5 ± 9,5
	ИГ-2	130,9 ± 9,9	130,5 ± 9,5	128,4 ± 9,1	92,6 ± 10,1	102,1 ± 9,9	105,8 ± 9,8

Примечание: различие между группами * ($p < 0,05$), ** ($p < 0,001$), *** ($p \leq 0,0001$); ИГ-1 - группа с севофлюраном; ИГ-2 - группа с пропофолом; ИК - искусственное кровообращение; BIS - биспектральный индекс; rSO_2 - церебральная оксиметрия; $SpjO_2$ - сатурация венозной крови головного мозга; КЭО₂ - коэффициент экстракции кислорода головным мозгом.

Note: the difference between groups * ($p < 0,05$), ** ($p < 0,001$), *** ($p \leq 0,0001$); SG-1 - group with sevoflurane; SG-2 - group with propofol; IK - extracorporeal circulation; BIS - bispectral index; rSO_2 - cerebral oximetry; $SpjO_2$ - saturation of venous blood of the brain; КЭО₂ - the coefficient of extraction of oxygen by the brain.

Таблица 2
Показатели церебральной оксигенации
Table 2
Indicators of cerebral oxygenation

Показатели		Этапы операции					
		Перед вводной анестезией	После вводной анестезии	Перед ИК	ИК	После ИК	Конец операции
BIS	ИГ-1	88,2 ± 5,2	55,9 ± 6,9	49,4 ± 8,4	50,3 ± 7,7	47,2 ± 7,1	55,2 ± 5,7
	ИГ-2	90,2 ± 7,9	57,2 ± 6,3	52,2 ± 5,3	48,5 ± 6,5	47,9 ± 7,4	54,3 ± 5,9
rSO ₂ , %	ИГ-1	64,4 ± 6,7	63,9 ± 8,1	62,8 ± 8,1*	61,1 ± 4,7***	62,0 ± 6,7***	62,9 ± 5,8
	ИГ-2	63,8 ± 6,5	64,8 ± 7,6	60,2 ± 5,1*	57,2 ± 5,1***	58,1 ± 5,5***	64,2 ± 4,3
SpjO ₂ , %	ИГ-1	62,4 ± 7,6	63,0 ± 5,1	63,0 ± 5,1**	62,3 ± 5,8***	61,8 ± 5,7**	60,9 ± 5,3
	ИГ-2	64,0 ± 6,8	64,3 ± 4,3	59,3 ± 3,3**	56,8 ± 3,9***	57,2 ± 4,7**	61,2 ± 3,1
КЭО ₂ , %	ИГ-1	36,7 ± 4,7	36,3 ± 5,1	37,3 ± 5,1*	38,5 ± 5,9***	38,6 ± 5,7**	38,2 ± 4,0
	ИГ-2	36,3 ± 4,4	36,6 ± 3,8	40,0 ± 3,3*	43,6 ± 3,1***	42,2 ± 4,5**	38,2 ± 3,8
Гемоглобин крови г/л	ИГ-1	133,1 ± 7,7	129,0 ± 9,6	129,0 ± 9,6	90,3 ± 10,9	100,5 ± 9,9	107,5 ± 9,5
	ИГ-2	130,9 ± 9,9	130,5 ± 9,5	128,4 ± 9,1	92,6 ± 10,1	102,1 ± 9,9	105,8 ± 9,8

Примечание: различие между группами * (p < 0,05), ** (p < 0,001), *** (p ≤ 0,0001); ИГ-1 - группа с севофлюраном; ИГ-2 - группа с пропофолом; ИК - искусственное кровообращение; BIS - биспектральный индекс; rSO₂ - церебральная оксиметрия; SpjO₂ - сатурация венозной крови головного мозга; КЭО₂ - коэффициент экстракции кислорода головным мозгом.

Note: the difference between groups * (p < 0,05), ** (p < 0,001), *** (p ≤ 0,0001); SG-1 - group with sevoflurane; SG-2 - group with propofol; ИК - extracorporeal circulation; BIS - bispectral index; rSO₂ - cerebral oximetry; SpjO₂ - saturation of venous blood of the brain; КЭО₂ - the coefficient of extraction of oxygen by the brain.

на этапах до, во время и после ИК. Показатели КЭО₂ головным мозгом в ИГ-2 перед ИК, в период ИК и после ИК были достоверно выше, чем в ИГ-1 (p = 0,006, p = 0,0001, p = 0,001, соответственно этапам операции).

Nandate K. с соавт. [11] обнаружили значительное снижение SpjO₂ после 1 часа нормотермического кровообращения с анестезией пропофолом, но не с анестезией изофлураном или севофлураном, при операции КШ в условиях ИК. Souter M.J. с соавт. [12] использовал пропофол в дозах, при которых происходит снижение показателей ЭЭГ, тем самым сокращая потребление О₂ головным мозгом во время этапа согревания на ИК. Тем не менее, этот подход не ослаблял частоту и степень снижения SpjO₂ ниже 50 % во время согревания при гипотермическом ИК.

В нашем исследовании, с учетом отсутствия значимой разницы в показателях кислородной емкости крови, снижение SpjO₂ и rSO₂ и увеличение КЭО₂ головным мозгом в ИГ-2 на этапах операции (перед ИК, в период ИК, после ИК) возможно объяснить дисбалансом соотношения кровотока/метаболизма в головном мозге, индуцируемым пропофолом.

Нейрохимические маркеры

Белок S-100-β, специфический для мозговой ткани, при нормальных обстоятельствах не проникает через гематоэнцефалический барьер, и его присутствие в сыворотке является показателем повреждения гематоэнцефалического барьера и церебрального повреждения [13]. Поскольку уровень белка S-100-β может быть использован в качестве маркера повреждения мозга, с целью подтверждения гипотезы, что анестетики могут обеспечить нейропротекцию с помощью различных механизмов, была проведена оценка вли-

яния различных методов анестезии на уровень белка S-100-β у пациентов, перенесших коронарное шунтирование.

В нашем исследовании в обеих группах отмечалось повышение уровня белка S-100-β в конце операции, которое сохранялось в течение ближайших 16 часов (табл. 3).

При межгрупповом сравнении рост показателя белка S-100-β был статистически меньше у пациентов в ИГ-1 на этапах окончания операции и через 16 часов после операции (p = 0,0001 и p = 0,0001, соответственно).

Концентрация белка S-100-β через 24 часа после ИК является высоко достоверным предиктором неврологического исхода через 6 месяцев у пациентов, получавших гипотермическое ИК [14].

Увеличение в сыворотке белка S-100-β при кардиохирургических операциях происходит менее чем за час и достигает максимального уровня в крови в конце ИК, и после этого он снижается, хотя инго-

Таблица 3
Динамика уровня белка S-100-β в группах сравнения
Table 3
Dynamics of the level of protein S-100-β in the comparison groups

S100-β (N < 105 нг/л)	До операции	Конец операции	Через 16 часов после операции
ИГ-1	91,69 ± 7,32	119,6 ± 17,94***	112,17 ± 18,37***
ИГ-2	93,23 ± 8,54	160,90 ± 19,73***	134,64 ± 19,08***

Примечание: различие между группами * (p < 0,05), ** (p < 0,001), *** (p ≤ 0,0001); ИГ-1 - группа с севофлюраном;

ИГ-2 - группа с пропофолом.

Note: the difference between groups * (p < 0,05), ** (p < 0,001),

*** (p ≤ 0,0001); ИГ-1 - group with sevoflurane;

ИГ-2 - group with propofol.

да может увеличиваться. Wang K. с соавт. [15] в своем исследовании обнаружили, что в сыворотке крови белок S-100-β был самым низким непосредственно перед индукцией в анестезию, и значительно увеличивался после ИК, затем снижался на первый послеоперационный день в обеих группах. На следующий день после операции уровни белка S-100-β были похожи между группами, но были выше, чем в базовой линии в каждой группе.

В нашем исследовании меньший рост уровня S-100-β в первые послеоперационные часы в ИГ-1 можно объяснить более благоприятным соотношением кровотока/потребление, а в отдаленные часы — за счет эффекта церебрального прекодиционирования, приущего ингаляционным анестетикам [16].

Оценка когнитивного статуса

При проведении сравнительного анализа по шкале MMSE значимых межгрупповых различий как до операции ($27,8 \pm 1,5$ и $27,8 \pm 1,5$), так и на 7-10-е сутки после КШ ($27,6 \pm 1,3$ и $27,4 \pm 1,6$) не выявлено. Также в настоящем исследовании значимая внутригрупповая динамика у пациентов в обеих группах не выявлена.

Борисов К.Ю. с соавт. [17] в своем исследовании когнитивных функций пациентов при использовании анестезии с пропофолом и севофлураном обнаружили на вторые сутки после КШ в условиях ИК значимое снижение балла по шкале MMSE в обеих группах, а при межгрупповом сравнении балл по шкале MMSE был статистически достоверно меньше в группе пропофола ($20,84 \pm 3,73$ и $23,36 \pm 4,34$ балла, $p < 0,05$), что говорит об ухудшении когнитивной функции у этих больных после операции КШ при использовании в качестве анестетика пропофола. Напротив, отсутствие значимых различий по шкале MMSE в нашем исследовании можно объяснить тем, что выборка пациентов была гомогенная по клинической характеристике, а также были исключены пациенты с любой степенью выраженности деменции.

При анализе нейродинамических показателей (РГМ — время реакции, количество ошибок и пропущенных сигналов) значимых межгрупповых различий до оперативного вмешательства не выявлено. Необходимо отметить, что в ИГ-1 значимых изменений на 7-10-е сутки после операции по сравнению с дооперационными значениями не выявлено. Однако пациенты ИГ-2 на 7-10-е сутки после КШ продемонстрировали большее время реакции, совершили больше ошибок и пропустили больше сигналов при выполнении теста РГМ по сравнению с дооперационными значениями ($p = 0,0001$, $p = 0,004$ и $p = 0,008$, соответственно). Помимо этого, на 7-10-е сутки после КШ пациенты ИГ-2 показали большее время реакции, совершили больше ошибок и пропусти-

ли больше сигналов при выполнении данного теста по сравнению с пациентами ИГ-1 ($p = 0,036$, $p = 0,006$ и $p = 0,009$, соответственно) (табл. 4).

Подобные различия наблюдались и при анализе показателей корректурной пробы Бурдона. Межгрупповых различий на дооперационном этапе не выявлено. Также не выявлено внутригрупповой динамики у пациентов ИГ-1 как на 1-й, так и на 4-й минутах теста. Напротив, пациенты ИГ-2 на 7-10-е сутки после КШ, как на 1-й, так и на 4-й минутах теста, перерабатывали значимо меньше знаков по сравнению с дооперационными показателями ($p = 0,003$ и $p = 0,00001$, соответственно). При проведении межгрупповых сравнений выявлено, что на 7-10-е сутки после КШ пациенты ИГ-2 за 4-ю минуту теста перерабатывали значимо меньшее количество знаков по сравнению с пациентами ИГ-1 ($p = 0,009$) (табл. 5).

Помимо этого, также не выявлены межгрупповые различия по показателям кратковременной памяти в дооперационном периоде. Однако в послеоперационном периоде пациенты ИГ-2 запомнили меньше бессмысленных слогов по сравнению с пациентами ИГ-1 ($p = 0,014$). При сравнении показателей до операции с показателями на 7-10-й день после КШ пациенты ИГ-1 запомнили меньше слов только при выполнении теста «запоминания 10 слов» ($p = 0,002$), тогда как пациенты ИГ-2 запомнили меньше чисел, слов и бессмысленных слогов в одноименных тестах ($p = 0,0005$, $p = 0,0001$ и $p = 0,0005$, соответственно) (табл. 6).

КШ в условиях ИК, наряду с мультифокальным стенозирующим процессом и снижением ФВ ЛЖ, имеет ряд факторов, которые могут приводить к послеоперационному когнитивному снижению [18]. Анестезиологические препараты могут вызывать долгосрочные изменения рецепторов, апоптоз клеток головного мозга, изменения в холинергическом связывании и экспрессии генов [19]. Севофлуран, ингаляционный

Таблица 4
Показатели теста работоспособности головного мозга (РГМ)
у пациентов, перенесших коронарное шунтирование
в условиях искусственного кровообращения
в зависимости от вариантов анестезиологического пособия

Table 4
Test metrics efficiency of the brain (EBR)
in patients undergoing coronary bypass surgery in terms
of extracorporeal circulation depending on the options of anesthesia

Показатели	До коронарного шунтирования		На 7-10-е сутки после коронарного шунтирования	
	ИГ-1	ИГ-2	ИГ-1	ИГ-2
Время реакции, мс	$434,68 \pm 35,5$	$430,0 \pm 43,6$	$449,9 \pm 57,8^*$	$476,4 \pm 60,0^{***}$
Количество ошибок	$119,5 \pm 24,4$	$121,77 \pm 25,5$	$121,8 \pm 22,7^*$	$136,9 \pm 26,7^{**}$
Количество пропущенных сигналов	$60,81 \pm 23,2$	$61,89 \pm 23,3$	$61,9 \pm 22,2^*$	$75,0 \pm 25,2^{**}$

Примечание (здесь и далее): различия между группами * ($p < 0,05$), ** ($p < 0,001$), *** ($p \leq 0,0001$); различия с исходными данными * ($p < 0,05$) ** ($p < 0,001$), *** ($p \leq 0,0001$); ИГ-1 - группа с севофлураном; ИГ-2 - группа с пропофолом.
Note (here and below): the difference between groups * ($p < 0,05$), ** ($p < 0,001$), *** ($p \leq 0,0001$); differences with the original data * ($p < 0,05$), ** ($p < 0,001$), *** ($p \leq 0,0001$); SG-1 - group with sevoflurane; SG-2 - group with propofol.

анестетик эфирного происхождения с низкой растворимостью в крови и ткани тела, характеризуется быстрой индукцией и восстановлением сознания. Исследование частоты развития ПОКД при различных вариантах анестезии у пациентов при кардиохирургических вмешательствах показало, что результаты нейропсихологических тестов были лучше у пациентов, у которых использовали севофлуран, по сравнению с пациентами с пропофолом [20].

В нашем исследовании установлено, что в раннем послеоперационном периоде КШ пациенты с пропофолом демонстрировали худшие показатели нейропсихологических тестов по сравнению с пациентами с севофлураном. Более того, ухудшение по показателям когнитивного статуса у пациентов с пропофолом наблюдалось как по показателям нейродинамики, так и по вниманию и памяти. Напротив, в группе пациентов с севофлураном отмечалось восстановление по показателям нейродинамики и внимания. На основании полученных результатов можно думать, что севофлуран обладает церебротективным эффектом за счет сохранения кислородного баланса головного мозга, в отличие от пропофола, что дает ему преимущества перед выбором анестезиологического пособия у пациентов, планируемых на КШ в условиях ИК.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С позиции клинко-лабораторных показателей церебральной оксигенации и оценки нейропсихологического статуса пациенты с севофлураном демонстрировали лучшие результаты по сравнению с пациентами с пропофолом, что дает

Таблица 5
Показатели корректурной пробы Бурдона у пациентов, перенесших коронарное шунтирование в условиях искусственного кровообращения в зависимости от вариантов анестезиологического пособия

Table 5
Indicators correction samples Bourdon in patients undergoing coronary bypass surgery in terms of extracorporeal circulation depending on the options of anesthesia

Показатели	До коронарного шунтирования		На 7-10-е сутки после коронарного шунтирования	
	ИГ-1	ИГ-2	ИГ-1	ИГ-2
Количество переработанных знаков на 1-й минуте	72,07 ± 15,4	72,21 ± 16,5	70,45 ± 14,8	66,91 ± 15,5+
Количество переработанных знаков на 4-й минуте	98,4 ± 11,1	98,56 ± 16,3	98,12 ± 11,2*	90,96 ± 14,7***

Таблица 6
Показатели кратковременной памяти у пациентов, перенесших коронарное шунтирование в условиях искусственного кровообращения в зависимости от вариантов анестезиологического пособия

Table 6
Indicators of short-term memory in patients undergoing coronary bypass surgery in terms of extracorporeal circulation depending on the options of anesthesia

Показатели в баллах	До коронарного шунтирования		На 7-10-е сутки после коронарного шунтирования	
	ИГ-1	ИГ-2	ИГ-1	ИГ-2
Тест «запоминание 10 чисел»	4,6 ± 0,7	4,7 ± 0,7	4,5 ± 0,74	4,3 ± 0,9**
Тест «запоминание 10 слов»	4,6 ± 1,0	4,7 ± 0,9	4,3 ± 1,1	4,3 ± 0,7***
Тест «запоминание 10 бессмысленных слогов»	3,4 ± 0,9	3,3 ± 1,0	3,1 ± 0,7*	2,7 ± 0,8***

основание для дифференцированного подхода к выбору анестетиков для проведения анестезиологического пособия у пациентов при операции КШ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Bronster D. Neurologic complications of cardiac surgery: current concepts and recent advances. Curr. Cardiol. Rep. 2006; 8(1): 9-16.
2. Bokeria LA, Goluhova EZ, Polunina AG et al. Stroke and encephalopathy after cardiac surgery /Cognitive function after surgery with cardiopulmonary bypass in the early and late postoperative period. Creative cardiology. 2011; 2: 71-88.
3. Schneider NA, Salmina AB. Neurological complications of general anesthesia. Medica, 2009. 108 p.
4. Stump DA, Brown WR, Moody DM et al. Microemboli and neurologic dysfunction after cardiovascular surgery. Cardiothorac. Vascular. Anesth. 1999; (3): 47.
5. Moller JT, Cluitmans P, Rasmussen LS et al. Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly: ISPOCD1 study. Lancet. 1998; 351: 857-861.
6. Bianchi SL, Tran T, Liu C et al. Brain and behavior changes in 12-month-old Tg2576 and non-transgenic mice exposed to anesthetics. Neurobiology and Aging. 2008; 29: 1002-1010.
7. Andrews DT, Royse AG, Royse CF. Functional comparison of anaesthetic agents during myocardial ischaemia-reperfusion using pressure-volume loops. British Journal of Anaesthesia. 2009; 103: 654-664.
8. Wang H, Lu S, Yu Q, Liang W, Gao H, Li P et al. Sevoflurane preconditioning confers neuroprotection via anti-inflammatory effects. Front. Biosci. (EliteEd). 2011; 3: 604-615.
9. Ivanov VI, Litvinov NA, Berezina MG. Automated complex for individual assessment of individual and typological characteristics and functional state of the human body «STATUS PF». Valeology. 2004; 4: 70-73.
10. Proofreading test (the Bourdon test) /The Almanac of psychological tests. M., 1995. p. 107-111.
11. Nandate K, Vuylsteke A, Ratsep I et al. Effects of isoflurane, sevoflurane and propofol anaesthesia on jugular venous oxygen saturation in patients undergoing coronary artery bypass surgery. Br. J. Anaesth. 2000; 84: 631-633.

12. Souter MJ, Andrews PJD, Alston RP. Propofol does not ameliorate cerebral venous oxyhemoglobin desaturation during hypothermic cardiopulmonary bypass. *Anesthesia and Analgesia*. 1998; 86: 926-931.
13. Zimmer DB, Cornwall EH, Landar A, Song W. The S100 protein family: History, function, and expression. *Brain. Res. Bull.* 1995; 37: 417-429.
14. Rubertsson S. S-100B is superior to NSE, BDNF and GFAP in predicting outcome of resuscitation from cardiac arrest with hypothermia treatment. *Resuscitation*. 2011; 82: 26-31.
15. Wang K, Wu H, Fang S, Yang Y, Tseng AC. Serum S100b protein during coronary artery bypass graft surgery with or without cardiopulmonary bypass. *Ann. Thorac. Surg.* 2005; 80: 1371-1374.
16. Ye Z, Guo Q, Wang E, Shi M, Pan Y. Sevoflurane preconditioning induced delayed neuroprotection against focal cerebral ischemia in rats. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2009; 34: 152-157.
17. Borisov KYu, Shaybakova VL, Cherpakov RA, Levikov DI, Grebenchikov OA, Likhvantsev VV. Cardio- and neuroprotection of inhaled anesthetics in cardiac surgery. *Pathology of circulation and heart surgery*. 2014; 3: 5-11.
18. Bokeria LA, Kamchatnov PR, Kluchnikov IV et al. Cerebrovascular disorders in patients after coronary bypass surgery. *Journal of Neurology and Psychiatry*. 2008; 3: 90-94.
19. Young C, Jevtic-Todorovic V, Qin YQ, Tenkova T, Wang H, Labruyere J, et al. Potential of ketamine and midazolam, individually or in combination, to induce apoptotic neurodegeneration in the infant mouse brain. *Br. J. Pharmacol.* 2005; 146: 189-197.
20. Schoen J, Husemann L, Tiemeyer C, Lueloh A, Sedemund-Adib B, Berger KU et al. Cognitive function after sevoflurane- vs propofol-based anaesthesia for on-pump cardiac surgery: A randomized controlled trial. *Br. Anaesth.* 2011; 106: 840-850.



Статья поступила в редакцию 03.08.2015 г.

Медведева Н.В.

*Кемеровская государственная медицинская академия,
Центр гигиены и эпидемиологии в Кемеровской области,
г. Кемерово*

ОСНОВНЫЕ ИСТОЧНИКИ И ФАКТОРЫ ПЕРЕДАЧИ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ САЛЬМОНЕЛЛЕЗОВ НА ТЕРРИТОРИИ КЕМЕРОВСКОЙ ОБЛАСТИ

Цель исследования – определение актуальных путей и факторов передачи возбудителя сальмонеллеза изучалось в рамках ретроспективного описательного эпидемиологического исследования и аналитического исследования типа «случай – контроль».

Материалы и методы. В статье проанализированы данные по Кемеровской области: 3330 карт эпидемиологического обследования очагов сальмонеллеза (за период 2008-2014 гг.), результаты бактериологического мониторинга (1019939 проб материала животного происхождения, объектов внешней среды, фекалий).

Основные результаты. Наибольшее число культур *Salmonella* spp. обнаружено в пробах, отобранных из патологического материала крупного рогатого скота (КРС), единичные – в пробах от сельскохозяйственных птиц, животных контактных зоопарков (пушных зверей, питона).

При исследовании объектов внешней среды актуальным в отношении содержания возбудителя сальмонеллеза оказались пищевое сырье и полуфабрикаты, содержащие мясо крупного рогатого скота и птиц (котлеты, пельмени, хинкали, тушки и части кур).

При эпидемиологическом обследовании очагов сальмонеллеза в 82 % случаев установлен пищевой путь передачи возбудителя инфекции, в 3 % – контактно-бытовой, в 1 % – водный.

Выводы. Наиболее актуальными факторами передачи возбудителя инфекции определены продукты животноводства и птицеводства. Впервые в Кемеровской области показана роль «молочного» фактора в распространении сальмонеллеза. Выявлена корреляционная связь между заболеваемостью сальмонеллезом и количеством употребления молока и молочных продуктов на душу населения ($R = 0,578$; $p = 0,0075$).

Ключевые слова: сальмонеллез; эпидемический процесс; источники; факторы и пути передачи возбудителей инфекции; профилактика.

Medvedeva N.V.

*Kemerovo State Medical Academy,
The Center of Hygiene and Epidemiology in the Kemerovo region, Kemerovo*

THE MAIN SOURCES AND FACTORS OF TRANSMISSION OF SALMONELLOSIS IN THE KEMEROVO REGION

Purpose – determining the actual ways and factors of salmonella transmission was studied in a retrospective descriptive epidemiological study and analysis of the «case – control».

Materials and methods. The paper analyzes data on the Kemerovo region: 3330 cards epidemiological investigation of salmonellosis foci (for the period 2008-2014, the city), the results of bacteriological monitoring (1019939 samples of animal origin, environmental objects, feces).

Results. The largest number of crops *Salmonella* spp. found in samples taken from the pathological material of cattle, positive results were found in samples from the farm birds, isolated – from the petting zoo animals (fur animals, python). In the study of environmental objects relevant to the content of pathogens salmonella turned out food containing raw meat of bovine animals and birds (semi-finished products: burgers, dumplings, khinkali, carcasses and parts of chicken). Epidemiological survey of salmonella centers showed that 82% of cases were caused by food containing the infectious agent, 3% - the subject-consumer, 1% - water.

Conclusions. The most relevant factors of infection identified were meat and poultry products. For the first time in Kemerovo region, the role of milk has been proved as a factor of salmonella spreading. The correlation between the incidence of salmonellosis and the amount of consumption of milk per capita is revealed ($R = 0,578$; $p = 0,0075$).

Key words: *salmonellosis; epidemic process; sources; factors and ways of transmission of pathogens; prevention.*

По заключению экспертов Всемирной организации здравоохранения, сальмонеллез как зоонозная инфекция не имеет себе равных по сложности эпизоотологии, эпидемиологии и борьбы с ним [1].

Непрерывно текущие процессы глобализации, изменения технологии производства продуктов питания, стереотипов пищевого поведения населения, интенсивный рост международного товарообмена, миграции и туризма способствуют широкому распространению сальмонеллеза в мире [2].

Известно, что основной путь передачи возбудителя сальмонеллеза – пищевой, с ним связано около 80 % всех случаев заболевания [3], другие обусловлены водным или контактно-бытовым путями [4].

Основным источником возбудителя инфекции являются млекопитающие, птицы, рептилии, а также человек (в том числе бессимптомные бактерионосители) [4].

Домашняя птица чаще является источником *S. enteritidis*, *S. typhimurium*, *S. pullorum*; крупный рогатый скот – *S. typhimurium*, *S. newport*, *S. dublin*; овцы и козы – *S. typhimurium*, *S. abortusovis*, *S. dublin*, *S. anatum*, *S. montevideo*; свиньи – *S. typhimurium*, *S. choleraesuis*; лошади – *S. typhimurium*, *S. newport*, *S. anatum*, *S. enteritidis* [5].

По данным референс-центра по мониторингу за сальмонеллезами в этиологической структуре сальмонеллезов в России в 2012 г. у животных преобладали *S. enteritidis* (37,1 %), *S. typhimurium* и *S. dublin* (11,5 %) [6].

Разнообразие факторов передачи возбудителей сальмонеллеза определяется значительной устойчивостью микроорганизмов во внешней среде. Возбудитель обнаруживался в мясе птицы и сельскохозяйственных животных, яйцах, молоке, лягушачьих лапках, креветках, дрожжах, непастеризованном апельсиновом соке, какао, шоколаде, а также в высушенных продуктах: сухом молоке, специях, желатине [4]. Исследованиями выявлена роль яичного порошка и кулинарного блюда «Шаверма» в качестве факторов передачи возбудителей. Установлено, что обработка куриного филе на гриле в процессе приготовления блюда «Шаверма» обеспечивает гарантированное освобождение

мяса от сальмонелл только в толще куска до 2 см, а срок жизни возбудителя в яичном порошке составляет 5 мес. [7, 8].

Результаты исследований показывают – наиболее распространенным фактором передачи сальмонелл остается яйцо [9]. Контаминация сальмонеллами куриных яиц может происходить эндогенным (трансовариальным) и экзогенным (через поврежденную и не поврежденную скорлупу) путями [8, 10]. Существует мнение, что мясная продукция также играет роль в распространении сальмонеллезов [11].

Среди выделенных из пищевых продуктов штаммов сальмонелл в России в 2012 г. ведущими серологическими вариантами являются *S. enteritidis* (18,7 %), *S. infantis* (16,8 %), *S. choleraesuis* (13,1 %) [6].

Нельзя недооценивать в качестве факторов передачи возбудителей инфекции овощи и фрукты. В отличие от полуфабрикатов, которые перед употреблением проходят термическую обработку, овощи, фрукты и зелень часто употребляют в сыром виде, зачастую конечным фактором передачи возбудителя инфекции становятся салаты [12].

Цель исследования – определить основные источники и факторы передачи возбудителя сальмонеллеза на территории Кемеровской области.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

С целью определения роли различных источников инфекции и потенциальных факторов передачи возбудителя сальмонеллеза были проанализированы данные бактериологических исследований 128397 проб объектов внешней среды: пищевого сырья и полуфабрикатов, воды открытых водоемов, стоков, смывов, продуктов питания, фекалий домашних животных и голубей. Исследования проводились ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Кемеровской области». Изучены результаты 36310 проб материалов, полученных от сельскохозяйственных животных, животных зоопарков, яиц, кормов, исследованных лабораториями ветеринарной службы Кемеровской области. Исследования проводились в соответствии с методиками, предусмотренными МУ 4.2.2723-10 «Лабораторная диагностика сальмонеллезов, обнаружение сальмонелл в пищевых продуктах и объектах окружающей среды»; ГОСТ 31659-2012 (ISO 6579:2002) «Продукты пищевые. Метод выявления бактерий рода *Salmonella*»; ГОСТ 31468-2012 «Мясо птицы, субпродукты и полуфабрикаты из мяса птицы. Метод выявления сальмонелл»; ГОСТ 32149-2013 «Пищевые продукты

Корреспонденцию адресовать:

МЕДВЕДЕВА Нина Владимировна,
650099, г. Кемерово, пр. Кузнецкий, д. 56а,
Тел.: 8 (3842) 64-69-13; 8 (3842) 75-17-44.
E-mail: epid_medvedeva@mail.ru

переработки яиц сельскохозяйственной птицы. Методы микробиологического анализа».

В работу включен анализ результатов исследований 855232 проб пищевых продуктов, проведенных в рамках микробиологического мониторинга санитарно-эпидемиологической службой Кемеровской области с 1997 по 2014 гг., а также данные о количестве потребляемой (на душу населения в год) продукции, предоставленные Федеральной службой государственной статистики по Кемеровской области.

С целью установления предполагаемых путей передачи возбудителя сальмонеллеза в описательном эпидемиологическом исследовании изучено 3330 карт эпидемиологического обследования очагов, зарегистрированных на территории Кемеровской области в 2008-2014 гг. Для выявления предполагаемых факторов передачи возбудителя сальмонеллеза выполнялось аналитическое исследование типа «случай-контроль». Группа наблюдения составила 1105 человек, группа сравнения — 2362 человек.

Анализ динамических рядов на нормальность распределения проводился по методу Шапиро-Уилки (коэффициент 0,86). Распределение величин в динамическом ряду не является нормальным. Коэффициент корреляции Спирмена вычислялся при уровне значимости $p = 0,05$. Сила корреляционной связи оценивалась по шкале: ($R \leq 0,3$ — слабая связь; $0,3 < R < 0,7$ — средняя связь; $R \geq 0,7$ — сильная связь). Расчет отношения шансов был выполнен для достоверной вероятности 95 %. Оценка влияния различных факторов на заболеваемость сальмонеллезами определялась методом однофакторного дисперсионного анализа. В работе использован пакет прикладных программ Statistica 6 (лицензия № BXXR006 B092218FAN11), WinPEPI (version 11.18).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для установления актуальных источников возбудителей сальмонеллеза проведен анализ результатов лабораторных исследований проб материала крупного рогатого скота, свиней, птиц, яиц, кормов. С 2011 по 2014 гг. в Кемеровской области исследовано 36293 пробы на наличие возбудителей сальмонеллез. Выделено 87 культур *Salmonella* spp. (0,24 %) (табл. 1).

От животных и птиц, находящихся в непосредственном контакте с человеком (домашние питомцы, животные зоомагазинов, контактных зоопарков, голуби) отобрано 172 пробы фекалий. В 3-х пробах обнаружены бактерии рода сальмонелла (табл. 2).

В рамках описательного эпидемиологического исследования проведен анализ 3330 карт эпидемиологического обследования очагов сальмонеллеза. Установлено, что в 82 % случаев предполагаемым путем передачи возбудителя инфекции является пищевой, в 3 % — контактно-бытовой, в 1 % — водный, в 14 % — путь передачи возбудителей инфекции не установлен. В структуре предполагаемых факторов передачи возбудителей сальмонеллеза наиболее частым является продукция птицеводства: яйца в 39 % случаев, мясо птицы в 20 %. На долю мяса, молока и молочных продуктов приходится по 10 % случаев, колбасных, кондитерских изделий, фруктов/овощей — по 8 %, 6 % и 5 %, соответственно.

Для объективной оценки влияния факторов риска возникновения случаев сальмонеллеза было проведено ретроспективное эпидемиологическое исследование типа «случай-контроль». Установлено, что наибольшее значение в распространении сальмонеллез играют яйца ОШ = 5,83 [95% ДИ = 4,85-7,0].

Таблица 1
Результаты лабораторных исследований проб на наличие *Salmonella* spp., проведенные ветеринарной службой Кемеровской области в 2011-2014 гг.
Table 1
The results of laboratory tests of samples for the presence of *Salmonella* spp. conducted veterinary service in the Kemerovo region in 2011-2014 yy.

Объект исследования	Количество проб	Выделено <i>Salmonella</i> spp.			
		<i>S. enteritidis</i>	<i>S. infantis</i>	<i>S. dublin</i>	<i>S. typhimurium</i>
Патологический материал КРС (паренхиматозные органы павших животных)	1527	60		6	1
Мясо КРС (вынужденный убой)	12572	2			
Трупы птиц	10688	8			
Абортивный плод (КРС)	620	3			
Абортивный плод (свиньи)	68				
Корма	6753	2			
Мясо птицы (тушки)	2917	1	4		
Яйцо	1148				
Всего:	36293	76	4	6	1

Примечание: КРС - сельскохозяйственные животные.

Note: KРС - farm animals.

Сведения об авторах:

МЕДВЕДЕВА Нина Владимировна, зав. эпидемиологическим отделом, ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Кемеровской области»; аспирант, кафедра эпидемиологии, ГБОУ ВПО КемГМА Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: epid_medvedeva@mail.ru

Таблица 2

Результаты лабораторных исследований проб на наличие *Salmonella* spp. в Кемеровской области в 2014–2015 гг.

Table 2

The results of laboratory tests of samples for the presence of *Salmonella* spp. in the Kemerovo region 2014–2015 yy.

Объект исследования	Домашние животные	Обнаружено <i>Salmonella</i> spp.	Животные зоомагазина, зоопарка	Обнаружено <i>Salmonella</i> spp.	Дикая птица	Обнаружено <i>Salmonella</i> spp.
Попугай	5	0	10	0		
Кролик			6*	1		
Хорек			10*	1		
Питон			1*	1		
Крыса			20	0		
Кошка	10	0				
Собака	15	0				
Черепаша	10	0	5	0		
Голубь					80	0
Итого:	40	0	52	3	80	0

Примечание: * - пробы исследованы ветеринарной службой Кемеровской области.

Note: * - sample studied veterinary service of the Kemerovo region.

Важными факторами передачи возбудителей инфекции выявлены: мясо птицы ОШ = 1,37 [95% ДИ = 1,15-1,62], кондитерские изделия ОШ = 2,06 [95% ДИ = 1,63-2,6], овощи ОШ = 1,32 [95% ДИ = 1,1-1,58], фрукты ОШ = 1,71 [95% ДИ = 1,41-2,08], колбаса и колбасные изделия ОШ = 1,38 [95% ДИ = 1,14-1,67], рыба ОШ = 1,92 [95% ДИ = 1,27-2,87].

Впервые в Кемеровской области показана актуальность в распространении сальмонеллеза молока и молочных продуктов ОШ = 2,56 [95% ДИ = 2,19-2,99], которые традиционно не рассматривались как предполагаемый фактор передачи возбудителя инфекции. Вместе с тем, значение «деревенского» молока в эпидемическом процессе оказалась ниже: ОШ = 1,59 [95% ДИ = 1,01-2,53].

С 1994 по 2013 гг. выявлена средней силы прямая корреляционная связь между заболеваемостью сальмонеллезом и количеством потребления молока и молочных продуктов на душу населения в год ($R = 0,578$; $p = 0,0075$). В рамках однофакторного дисперсионного анализа установлено (рис. 1), что с 1994 по 2013 гг. 40,5 % случаев заболеваний сальмонеллезом могли быть обусловлены употреблением молока и молочных продуктов ($F = 5,78$; $F_{кр} = 3,59$; $p = 0,005$).

Вместе с тем, период с 2005 по 2011 гг. характеризовался выраженным ростом заболеваемости сальмонеллезами ($T_{пр} = 9,6$ %), что могло быть связано с доминированием какого-либо фактора (факторов) передачи возбудителей инфекции, его(их) высокой активностью в поддержании эпидемического процесса. Выделив этот период отдельно и рассчитав возможные взаимосвязи, была установлена прямая сильная корреляционная зависимость между заболеваемостью сальмонеллезом и количеством потребления мяса кур ($R = 0,937$; $p = 0,0019$), молока и молочных продук-

тов на душу населения в год ($R = 0,892$; $p = 0,0068$). Косвенным подтверждением актуальности молока и молочных продуктов в качестве факторов передачи возбудителя сальмонеллеза послужили результаты микробиологических исследований проб пищевых продуктов, пищевого сырья и полуфабрикатов. Так, из 855232 проб, отобранных в Кемеровской области с 1997 по 2014 гг., 7,9 % не отвечали регламентируемым показателям, из них 7,0 % проб мяса и мясной продукции (от 3,8 % в 2014 г. до 11 % в 2000 г.), 5,1 % проб мяса птицы и продуктов птицеводства (от 3 % в 2014 г. до 6,8 % в 1997 г.). Наиболее неблагоприятными по микробиологическим показателям оказались пробы молока и молочной продукции, которые не отвечали нормативам в 13,8 % случаев (от 4 % в 2014 г. до 20,2 % в 1999 г.) (рис. 2).

Установлена прямая сильная корреляционная зависимость между заболеваемостью сальмонеллезом и удельным весом проб пищевых продуктов, не отвечающих гигиеническим нормативам по микробиологическим показателям ($R = 0,890$; $p = 0,0068$).

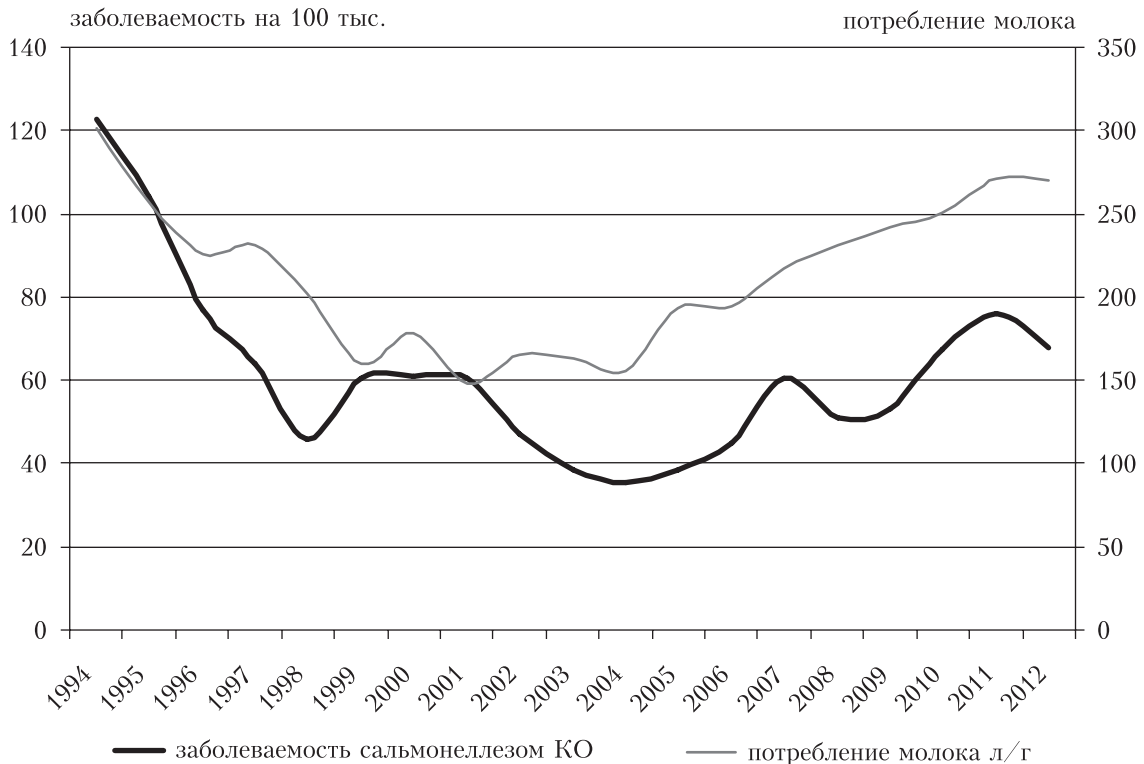
За 2011-2014 годы было проведено 128397 исследований проб различных объектов (продукты питания, пищевое сырье, вода открытых водоемов, сточная вода, смывы), в результате которых выделено 134 культуры *Salmonella* spp. Из выделенных культур сальмонеллы группы В обнаружены в 36 % случаев и представлены 8-ю различными серотипами, группы С — в 36 % случаев и представлены 12-ю серологическими типами, группы D — в 26 % случаев и представлены одним серологическим типом — *S. enteritidis*. Большинство культур *Salmonella* spp. из числа обнаруженных (37 %) выделено из проб продовольственного сырья (полуфабрикаты: котлеты, пельмени, хинкали, тушки и части кур), из них 32 % культур обнаружено из проб мяса птицы, 68 % —

Information about authors:

MEDVEDEVA Nina Vladimirovna, head epidemiological department, «The center of hygiene and epidemiology in the Kemerovo region»; the graduate student, department of epidemiology, Kemerovo State Medical Academy, Kemerovo, Russian. E-mail: epid_medvedeva@mail.ru

Рисунок 1
Многолетняя динамика заболеваемости сальмонеллезом и количество потребления молока
и молочных продуктов на душу населения (л/год) в Кемеровской области с 1994 по 2013 гг. (‰/0000)

Figure 1
Long-term dynamics in the incidence of salmonellosis and the amount of consumption of milk
and dairy products per capita (l/year) in the Kemerovo region from 1994 to 2013 (‰/0000)



мяса животных. В пробах воды открытых водоемов обнаружено 26 % культур *Salmonella* spp., сточных вод — 34 %.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Основным резервуаром сальмонелл в Кемеровской области, как и на других территориях Российской Федерации [6], являются сельскохозяйственные животные (КРС) и птицы. Наибольшее число культур обнаружено в патологическом материале КРС — 67 (4,4 %), из них: *S. enteritidis* — 60, *S. dublin* — 6, *S. typhimurium* — 1. Результаты исследований мяса (тушек) птиц выявили наличие сальмонелл в 5 пробах (0,17 %), в том числе *S. enteritidis* — 1, *S. infantis* — 4 (табл. 1).

По информации центров контроля за болезнями (CDC) в США ежегодно насчитывается от 50 до 80 тыс. случаев заболевания сальмонеллезом, связанного с передачей возбудителя инфекции от рептилий человеку [13]. В организме рептилий сальмонеллы вызывают в основном бессимптомное носительство, в то время как для теплокровных животных и человека они остаются серьезными патогенами и могут вызывать инфекционный процесс [13]. Особенно это актуально для маленьких детей, которые играют с черепахами.

Часто террариум с черепахами содержит некоторое количество воды, что создает благоприятные условия для сохранения сальмонелл во внешней среде.

Рептилия-ассоциированным сальмонеллезом (RAS) болеют и взрослые. Описан случай заболевания 32-х летнего мужчины, который в течение двух недель страдал диарейным синдромом. За 2 недели до заболевания мужчина приобрел королевского питона. Сальмонеллы были идентифицированы как *S. paratyphi* B. При обследовании питона был выделен аналогичный возбудитель. Молекулярно-генетический анализ тотальной ДНК сальмонелл, выделенных от питона и его хозяина, подтвердил их клональную идентичность [14].

По данным исследователей, до 30 % рептилий могут быть инфицированы сальмонеллами. Так, черепахи инфицированы в 24,3 % случаев, а в качестве резервуара сальмонелл в основном выступают ящерицы (до 62,8 %) и змеи (до 69,7 %) [15].

Нами установлено, что актуальность домашних животных, животных зоомагазинов и контактных зоопарков в эпидемическом процессе незначительна. Вместе с тем, возможное участие в эпидемическом процессе рептилий на территории Кемеровской области продемонстрировано обнаружением *Salmonella* spp. у питона — питомца одного из контактных зоопарков г. Кемерово (2014 г.).

Рисунок 2
Удельный вес проб пищевых продуктов, не отвечающих гигиеническим нормативам
по микробиологическим показателям в Кемеровской области в 1997–2014 гг. (%)
Figure 2
Proportion of food samples that do not meet health standards
for microbiological indicators in the Kemerovo region in 1997–2014 (%)



Основной путь передачи возбудителя сальмонеллеза на территории Кемеровской области — пищевой. Наиболее значимыми факторами, способствующими распространению сальмонеллеза, являются продукты питания животного происхождения (в большей степени птицеводства). Установлено влияние молока и молочных продуктов на развитие эпидемического процесса сальмонеллеза среди населения Кемеровской области. Данный фактор передачи возбудителя инфекции ранее не рассматривался как актуальный в распространении сальмонеллеза. За весь период наблюдения выделить *Salmonella* spp. из проб молока и молочных продуктов традиционным способом не удалось, что свидетельствует о необходимости внедрения новых, более чувствительных методов исследования, а также изучение терморезистентности возбудителей сальмонеллеза, циркулирующих на территории Кемеров-

ской области, с целью доказательства актуальности «молочного» фактора в распространении сальмонеллез после термической обработки молока.

ВЫВОДЫ:

1. Эпидемически значимыми источниками возбудителя сальмонеллеза для человека на территории Кемеровской области являются сельскохозяйственные животные и птицы, актуальность домашних животных, животных зоомагазинов и контактных зоопарков незначительна.
2. Установлена зависимость между заболеваемостью сальмонеллезом и количеством потребления молока и молочных продуктов и мяса. Показана актуальность молока и молочных продуктов в распространении сальмонеллез.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Rozhdestvenskaya TN, Yakovlev SS, Kononenko EV. Prevention of avian salmonellosis. *Farm Animals*. 2012; 1(1): 54-56. Russian. (Рождественская Т.Н., Яковлев С.С., Кононенко Е.В. Профилактика сальмонеллеза птиц. *Farm Animals*. 2012. № 1(1). С. 54-56).
2. Pokrovsky VI, Briko NI. Globalization and epidemic process. *Epidemiology and infectious diseases*. 2010; 4: 4-10. Russian. (Покровский В.И., Брико Н.И. Глобализация и эпидемический процесс. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2010. № 4. С. 4-10).
3. McKeown P, Garvey P, Cormican M. Elucidating the Epidemiology of Human salmonellosis: The Value of Systematic Laboratory Characterisation of Isolates. Chapter 1. *Salmonella – Distribution, Adaptation, Control Measures and Molecular Technologies*. Edited by Bassam A. Annous and Joshua B. Gurtler, ISBN 978-953-51-0661-6, 504 pages, Publisher: InTech, Chapters published July 18, 2012 under CC BY 3.0 license DOI: 10.5772/2470. P. 1-18.
4. Schneider KR, Schneider RG, Hubbard MA, Richardson S. Preventing Foodborne Illness: Salmonellosis. *Food Science and Human Nutrition Department (FSHN0214)*, Florida Cooperative Extension Service, IFAS, 2013. <http://edis.ifas.ufl.edu/fs096>. (Accessed March 2013).
5. Barrow PA. Overview of Salmonellosis. *The Merck Veterinary Manual*. <http://www.merckvetmanual.com/mvm/index.jsp> (Accessed 19.08. 2015).

6. Newsletter of the reference Centre for monitoring salmonellosis N 25. (Moscow, 2013). Russian. (Информационный бюллетень референс-центра по мониторингу за сальмонеллезом № 25 (г. Москва, 2013 г.). <http://www.epid-oki.ru/dopolnitelnaya-informatsiya/6-otchety.html> (Accessed 10.07. 2015)).
7. Udaivihina LS. Current trends in the epidemiology of salmonellosis due to Salmonella enteritidis, and the role of individual foods and dishes in its distribution. Abstract cand. med. sci. diss. Perm, 2009. p. 26. Russian. (Удавихина Л.С. Современные тенденции в эпидемиологии сальмонеллеза, обусловленного Salmonella enteritidis, и роль отдельных пищевых продуктов и блюд в его распространении: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Пермь, 2009. 26 с.).
8. Sergevni VI. Epidemiology of acute intestinal infections. Perm, 2009. p. 280. Russian. (Сергевнин В.И. Эпидемиология острых кишечных инфекций. Пермь: ГОУ ВПО им. акад. Е. А. Вагнера Росздрава, 2008. 280 с.).
9. Whitley H, Ross K. Salmonella and Eggs: From Production to Plate. Int. J. Environ. Res. Public Health. 2015. Feb 26; 12(3): 2543-2556. Review. PubMed PMID: 25730295.
10. Giaccone V, Gatellane P, Alberghini L. Food as Cause of Human Salmonellosis. Chapter 3. Salmonella – A Dangerous Foodborne Pathogen by Barakat SM. Mahmoud ISBN 978-953-307-782-6, 450 pages, Publisher: inTech Chapters published January 20, 2012 under CC BY 3.0 license DOI: 10.5772/1308:47-72.
11. Ziehm D, Rettenbacher-Riefler S, Kreienbrock L, Campe A, Pulz M, Dreesman J. Risk factors associated with sporadic salmonellosis in children: a case-control study in Lower Saxony, Germany, 2008-2011. Epidemiol. Infect. 2014 Jun; 2: 1-8.
12. Sergevni VI, Ladejshhikova Yul, Devyatkov MYu, Sarmometov EV. Assessment of the epidemiological significance and conditions of microbial contamination of vegetable salads as factors in the transmission of pathogens of acute intestinal infections in modern conditions. Epidemiology and infectious diseases. 2011; (1): 31-35. Russian. (Сергевнин В.И., Ладейщикова Ю.И., Деятков М.Ю., Сармометов Е.В. Оценка эпидемиологической значимости и условий микробной контаминации овощных салатов как факторов передачи возбудителей острых кишечных инфекций в современных условиях. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2011. № 1. С. 31-35).
13. Reptile-associated Salmonellosis. Division of public health, bureau of communicable disease. Communicable disease epidemiology section P-42082 (Rev.05/04). <https://www.dhs.wisconsin.gov/publications/p4/p42082.pdf> (Accessed 10.07. 2015).
14. Corrente M, Totaro M, Martella V, Campolo M. Reptile-associated Salmonellosis in Man, Italy. Emerg. Infect. Dis. 2006. February, DOI:10.3201/eid1202.050692; 12(2): 358-359.
15. Whitten T, Bender JB, Smith K, Leano F, Scheftel J. Reptile-Associated Salmonellosis in Minnesota, 1996-2011. Zoonoses Public Health. 2015; 62: 199-208.

Статья поступила в редакцию 10.04.2015 г.

Янченко Т.В., Громакина Е.В., Яровой А.А., Кривовяз О.С.
 Кемеровская областная клиническая офтальмологическая больница,
 Кемеровская государственная медицинская академия,
 г. Кемерово
 МНТК «Микрохирургии глаза» им. акад. С.Н. Фёдорова,
 г. Москва

РЕЗУЛЬТАТЫ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ РЕТИНОБЛАСТОМЫ

Предмет исследования. Пациенты Кемеровской области с диагнозом ретинобластома (РБ), выявленные за период с 1984 по 2013 гг. в целом, а также в отдельные временные периоды – I (1984-1993 гг.), II (1994-2003 гг.), III (2003-2013 гг.).

Цель исследования – представить результаты лечения пациентов с РБ, проживающих в Кемеровской области, выявленных на ранних стадиях развития опухолевого процесса $T_1N_0M_0$.

Методы исследования. Ретроспективно проанализированы данные 43 амбулаторных карт «История развития ребёнка» (форма 112-у), 51 медицинской карты стационарного больного (форма 003/у) и 48 учётных карт пациентов отделения сложного глазного протезирования ГБУЗ КО «Кемеровской областной клинической офтальмологической больницы» за весь период исследования.

Основные результаты. В течение последних 10 лет (2004-2013 гг.) в Кемеровской области отмечается тенденция к увеличению случаев раннего выявления РБ в стадии $T_1N_0M_0$ до 36,6 %. Положительная динамика раннего выявления пациентов в III периоде наблюдения, применение современных методов лечения, активное динамическое наблюдение пациентов в период лечения и после его окончания, позволили снизить процент энуклеации до 65,9 %. Удалось сохранить глаза в большинстве случаев с благоприятными визуальными исходами.

Область применения. Данные исследования необходимы для планирования мероприятий по раннему выявлению случаев РБ.

Выводы. Залогом успеха лечения РБ, гарантирующего сохранение глазного яблока и его зрительных функций, является ранняя диагностика заболевания, позволяющая своевременно провести комбинированное лечение.

Ключевые слова: ретинобластома; ранняя диагностика; Кемеровская область; органосохраняющее лечение.

Yanchenko T. V., Gromakina E. V., Yarovoy A.A., Krivoviyaz O.S.

Kemerovo Regional Clinical Ophthalmological Hospital,
Kemerovo State Medical Academy, Kemerovo
S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Moscow

THE RESULTS OF EARLY DIAGNOSTICS OF RETINOBLASTOMA

Subject: patients with a diagnosis of retinoblastoma (RB) in the Kemerovo region for the period from 1984 to 2013 as a whole, as well as separate timeperiods – I (1984-1993), II (1994-2003), III (2003-2013).

Objective: to present the results of treatment of patients with RB living in the Kemerovo region identified in the early stages of tumor development $T_{1-2}N_0M_0$.

Methods: there was retrospectively analyzed information from 43 patients cards «History of child development» (form 112-u), 51 inpatients cards (form 003 / u) and 48 account cards of the patients from the Department of complex ocular prosthetics of the «Kemerovo regional clinical ophthalmological hospital» for the whole period of the study.

Results: In the last 10 years (2004-2013), there is a tendency to an increase in early detection of RB in stage $T_1N_0M_0$ to 36,6 % in the Kemerovo region. The positive dynamics of the early detection of patients in the III period of observation, use of modern methods of treatment, the active dynamic monitoring of patients during treatment and after, made it possible to reduce the percentage of enucleation to 65,9 %. It was managed to save the eyes in most cases with favorable visual outcomes.

Conclusions. The success of treatment of RB that guarantees the preservation of the eyeball and its visual function is early diagnosis of the disease, allowing to conduct the combined treatment.

Key words: enucleation of eyes; retinoblastoma; Kemerovo region; early diagnosis; organ-saving treatment.

Ретинобластома (РБ) — самая распространённая интраокулярная злокачественная опухоль у детей с наиболее высокими показателями выживаемости в 21-м веке [1, 2]. В настоящее время относится к высоко курательным заболеваниям с излечением более 90 % в развитых странах [3, 4].

Ранее преимущественным методом лечения пациентов с РБ являлась безальтернативная энуклеация глазного яблока. Современная стратегия, включающая в себя хирургические, лекарственные и лучевые методы, направлена в первую очередь на достижение цели излечения ребёнка при сохранении глазного яблока как косметического, так и функционирующего

органа [5]. Современным стандартом лечения РБ является неoadьювантная полихимиотерапия (ПХТ) в сочетании с дополнительными методами лечения (ДМЛ): брахитерапией (БТ), диод-лазерной транспупиллярной термотерапией (ТТТ), лазеркоагуляцией и криодеструкцией (КД) опухоли [6-8]. Критерием выбора методик и их комбинации является стадия заболевания. Своевременно поставленный диагноз позволяет вовремя назначить адекватную терапию, обеспечив улучшение органосохраняющего и функционального прогноза для пациента. Данные пациенты нуждаются в оказании многопрофильной медицинской помощи, в постоянном наблюдении, как в период лечения, так и пожизненно по окончании его. Проблема ранней диагностики РБ для своевременности назначения лечения является одной из наиболее трудных.

Цель исследования — анализ результатов лечения пациентов с РБ, проживающих в Кемеровской области, выявленных на ранних стадиях развития опухолевого процесса $T_{1-2}N_0M_0$.

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

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.

ЯРОВОЙ Андрей Александрович, доктор мед. наук, зав. отделом офтальмоонкологии, радиологии и реконструктивно-пластической хирургии, ФГБУ «МНТК «Микрохирургии глаза» им. акад. С.Н. Фёдорова» Минздрава России, г. Москва, Россия.

КРИВОВЯЗ Ольга Сергеевна, аспирант, отдел офтальмоонкологии, радиологии и реконструктивно-пластической хирургии, ФГБУ «МНТК «Микрохирургии глаза» им. акад. С.Н. Фёдорова» Минздрава России, г. Москва, Россия.

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 the department of ophthalmology, Kemerovo State Medical Academy, Kemerovo, Russia.

YAROVYAY Andrey Alexandrovich, doctor of medical sciences, head of the department of ophthalmooncology, radiology and reconstructive surgery, S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Moscow, Russia.

KRIVOVYAZ Olga Sergeevna, graduate student, department of ophthalmooncology, radiology and reconstructive surgery, S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Moscow, Russia.

Рисунок 1

Соотношение используемых методов лечения ретинобластомы в динамическом аспекте

Примечание: * - значимые различия по сравнению с предыдущими периодами;

ДМЛ - дополнительные методы лечения; ДЛТ - дистанционная лучевая терапия;

ПХТ - полихимиотерапия.

Figure 1

The ratio used treatments of retinoblastoma in the aspect of dynamics

Note: * - significant differences compared to previous periods; ATh - additional therapy;

EBRT - external beam radiotherapy; ChTh - chemotherapy.

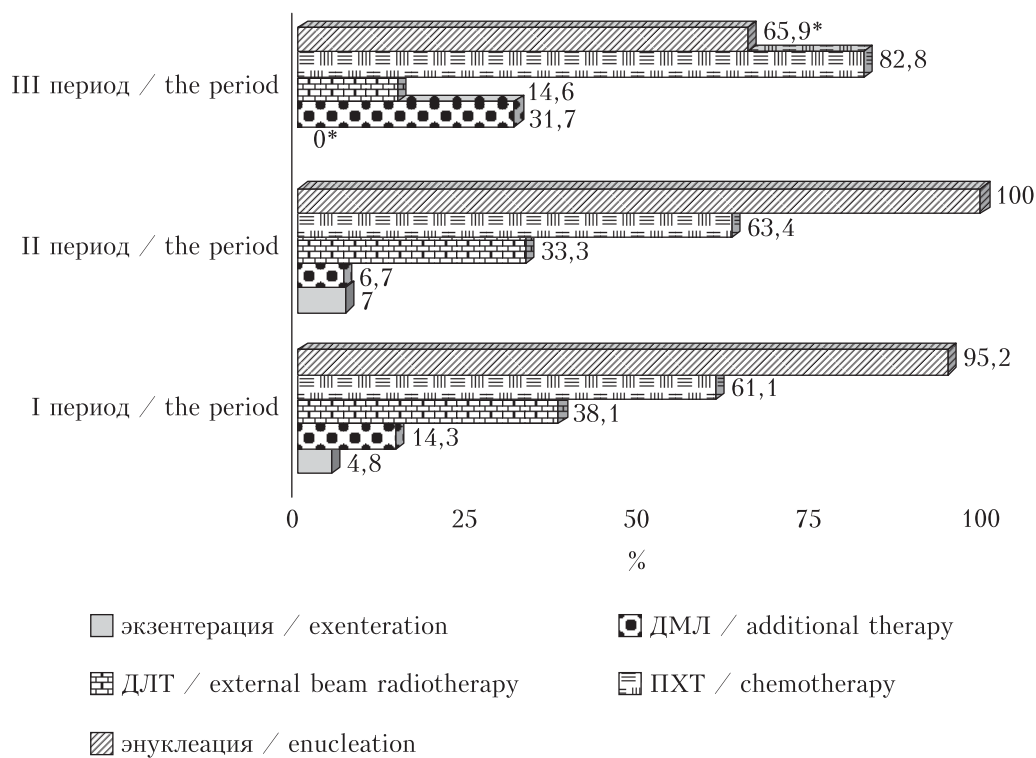


Рисунок 2

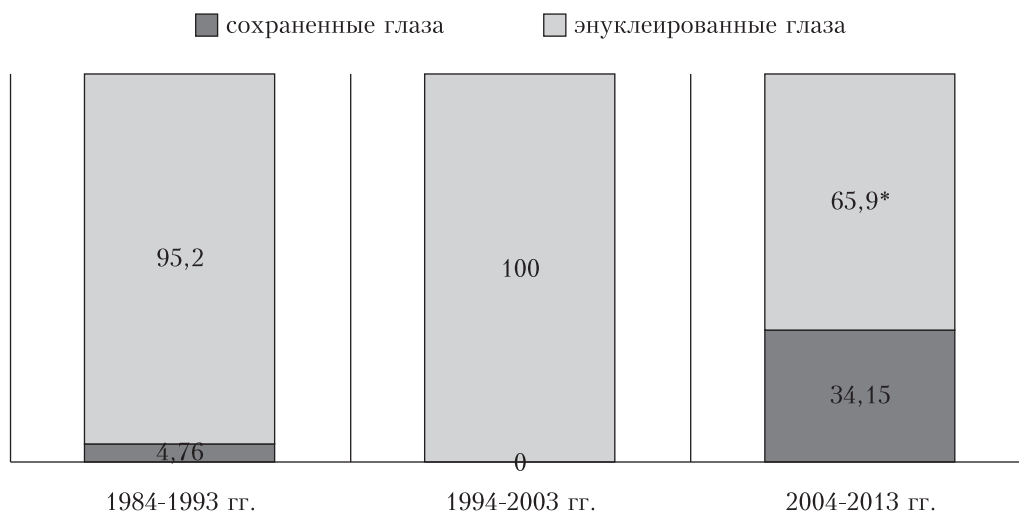
Соотношение энуклеированных и сохранённых глаз в динамике (методы проводимого лечения различаются)

Примечание: * - значимые различия по сравнению с предыдущими периодами.

Figure 2

The ratio of enucleated and saved the eyes in the dynamics (treatment methods of vary)

Note: * - significant differences compared to previous periods.



МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Ретроспективно проведен анализ данных 58 детей (77 глаз) с диагнозом РБ, проходивших обследование, лечение и динамическое наблюдение в клиниках Кемеровской области за период с 1984 по 2013 гг. Из них 32 мальчика и 26 девочек в возрасте от 21 дня до 4 лет 11 месяцев. В I десятилетии наблюдения (1984-1993 гг.) были выявлены 18 случаев РБ (в том числе 3 случая билатеральной формы (БФ) и 15 — монолатеральной (МФ), во II десятилетии (1994-2003 гг.) — 11 (4 случая БФ), в III десятилетии (2004-2013 гг.) — 29 случаев (12 случаев БФ).

Первичное комплексное обследование пациентов для установления диагноза РБ, динамическое на-

блюдение в период прохождения лечения и после его окончания проводилось в ГБУЗ КО «Кемеровская областная клиническая офтальмологическая больница» г. Кемерово. Комбинированное органосохраняющее комплексное лечение пациенты получали в клиниках РФ. Системную ПХТ — в НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина (г. Москва), либо в ГБУЗ КО «Кемеровский областной клинический онкологический диспансер» (г. Кемерово). Селективную внутриартериальную химиотерапию (СВАХТ), интравитреальную химиотерапию (ИВХТ) — в НИИ ДОГ РОНЦ им. Н.Н. Блохина и ФГБУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Фёдорова» Минздрава России (г. Москва). Методы локального разрушения опухоли — в ФГБУ

Рисунок 3

Пациент И., 2 г. 11 мес. Ds: Ретинобластома билатеральная $T_1N_0M_0$ (левый — лучший глаз). А — опухолевый узел на момент постановки диагноза; Б — через 1 год после комбинированного органосохраняющего лечения

Figure 3

Patient I., 2 year 11 months. Ds: Retinoblastoma bilateral $T_1N_0M_0$ (left — the best eye). A — the tumor site at the time of diagnosis; B — in 1 year after of the combined treatment of organ

A — the tumor site at the time of diagnosis; B — in 1 year after of the combined treatment of organ



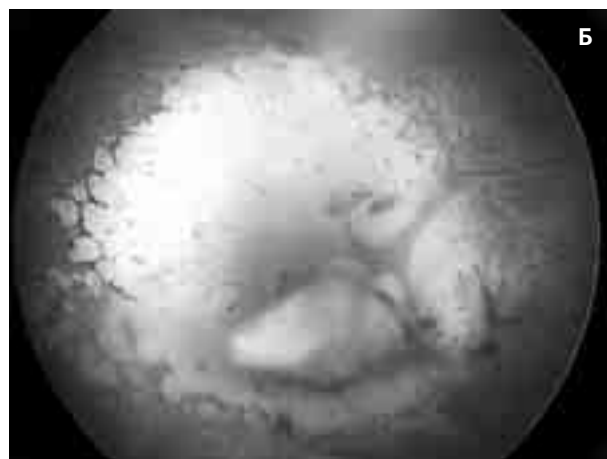
Рисунок 4

Пациент С., 1 год 8 мес., Ds: Ретинобластома монолатеральная правосторонняя $T_3N_0M_0$. А — опухолевый узел на момент постановки диагноза; Б — через 2 года после окончания комбинированного органосохраняющего лечения

Figure 4

Patient S., 1 year 8 months, Ds: Retinoblastoma monolateral right $T_3N_0M_0$.

A — the tumor at diagnosis; B — in 2 years after the end of the combined treatment of organ



«МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Фёдорова» Минздрава России (г. Москва), в МНИИ глазных болезней им. Гельмгольца (г. Москва).

Статистическую обработку проводили с использованием бесплатной программы WinPeri (version 11.48). Для показателей, характеризующих качественные признаки, указывались абсолютное число и относительная величина в процентах (%). Для проверки статистических гипотез о различиях абсолютных и относительных частот в двух независимых выборках использовался критерий χ^2 Пирсона. Нулевую гипотезу отвергали в случае $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В последние годы современные методы офтальмологического исследования детей позволяют диагностировать РБ на ранних стадиях развития опухолевого процесса. В течение последних 10 лет (2004-

2013 гг.) в Кемеровской области отмечается тенденция к увеличению случаев раннего выявления РБ в стадии T_1 до 36,6 %, по сравнению с 4,8 % и 6,7 % случаев в I и II периодах исследования, соответственно. За весь период исследования диагноз РБ был выставлен в стадии T_1 у 13 пациентов на 17 глазах. Из них, 5 пациентов (9 глаз) выявлены на профилактических осмотрах: 1 пациент с МФ (1 глаз), 4 пациента с БФ заболевания имели на обоих глазах стадию T_1 (8 глаз). Другие 8 пациентов обратились в лечебные учреждения самостоятельно при наличии жалоб: 2 пациента с МФ (2 глаза) и 6 пациентов с БФ РБ (в стадии T_1 — 6 глаз), которые имели на противоположных глазах более выраженные стадии онкологического процесса (1 глаз — T_2 , 5 глаз — T_3).

За весь период исследования органосохраняющие методики были применены 20 пациентам (26 глаз): 3 пациента (3 глаза) — в 1984-1993 гг., 3 пациента (4 глаза) — в 1994-2003 гг., 14 пациентов (19 глаз) —

Рисунок 5

Пациентка А., 2 мес., Ds: Ретинобластома билатеральная $T_1N_0M_0$ ОД, $T_1N_0M_0$ ОС, с мультифокальным ростом на момент выявления опухолевого процесса: А — правый глаз; Б — левый глаз; через 1 год после проведенного комбинированного лечения: В — правый глаз; Г — левый глаз

Figure 5

Patient A., 2 months, Ds: Retinoblastoma bilateral $T_1N_0M_0$ OD, $T_1N_0M_0$ OS, with multifocal at the time of detection of tumor: А — the right eye; В — the left eye; in 1 year after the combined treatment conducted: С — the right eye; D — the left eye



в 2004-2013 гг. Из них удалось сохранить 15 глаз (12 пациентам): в I периоде исследования 1 пациенту (1 глаз), во II периоде — все попытки закончились вторичной энуклеацией, в III периоде — 14 глаз (11 пациентам).

На протяжении всего периода исследования для лечения пациентов с РБ использовались комбинированные методики. Наиболее распространённым методом являлась энуклеация, которая была выполнена в 81 % случаев, так как большинство пациентов обращались к врачу в поздних стадиях заболевания. Из них первичная энуклеация проводилась в 83 %, ко вторичной энуклеации пришлось прибегнуть в 17 % случаев. Удалось спасти 19 % глаз. В течение всего периода исследования одни методы лечения РБ стали использоваться более широко, другие — реже (рис. 1). Дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) в схему лечения включалась в I и II десятилетиях достаточно широко, в III десятилетии отмечается тенденция к отказу от наружной лучевой терапии, применение её сократилось более чем в 2 раза ($p = 0,048$ по сравнению с I периодом). Современные схемы ПХТ, селективные методы введения химиопрепаратов в III периоде исследования стали использоваться более чем у 80 % пациентов ($p = 0,098$ по сравнению с I периодом). Частота использования ДМЛ пациентов в последнем десятилетии увеличилась практически в три раза по сравнению с предыдущими.

Положительная динамика раннего выявления пациентов в III периоде исследования (2003-2014 гг.), применение современных методов лечения, активное динамическое наблюдение пациентов в период лечения и после его окончания, позволили снизить процент энуклеации до 66 % ($p = 0,023$ по сравнению с I периодом и $p = 0,025$ — со II периодом) и сохра-

нить 11 пациентам 14 глаз, в сравнении с предыдущими двумя периодами — 1 пациенту 1 глаз (рис. 2). В период с 2004 по 2013 гг. — 14 глаз (11 пациентов): в стадии T_1 — 10 глаз (рис. 3), T_2 — 3 глаза, в стадии T_3 — 1 глаз (рис. 4). Данные пациенты все получали системную неoadъювантную ПХТ, кроме этого двое из них СВАХТ, 3 пациента — ИВХТ. В случаях неполного ответа опухоли на ПХТ, возникновения новых опухолевых очагов РБ, применялись методы локального разрушения — 10 пациентам (12 глаз).

С МФ заболевания было 4 пациента, с БФ — 7 пациентов. Удалось трем пациентам с БФ РБ спасти оба глаза (рис. 5), 4 пациентам — только по одному глазу. Все пациенты с БФ заболевания имели мультифокальный рост, что вызывало ряд сложностей и требовало строгости выполнения сроков динамического наблюдения для своевременного проведения методов дополнительного разрушения опухоли. В большинстве случаев удалось сохранить глаза с благоприятными визуальными исходами, влияющими, в первую очередь, на степень развития и адаптации маленького пациента в социальном мире (табл.).

Несмотря на совершенствование методов лечения пациентов с РБ, применения новых схем ПХТ, методов локального разрушения опухоли, удалось сохранить глаза преимущественно в T_1 и T_2 стадиях заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Залогом успеха лечения РБ, гарантирующего сохранение глазного яблока и его зрительных функций, является ранняя диагностика заболевания, позволяющая своевременно провести комбинированное лечение.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Abramson DH. Retinoblastoma: saving life with vision. Annu. Rev. Med. 2014; 65: 171-184.
2. Abramson DH. Retinoblastoma in the 20th century: past success and future challenges the Weisenfeld lecture. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2005; 46(8): 2683-2691.
3. Shields CL, Shields JA. Diagnosis and management of retinoblastoma. Cancer Control. 2004; 11(5): 317-327.
4. Ward E, DeSantis C, Robbins A et al. Childhood and Adolescent Cancer Statistics. CA Cancer J. Clin. 2014; 64: 83-103.
5. Saakyan SV, Tatskov RA, Myakoshina EB. Small retinoblastoma: early diagnosis and combined eye-preserving treatment. Bulletin of ophthalmology. 2012; 2: 55-59. Russian (Саакян С.В., Тацков Р.А., Мякошина Е.Б. Начальная ретинобластома: ранняя диагностика и комбинированное органосохраняющее лечение // Вестник офтальмологии. 2012. № 2. С. 55-59.)
6. Ushakova TL. Contemporary approaches to the treatment of retinoblastoma. Bulletin of RCRC. N.N Blokhin. 2011; 22(2): 41-48. Russian (Ушакова Т.Л. Современные подходы к лечению ретинобластомы // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. 2011. Т. 22, № 2. С. 41-48.)
7. Yarovoy AA, Krivovoy OS, Ushakova TL, Polyakov VG et al. The effectiveness of local treatment of multifocal retinoblastoma. Russian Pediatric Ophthalmology. 2014; 4: 63. Russian (Яровой А.А., Кривовяз О.С., Ушакова Т.Л., Поляков В.Г. и др. Эффективность локального лечения мультифокальной ретинобластомы // Российская педиатрическая офтальмология. 2014. № 4. С. 63.)
8. Yarovoy AA, Ushakova TL, Polyakov VG et al. Results of local treatment of retinoblastoma after polychemotherapy. Ophthalmosurgery. 2014; 1: 79-84. Russian (Яровой А.А., Ушакова Т.Л., Поляков В.Г. и др. Результаты локального лечения ретинобластомы при недостаточной эффективности полихимиотерапии // Офтальмохирургия. 2014. № 1. С. 79-84.)



Статья поступила в редакцию 29.05.2015 г.

Волков А.Н., Рытенкова О.И., Цуркан Е.В., Лысенко Д.И.

Кемеровский государственный университет,
Кемеровская государственная медицинская академия,
Кемеровская областная клиническая больница,
г. Кемерово

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ДНК ИЗ ФИКСИРОВАННЫХ ЛИМФОЦИТОВ ДЛЯ ПЦР-ДИАГНОСТИКИ AZF-МИКРОДЕЛЕЦИЙ У ЧЕЛОВЕКА

Обсуждается случай использования лимфоцитов человека, подготовленных для цитогенетического анализа, в качестве источника нуклеиновых кислот для молекулярно-генетических исследований. После сорбентной экстракции ДНК проведена ПЦР-диагностика AZF-микроделеций Y-хромосомы с электрофоретической детекцией продуктов ПЦР. Образец ДНК характеризовался высокой эффективностью амплификации всех маркеров, не уступая по качеству положительному контрольному образцу.

Ключевые слова: кариотипирование; ПЦР-диагностика; выделение ДНК; AZF.

Volkov A.N., Ritenkova O.I., Tsurkan E.V., Lysenko D.I.

Kemerovo State University,
Kemerovo State Medical Academy,
Kemerovo regional clinical hospital, Kemerovo

APPLICATION OF DNA FROM THE FIXED LYMPHOCYTES FOR PCR DIAGNOSTICS OF AZF-MICRODELETIONS IN MAN

Discussed a case of application of human lymphocytes prepared for cytogenetic analysis as a source of nucleic acids for molecular genetic analysis. After the sorbent DNA extraction, PCR diagnostics of AZF-microdeletion of the Y chromosome with electrophoretic detection of PCR products were performed. The DNA sample was characterized by high efficiency amplification of all markers, not differ to a positive control sample.

Key words: karyotyping; PCR diagnostics; DNA isolation; AZF.

Генетические нарушения являются частым элементом среди причин репродуктивных дисфункций. По разным оценкам от 15 % до 30-50 % бесплодных мужчин имеют генетические аномалии, представленные хромосомными aberrациями или клинически значимыми мутациями в отдельных генах [1, 2]. Медико-генетические учреждения предлагают таким пациентам широкий спектр лабораторных исследований, от традиционного кариотипирования до секвенирования кандидатных генов или их отдельных экзонов. Широко востребованы и технологии на основе ПЦР целевых участков генома, по-прежнему лидирующие среди молекулярно-генетических методов по соотношению цена/информативность анализа. Одним из популярных видов ПЦР-анализа при мужском бесплодии является выявление микроделеций в регионе AZF Y-хромосомы (т.н. «AZF-фактор»), приводящих к азооспермии или олигозооспермии [2, 3].

В такой ситуации врач должен сделать оптимальный выбор теста, показанного именно данному пациенту. Зачастую ограничиваются направлением на одно из генетических исследований, например кариотипирование. В случае появления необходимости в дополнительных анализах в такой ситуации необхо-

димо будет провести повторный забор биоматериалов у пациента. В то же время, ранее полученные образцы потенциально могут использоваться и для других генетических анализов. Это избавит пациента от необходимости повторного посещения ЛПУ и прохождения инвазивных процедур.

В ходе данной работы предстояло оценить возможность проведения ДНК-диагностики микроделеций в AZF-регионе Y-хромосомы с использованием в качестве источника ДНК лимфоцитов периферической крови в этанол-уксусном фиксаторе, ранее подготовленных для проведения цитогенетического анализа.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

В медико-генетическую консультацию ГАУЗ КОКБ (г. Кемерово) врачом-androлогом был направлен **пациент П.** для проведения процедуры кариотипирования при выявлении причин мужского бесплодия. Периферическая кровь обследуемого забиралась в асептических условиях процедурного кабинета и доставлялась в цитогенетическую лабораторию для дальнейшего культивирования лимфоцитов. Все манипуляции с биоматериалом, включая фиксацию и приготовление цитогенетических препаратов, выполняли согласно ранее опубликованному руководству [4]. Цитогенетический анализ проводился специалистами МГК в соответствии с действующими требованиями [5].

Суспензия лимфоцитов в этанол-уксусном фиксаторе, полученная в ходе предыдущей процедуры,

Корреспонденцию адресовать:

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

в дальнейшем доставлялась в лабораторию молекулярно-генетических исследований ЦНИЛ Кемеровской государственной медицинской академии. Выделение ДНК осуществляли с использованием комплекта реагентов «Универсальная пробоподготовка». Для выявления микроделений в субрегионах AZFa, AZFb и AZFc Y-хромосомы в образцах ДНК применяли набор реагентов «AZF-делеции» с электрофоретической схемой детекции результата. Все процедуры проводились согласно инструкциям производителей реагентов.

На первом этапе исследования был проведен цитогенетический анализ хромосом в лимфоцитах периферической крови пациента. Y-хромосома мужчины характеризовалась необычной морфологией (рис. 1). Величина длинного плеча хромосомы оказалась заметно уменьшенной по сравнению с «типичной» Y-хромосомой, наблюдаемой у большинства фертильных мужчин (рис. 2). Данная хромосома считается полиморфной благодаря изменению величины хорошо различимого темного блока гетерохроматина, расположенного дистальнее участка q11.23. Его уменьшение визуально приводит к эффекту «укорочения» длинного плеча. Согласно распространенному мнению, такие вариации не имеют патологических эффектов, поскольку гетерохроматин не является носителем функционально активных участков генома [6]. В таком случае формула кариотипа пациента П. может быть записана как 46,X,Yqh-.

Однако, учитывая наличие у пациента П. репродуктивных проблем, следует рассмотреть и альтернативную точку зрения. Согласно этому мнению, уменьшение величины гетерохроматина длинного плеча хромосомы Y связано с протяженной делецией материала хромосомы. Такая делеция может захватывать и смежные дистальные области эухроматина в сегменте q11.23, где располагаются некоторые элементы «фактора азооспермии».

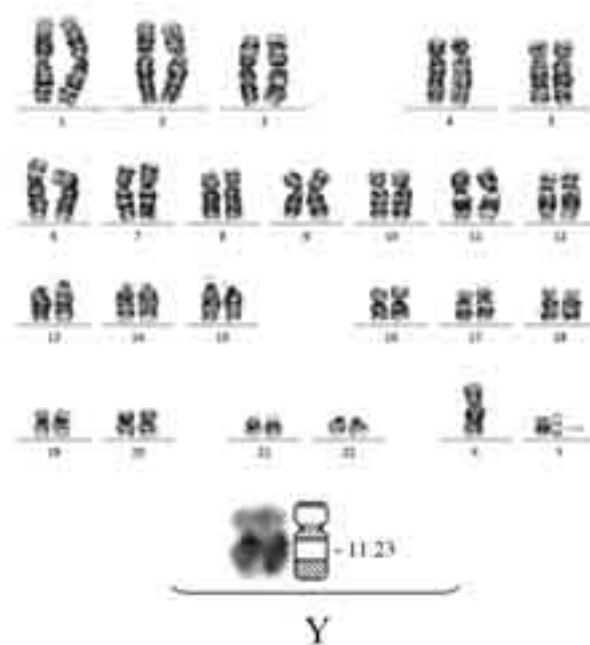
Субрегионы AZF-области картированы в различных участках длинного плеча Y-хромосомы, практически от центромеры (сегмент Yq11.21) до области гетерохроматина (сегмент Yq11.23) [7], поэтому протяженные делеции любого участка длинного плеча хромосомы могут затрагивать и эти значимые локусы. В частности, потеря части гетерохроматина может сопровождаться микроделениями в смежных с ним субрегионах AZFb и AZFc. Прямые доказательства этого предположения были получены в ходе недавнего исследования по выявлению делеций в этих локусах у бесплодных мужчин с кариотипом 46,X,Yqh-. У 7 из 30 таких пациентов (23 %) установлены микроделеции в субрегионах AZFb и AZFc Y-хромосомы [8].

Рисунок 1

Кариотип и Y-хромосома пациента

Figure 1

Karyotype and Y-chromosome of the patient



Таким образом, мужчинам с вариантами Y-хромосомы должны быть назначены генетические тесты на выявление AZF-микроделений. Но, поскольку пациент П. не был направлен на такой анализ, в распоряжении лаборатории не оказалось биологического материала, подходящего для ДНК-диагностики. Традиционно для выделения ДНК используются образцы венозной крови, стабилизированной ЭДТА, тогда как для культивирования лимфоцитов периферической крови подходят пробы венозной крови с Li-гепарином в качестве антикоагулянта. К тому же, на момент получения цитогенетического заключения цельная кровь пациента уже отсутствовала. Было возможно получить такой материал в ходе дополнительной инвазивной процедуры, повторно вызвав пациента в медицинское учреждение. С другой стороны, можно было попытаться выделить нуклеиновые кислоты из ранее приготовленных лимфоцитов.

Было принято решение использовать в качестве источника ДНК лимфоциты периферической крови, подготовленные для цитогенетического исследования и хранившиеся в виде суспензии в этанол-уксусном фиксаторе при температуре +4°C на протяжении месяца. При этом было необходимо определить адекватный способ выделения нуклеиновых кислот. По

Сведения об авторах:

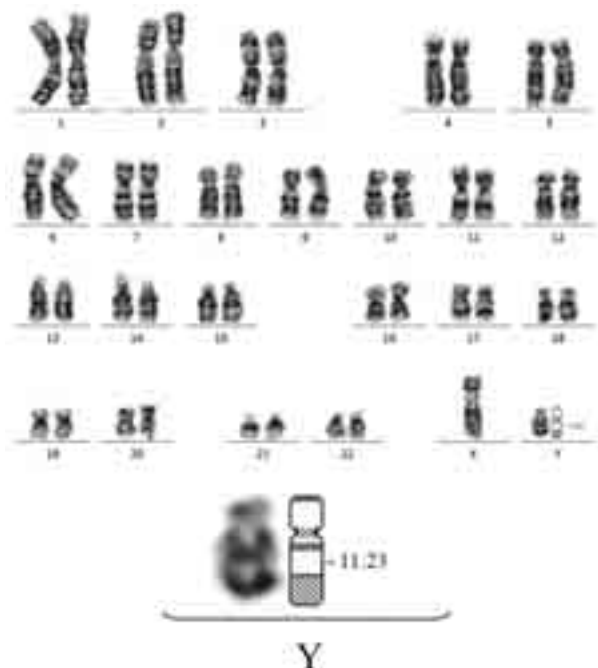
ВОЛКОВ Алексей Николаевич, канд. биол. наук, доцент, ФГБОУ ВПО КемГУ; ст. науч. сотрудник, ЦНИЛ, ГБОУ ВПО КемГМА Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: volkov_alex@rambler.ru

РЫТЕНКОВА Оксана Ивановна, врач-лабораторный генетик высшей квалификационной категории, медико-генетическая консультация, ГАУЗ «КОКБ», г. Кемерово, Россия.

ЦУРКАН Елена Владимировна, биолог, медико-генетическая консультация, ГАУЗ «КОКБ», г. Кемерово, Россия.

ЛЫСЕНКО Денис Игоревич, врач, зав. медико-генетической консультацией, ГАУЗ «КОКБ», г. Кемерово, Россия.

Рисунок 2
Кариотип фертильного мужчины
с Y-хромосомой «типичной» морфологии
Figure 2
Fertile male karyotype with Y-chromosome
of «typical» morphology

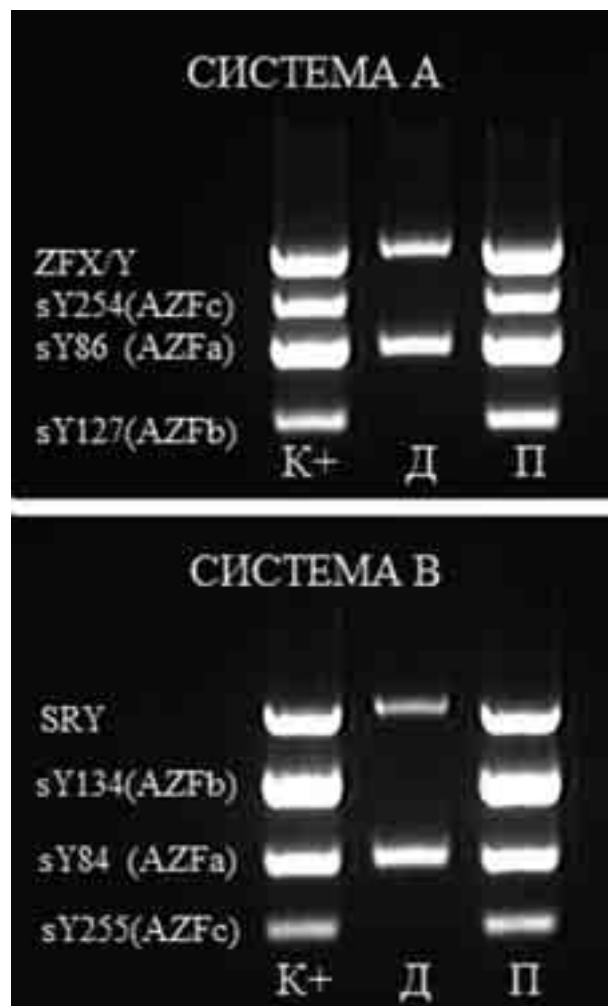


результатам анализа методической документации и литературных данных нам не удалось обнаружить специального способа экстракции ДНК из зафиксированных лимфоцитов. В такой ситуации нами была выбрана технология сорбентного выделения ДНК из биологического материала с использованием комплекта реагентов «Универсальная пробоподготовка».

Полученные образцы ДНК в дальнейшем использовались для ПЦР-диагностики AZF-делеций Y-хромосомы с помощью одноименной тест-системы. В качестве мишеней для ПЦР используются STS-маркеры, локализованные в субрегионах AZFa (sY84 и sY86), AZFb (sY127 и sY134), AZFc (sY254 и sY255) (рис. 3). Данные маркеры рекомендованы Европейской академией андрологии для анализа AZF-микроделеций [9]. Мишенями внутреннего контроля являются участки локусов ZFX/Y и SRY, расположенные в коротком плече хромосомы Y. Для каждого исследуемого образца одновременно выполняются 2 теста (система А и система В), что повышает надежность анализа.

В качестве положительного контрольного образца была использована ДНК фертильного мужчины,

Рисунок 3
Электрофореграмма результатов ПЦР
при анализе AZF-микроделеций Y-хромосомы
у пациента и в контрольных образцах
Figure 3
Electrophoregram of PCR results in the analysis
of AZF-microdeletions of the Y-chromosome
in the patient and control samples



входящая в комплект реагентов (K+). Образцом для сравнения также послужила ДНК мужчины с делецией субрегионов AZFb и AZFc (Д). Как видно, образец ДНК пациента (П) характеризовался высокой эффективностью ПЦР по всем маркерам, не уступая по качеству положительному контрольному образцу. Это свидетельствует, с одной стороны, об отсутствии деградации ДНК в ходе самой процедуры выделения и о высокой ее концентрации в конечном растворе.

Information about authors:

VOLKOV Aleksey Nikolayevich, candidate of biological sciences, docent, Kemerovo State University; the senior research assistant, central research laboratory, Kemerovo State Medical Academy, Kemerovo, Russia. E-mail: volkov_alex@rambler.ru

RITENKOVA Oksana Ivanovna, doctor-laboratory geneticist, medical-genetic consultation department, Kemerovo Regional Clinical Hospital, Kemerovo, Russia.

TSURKAN Elena Vladimirovna, biologist, medical-genetic consultation department, Kemerovo Regional Clinical Hospital, Kemerovo, Russia.

LYSENKO Denis Igorevich, doctor, chief of medical-genetic consultation department, Kemerovo Regional Clinical Hospital, Kemerovo, Russia.

Кроме того, в пробе отсутствуют ингибиторы ПЦР или их содержание не достаточно для существенно-го ухудшения качества ПЦР.

По результатам генотипирования удалось сделать заключение о присутствии всех изучаемых STS-маркеров в Y-хромосоме пациента П, что свидетельствует об отсутствии у него AZF-микроделеций. Ранее установленная формула кариотипа может быть сохранена, а морфологические изменения хромосомы Y в данном случае могут считаться вариантом нормы.

Завершая описание случая, мы заключаем, что в ходе выяснения причин мужского бесплодия целесообразно предусмотреть возможность проведения различных генетических исследований и одновременно осуществить забор подходящих образцов биоматериалов. Лимфоциты периферической крови, подготовленные для цитогенетического исследования в этанол-уксусном фиксаторе, могут быть использованы как источник ДНК для последующей ПЦР-диагностики. Эффективным способом выделения ДНК из фиксированных лимфоцитов является сорбентный метод.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Foresta C, Ferlin A, Gianaroli L et al. Guidelines for the appropriate use of genetic tests in infertile couples. European Journal of Human Genetics. 2002; 10: 303-312.
2. Chernykh VB, Kurilo LF, Shileiko LV et al. Microdeletion analysis of AZF locus in infertile males: cooperative experience of research work. Medical genetics. 2003; 2(8): 367-379. Russian (Черных В.Б., Курило Л.Ф., Шилейко Л.В. и др. Анализ микроделеций в локусе AZF у мужчин с бесплодием: совместный опыт исследований // Медицинская генетика. 2003. Т.2., №8. С. 367-379.)
3. Longepied G, Saut N, Aknin-Seifer I et al. Complete deletion of the AZFb interval from the Y chromosome in an oligozoospermic man. Human Reproduction. 2010; 25(10): 2655-2663.
4. Baranov VS, Kuznetsova TV. Cytogenetics of human embryonic development. St. Petersburg., «Publisher N-L», 2007. 640 p. Russian (Баранов В.С., Кузнецова Т.В. Цитогенетика эмбрионального развития человека СПб.: «Издательство Н-Л», 2007. 640 с.).
5. Shaffer LJ, McGowan-Jordan J, Schmid M. ISCN 2013. An International System for Human Cytogenetic Nomenclature (2013). Karger, 2013. 140 p.
6. Tsvetkova TG Polymorphism of human chromosomes: methodical aspects and interpretation of findings. Medical genetics. 2007; 6(10): 32-36. Russian (Цветкова Т.Г. Полиморфизм хромосом в цитогенетической диагностике при медико-генетическом консультировании: методические аспекты и интерпретация результатов // Медицинская генетика. 2007. Т. 6., № 10. С. 32-36.).
7. Vogt PH, Edelmann A, Kirsch S et al. Human Y chromosome azoospermia factor (AZF) mapped to different subregions in Yq11. Hum. Mol. Genet. 1996; 5(7): 933-943.
8. Dong Y, Jiang Y, Du R et al. Impact of chromosomal heteromorphisms on reproductive failure and analysis of 38 heteromorphic pedigrees in Northeast China. J Assist Reprod Genet. 2013; 30: 275-281.
9. Krausz C, Hoefsloot L, Simoni M et al. EAA/EMQN best practice guidelines for molecular diagnosis of Y-chromosomal microdeletions: state-of-the-art 2013. Andrology. 2014; 2: 5-19.



Статья поступила в редакцию 21.05.2015 г.

Субботин А.В., Семенов В.А., Смирнов В.Д., Мошнегуц С.В., Зуева С.А.
Кемеровская государственная медицинская академия,
Кемеровская областная клиническая больница,
г. Кемерово

НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИЯ (МРТ-ИССЛЕДОВАНИЕ) ХРОНИЧЕСКОГО КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА

Предмет наблюдения. Представлена магнитно-резонансная картина начальных проявлений хронического клещевого энцефалита с судорожно-гиперкинетическим синдромом у вакцинированного пациента.

Цель исследования – новые представления МР-картины при ХКЭ.

Методы исследования. МРТ, ЭЭГ, иммунологические исследования.

Основные результаты. Мелкие периваскулярные очаги глиоза и нейродегенерации, соответствующие васкулиту при ХКЭ.

Область их применения. Лучевая диагностика, неврология, инфекционные болезни.

Выводы. При ХКЭ выявляются нейродистрофические изменения, соответствующие периваскулярному домену.

Ключевые слова: хронический клещевой энцефалит; МРТ.

Subbotin A.V., Semernov V.A., Smirnov V.D., Moshneguts S.V., Zueva S.A.

Kemerovo State Medical Academy,
Kemerovo Regional Clinical Hospital, Kemerovo

NEUROVISUALIZATION (MRI-RESEARCH) OF CHRONIC TICK BORNE ENCEPHALITIS

Objective. The MRI findings of the early onset of chronic tick borne encephalitis with convulsion-hyperkinetic syndrome in a vaccinated patient are presented.

Purpose. New knowledge about MR-image of chronic tick borne encephalitis.

Methods: MRI, EEG, immunological researches.

Results: Small perivascular foci of gliosis and neurodegeneration are results of chronic tick borne encephalitis.

Application area. Radio diagnostics, neurology, infection diseases.

Conclusions: Neurodegenerative foci in the perivascular domain are typical for chronic tick borne encephalitis.

Key words: chronic tick borne encephalitis; MRI.

Хронический клещевой энцефалит (ХКЭ) остается в настоящее время недостаточно изученным. Практически отсутствуют нейровизуализационные сведения о начальных проявлениях этой патологии. Современные представления о нейровизуализации магнитно-резонансной томографией (МРТ) ХКЭ основываются на единичных работах, указывающих на наличие очагов поражения белого вещества головного мозга среднего размера (до 1,3 см). Однако работы не содержат результатов МРТ исследований начального периода заболевания, что значительно затрудняет этиологическую верификацию хронического клещевого энцефалита [1, 2]. Такой уровень научной разработки данного вопроса в настоящее время вызывает большие трудности при дифференциальной диагностике ХКЭ и демиелинизирующих заболеваний и, в частности, рассеянного склероза. Анализ результатов морфологических исследований при клещевом энцефалите [3] свидетельствует о наличии типичной картины воспалительного процесса с микроциркуляторными нарушениями, явлениями васкулита и возникновением в исходе мелкоочаговых глиозных изменений в подкорковых образованиях центральной нервной системы.

Учитывая вышеизложенное, целесообразно дальнейшее исследование хронического клещевого энцефалита методами нейровизуализации.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Представляем редкий случай заболевания хроническим клещевым энцефалитом у привитого лица и результаты проведения нейровизуализационного исследования на ранней стадии заболевания. **Пациент** N, 1961 г. рождения, привит от клещевого энцефалита вакциной ФСМЕ серии АВ в дозе 0,5 дважды: 01.10.2009 и 25.02.2010. Заболел остро: 25.07.2010 развился инфекционный синдром; находился на стационарном лечении с 27.07.2010 по 10.09.2010; амбулаторное наблюдение проводится до настоящего времени. В острой стадии заболевания в неврологическом статусе выявлялся периферический парез проксимального отдела левой верхней конечности до 2 баллов, тремор верхних конечностей. Диагноз при выписке: Клещевой энцефалит, энцефало-полиомиелитическая форма, подкорково-мозжечковый синдром. Состояние больного удовлетворительное.

При амбулаторном наблюдении на протяжении 2010-2014 гг. у пациента отмечается тремор верхних конечностей, сохраняется высокий титр специфических иммуноглобулинов класса G к вирусу клещевого энцефалита.

На ЭЭГ от 06.09.2013 выявлены кратковременные аperiodические колебания в виде острых высокоамплитудных форм патологической активности с медленными деформированными тета и дельта-волнами в лобной, височной и теменных областях правого полушария головного мозга. По клиническим данным (появление судорог в конечностях) установлен диагноз хронического клещевого энцефалита в виде формирования судорожно-гиперкинетического синдрома [4]; 03.02.2015 при ритмической фотостимуляции зарегистрированы единичные генерализованные острые медленные волны и единичные острые медленные волны, локализующиеся в правой височной области.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга выполнена на аппаратах Siemens HARMONY 1,0T (23.08.2010), Philips Achieva Nova 1,5T (02.11.2013), GE Brivo MR355 1,5T (03.12.2013) стандартным протоколом, включающим в себя T1- и T2-взвешенные импульсные последовательности, а также восстановление инверсии (TIR).

Биоэлектрическая активность головного мозга изучалась методом электроэнцефалографии (ЭЭГ). Использована международная система расположения электродов ЭЭГ «10 – 20»; биполярный и монополярный методы отведения электродов. Запись ЭЭГ проводилась на 17-канальном электроэнцефалографе «Nihon Konden» с применением программно-аппаратного комплекса «Нейротест», позволяющем производить расчет спектра сигналов с применением алгоритма быстрого преобразования Фурье по эпохам от 1 до 16 секунд с цифровой полосовой фильтрацией, выделением эффективной амплитуды и выраженности в 4-х частотных полосах (дельта, тета, альфа, бета).

Верификация возбудителя заболевания в 2010-2013 гг. проведена методом иммуноферментного анализа (ИФА) в иммунологической лаборатории Кемеровской областной клинической больницы. Испол-

Корреспонденцию адресовать:

СУББОТИН Анатолий Васильевич,
650000, г. Кемерово, пр. Советский, д. 71, кв. 66.
Тел.: 8 (3842) 39-64-30; +7-903-909-57-68.
E-mail: neurokemsma@yandex.ru

зовались тест-системы Векто Вирус Клещевой Энцефалита (ВКЭ) IgM и Векто ВКЭ IgG. Результаты приведены и обсуждены в предыдущих публикациях [5]. В 2014 году исследование проведено в лаборатории клещевого энцефалита и других вирусных энцефалитов ФГБНУ ИПВЭ им. М.П. Чумакова. Применялся набор реагентов для ИФА «ВектоВКЭ-IgM», серия 153; «ВектоВКЭ-Ag», серия 142, срок годности до 02.04.15; «ВектоВКЭ-IgG», серия 142, «ВектоВКЭ-IgM», серия 162. В результате в сыворотке крови пациента обнаружены антитела IgM в титре 1 : 200 и антитела IgG в титре 1 : 12800. Нали-

чие IgM в сочетании с IgG и антиагглютинирующими антителами может свидетельствовать об обострении ХКЭ и об активации персистирующего ВКЭ.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

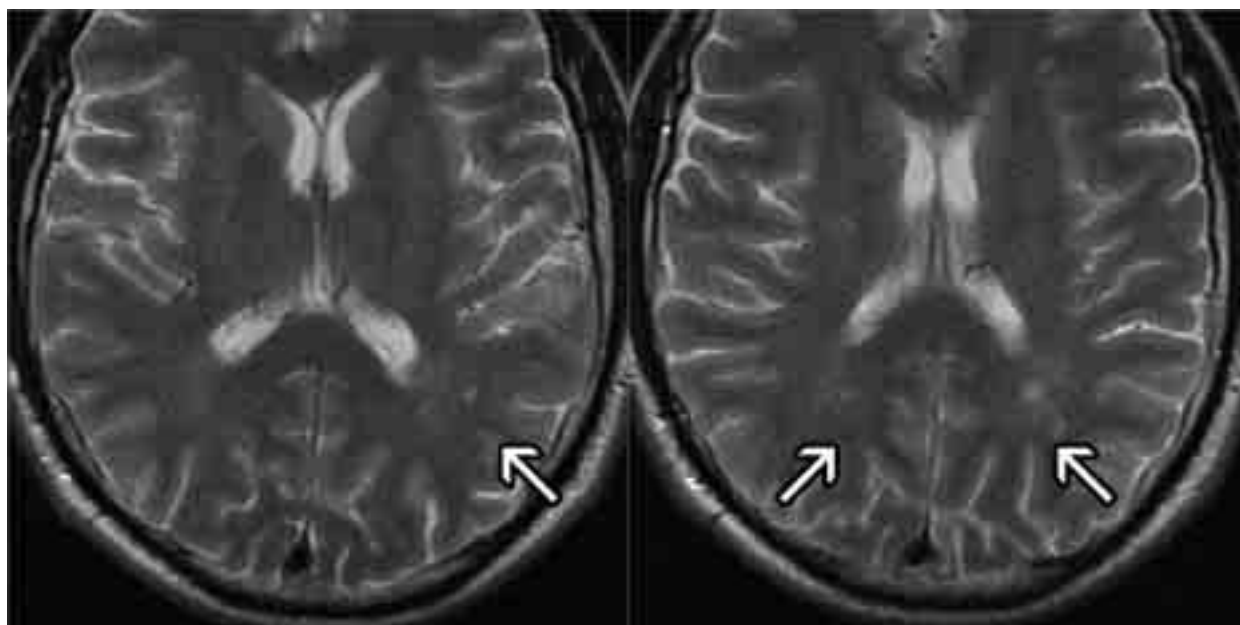
На МРТ, выполненной в подострой стадии клещевого энцефалита (23.08.10), отмечается асимметричное, преимущественно левостороннее, поражение белого вещества головного мозга в виде немногочисленных (до 5) очагов, имеющих гиперинтенсивный

Рисунок 1

Аксиальные T2-взвешенные срезы, толщина 5 мм (23.08.2010).
Мелкие точечные гиперинтенсивные очаги в зонах заднего водораздела отмечены стрелками

Figure 1

Axial T2-weighted slices, slice thickness 5 mm (23.08.2010).
Small point-like hyperintensive foci found in posterior watershed zones – marked with arrows



Сведения об авторах:

СУББОТИН Анатолий Васильевич, доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики, ГБОУ ВПО КеМГМА России, г. Кемерово, Россия. E-mail: neurokemsma@yandex.ru

СЕМЕНОВ Владимир Александрович, доктор мед. наук, профессор, кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики, ГБОУ ВПО КеМГМА России, г. Кемерово, Россия.

МОШНЕГУЦ Сергей Валерьевич, канд. мед. наук, врач, отделение лучевой диагностики, ГАУЗ «КОКБ», г. Кемерово, Россия.

СМИРНОВ Вадим Дмитриевич, канд. мед. наук, врач, отделение функциональной диагностики, ГАУЗ «КОКБ», г. Кемерово, Россия.

ЗУЕВА Светлана Алексеевна, зав. отделением неврологии, ГАУЗ «КОКБ», г. Кемерово, Россия.

Information about authors:

SUBBOTIN Anatoly Vasiljevich, MD., doctor of medical sciences, professor, the Head of the Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics Department at the FSBEI HPE Kemerovo State Medical Academy, Kemerovo, Russia. E-mail: neurokemsma@yandex.ru

SEменов Vladimir Alexandrovich, doctor of medical sciences, professor, Kemerovo State Medical Academy, Kemerovo, Russia.

MOSHNEGUTS Sergey Valerjevich, candidate of biological sciences, physician, department of radio-diagnosis, Kemerovo Regional Clinical Hospital, Kemerovo, Russia.

SMIRNOV Vadim Dmitrievich, candidate of biological sciences, physician, department of electrophysiological diagnosis, Kemerovo Regional Clinical Hospital, Kemerovo, Russia.

ZUEVA Svetlana Alexeevich, the head of the neurological department, Kemerovo Regional Clinical Hospital, Kemerovo, Russia.

МР сигнал по T2WI и TIRM, изо-гипоинтенсивных по T1WI, локализованных преимущественно перивентрикулярно задним рогами боковых желудочков. Размеры очагов колеблются от 0,5 см до 1,0 см с небольшим перифокальным отеком. В базальных структурах (бледный шар, нижнелатеральные волокна внутренней сумки), в меньшей степени паравазально, в белом веществе обоих полушарий обнаружены признаки микроциркуляторных нарушений по типу расширения пространств Вирхова-Робина. Отмечается формирование небольших участков глиоза. На DWI ($b = 500$, $b = 1000$), ADC картировании очаговых изменений не выявлено.

При динамическом наблюдении пациента (2013 г.) на МР-томограммах не отмечается атрофии вещества мозга; имеются косвенные признаки внутричерепной гипертензии: некоторое расширение перипитических субарахноидальных пространств без расширения полостной системы головного мозга. В пределах белого вещества головного мозга (зоны заднего водораздела сосудистых бассейнов) как справа, так и слева (рис. 1-6) отмечены T2/FLAIR-гиперинтенсивные мелкие точечные очаги, расположенные юстакортикально, субкортикально и в глубоких отделах белого вещества (пограничная зона); подобный очаг визуализирован юстакортикально в передней инсулярной зоне слева. Форма очагов округлая, либо веретеновидная, расположение по радиальному типу перпендикулярно границам боковых желудочков. После введения гадолиний-содержащего контрастного вещества признаков патологического накопления не обнаружено. Количество, размеры и форма очагов не претерпевают существенной трансформации. Указанные очаги по совокупнос-

Рисунок 2
Сагиттальные T2 TIRM-взвешенные срезы, толщина 5 мм (11.08.2011)

Figure 2
Sagittal T2 FLAIR-weighted slices, slice thickness 5 mm (11.08.2011)



ти признаков вероятнее принадлежат к периваскулярному домену, что, в свою очередь, предполагает инфекционный, воспалительный характер поражения [6].

Полученные результаты нейровизуализации отражают современные представления МР картины ХКЭ

Рисунок 3
Аксиальные T2-взвешенные срезы, толщина 5 мм (3.12.2013)

Figure 3
Axial T2-weighted slices, slice thickness 5 mm (3.12.2013)

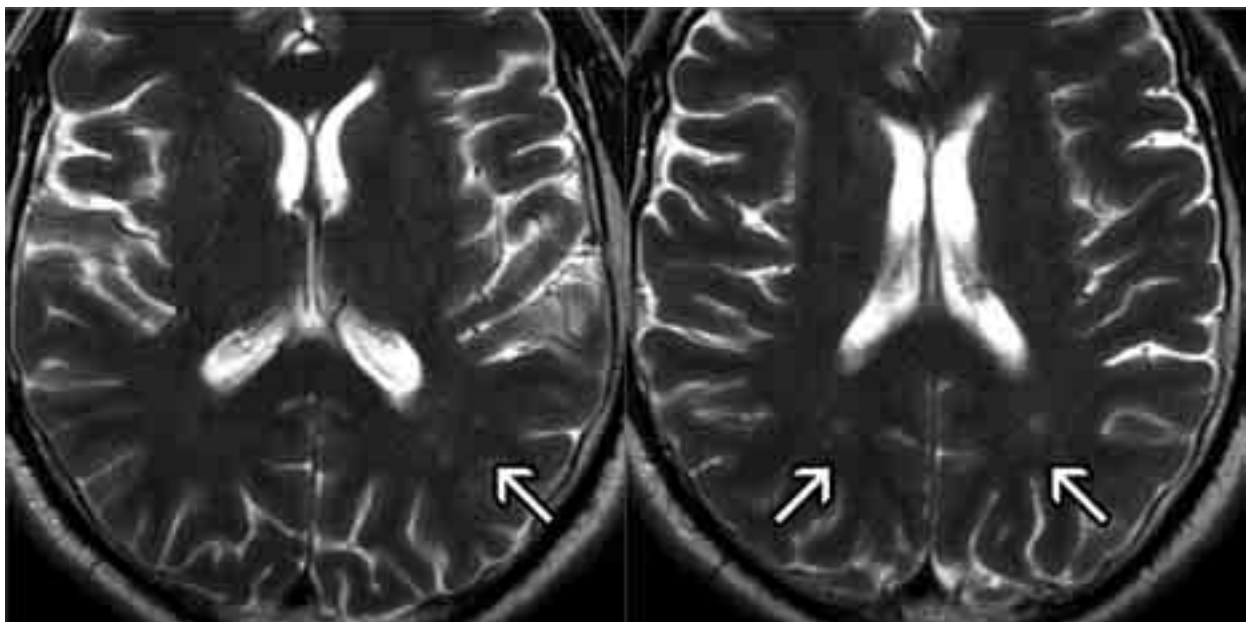


Рисунок 4
Аксиальные T2 FLAIR – взвешенные срезы, толщина 5 мм (3.12.2013)
Figure 4
Axial T2 FLAIR-weighted slices, slice thickness 5 mm (3.12.2013)

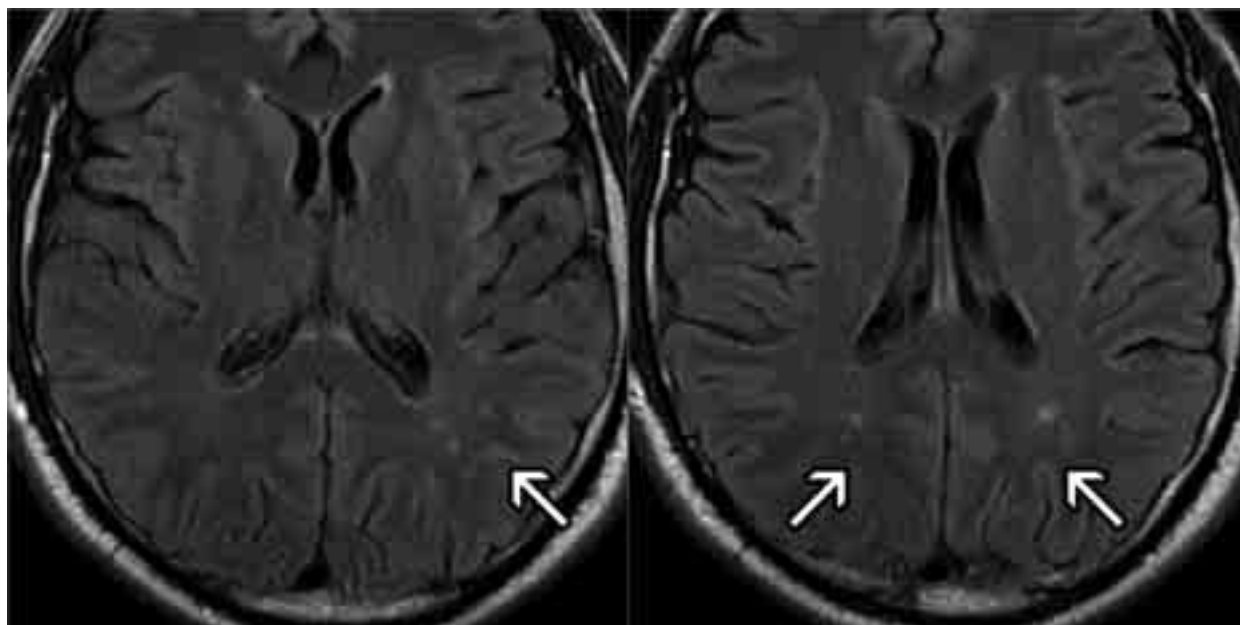
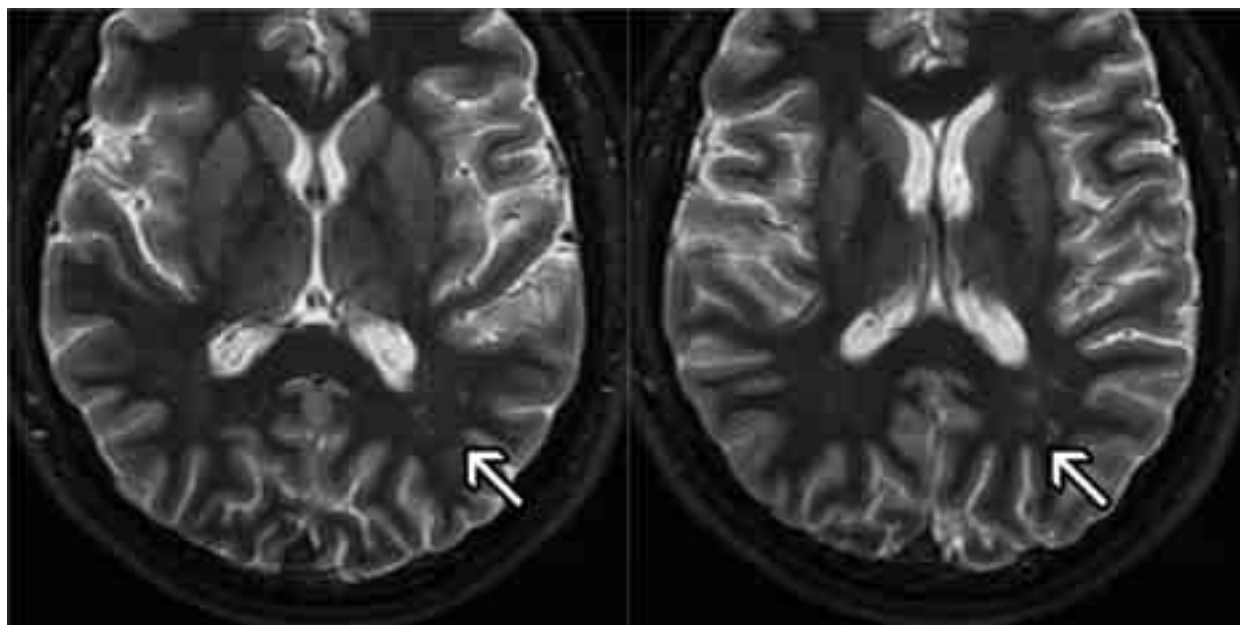


Рисунок 5
Аксиальные T2 irFSE-взвешенные срезы, толщина 4 мм (3.12.2013)
Figure 5
Axial T2 irFSE-weighted slices slice thickness 4 mm (3.12.2013)

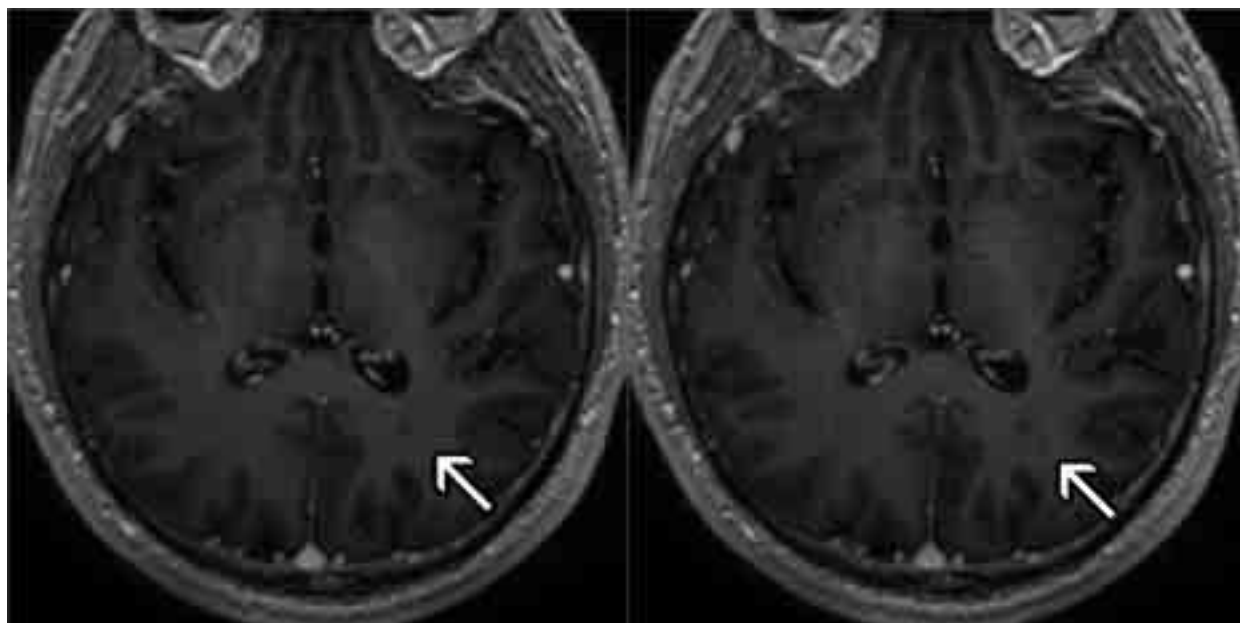


с выявлением очагов воспалительной дегенерации нейронов центральной нервной системы с признаками нейронафагии и реактивного астроцитоза [7, 8]. МР-данные соответствуют патоморфологическим изменениям, описанным ранее в неврологических исследованиях. Так, А.Н. Шаповал указывает на наличие при клещевом энцефалите типичных периваскуляр-

ных инфильтратов с очагами нейродегенерации и глиоза [3].

Представленную МР картину периваскулярных мелких очагов глиоза, соответствующих периваскулярному домену у рассматриваемого пациента, следует расценивать как проявление хронического клещевого энцефалита.

Рисунок 6
Аксиальные T1 3D FSPGR-взвешенные срезы, толщина 5 мм, с контрастированием (3.12.2013)
Figure 6
Axial T1 3D FSPGR-weighted slices, slice thickness 5 mm, contrast-enhanced (3.12.2013)



ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Khafizova IF, Fazylov VKh, Yakupov EZ, Matveeva TV, Khakimov AR, Malanova RF. The chronic form of tick-borne encephalitis: clinical features and diagnosis (literature review). Vestn. of modern clinical medicine. 2013. 3: 78-84. Russian (Хафизова И.Ф., Фазылов В.Х., Якупов Э.З., Матвеева Т.В., Хакимова А.Р., Муллаянова Р.Ф. Хроническая форма клещевого энцефалита: особенности клиники и диагностики (обзор литературы) //Вестник современной клинической медицины. 2013. № 3. С. 78-84).
2. Khafizova IF, Yakupov EZ, Matveeva TV et al. The chronic form of tick-borne encephalitis with painting disseminated encephalomyelitis (a clinical case). J. of Neurology and psychiatry. 2012; 9, Issue.2: 48-51. Russian (Хафизова И.Ф., Якупов Э.З., Матвеева Т.В. и др. Хроническая форма клещевого энцефалита с картиной рассеянного энцефаломиелита (описание клинического случая). //Журнал неврологии и психиатрии. 2012. № 9 (Вып. 2). С. 48-51.).
3. Shapoval AN. Tick-borne encephalomyelitis. M., Med. 1980. 255 p. Russian (Шаповал А.Н. Клещевой энцефаломиелит. М., Мед. 1980. 255 с.).
4. Patent SU 1806599 A. A method for predicting chronic tick-borne encephalitis syndrome Kozhevnikov epilepsy. Posted: 07.04.1993. Author: AV Subbotin. Russian (Патент SU 1806599 А. Способ прогнозирования хронического клещевого энцефалита с синдромом эпилепсии Кожевникова. Опубликовано: 07.04.1993. Автор: Субботин А.В.).
5. Subbotin VA, Semenov VA, Smirnov VD. Case of chronic tick-borne encephalitis in vaccinated patient. J. epidemiology and prevention. 2014; 3: 104-109. Russian (Субботин А.В., Семенов В.А., Смирнов В.Д. Случай развития хронического клещевого энцефалита у вакцинированного пациента //Журнал эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2014. № 3. С. 104-109.).
6. S. Medrano Martorell, M. Cuadrado Blazquez, D. Garcia Figueredo, S. Gonzalez Ortiz, J. Capellades Font. Hyperintense punctiform images in the white matter: A diagnostic approach. Radiology. 2012; 54(4): 321-335.
7. Alkadhi H, Kollias SS. MRI in tick-borne encephalitis. Euroradiology. 2000. Oct; 42(10): 753-755.
8. Marjelund S, Tikkakoski T, Tuisku S, Räsänen S. Magnetic resonance imaging findings and outcome in severe tick-borne encephalitis. Report of four cases and review of the literature. Acta Radiol. 2004. Feb; 45(1): 88-94.



ИЗ НОВЫХ ПОСТУПЛЕНИЙ В КЕМЕРОВСКУЮ ОБЛАСТНУЮ НАУЧНУЮ МЕДИЦИНСКУЮ БИБЛИОТЕКУ

ЗДРАВООХРАНЕНИЕ

1. Глобальные факторы риска для здоровья. Смертность и бремя болезней, обусловленные некоторыми основными факторами риска. – Женева: ВОЗ, 2015. – 62 с. (Шифр ОНМБ 614.2:616.1/9 Г 54).
2. Диспансерное наблюдение больных хроническими неинфекционными заболеваниями и пациентов с высоким риском их развития: метод. рекомендации /ред.: С.А. Бойцов, А.Г. Чучалин. – М., 2014. – 112 с. (Шифр ОНМБ 616.1/8-036.11 Д 48).

МЕДИЦИНСКАЯ ВИЗУАЛИЗАЦИЯ

3. Конаган, Ф.Г. Лучевая диагностика заболеваний костно-мышечной системы /Ф.Г. Конаган, Ф.Дж. О'Коннор, Д.А. Изенберг; пер. Н.И. Паутова; под ред. В.М. Черемисина. – М.: БИНОМ, 2014. – 464 с. (Шифр ОНМБ 616.7-073.75 К 64).
4. Хачкурузов, С.Г. Ультразвуковая симптоматика и дифференциальная диагностика кист и опухолей яичников /С.Г. Хачкурузов. – М.: МЕДпресс-информ, 2014. – 288 с. (Шифр ОНМБ 618.11-006.2 X 29).

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ И ГЕПАТОЛОГИЯ

5. Колесникова, И.Ю. Диагностика и лечение кислотозависимых заболеваний пищеварительного тракта: руководство для врачей /И.Ю. Колесникова, В.С. Волков. – М.: МИА, 2014. – 432 с. (Шифр ОНМБ 616.33-008.821.11 К 60).
6. Лебедев, Н.В. Гастродуоденальные кровотечения /Н.В. Лебедев, А.Е. Климов, В.А. Мороз. – М.: БИНОМ, 2015. – 232 с. (Шифр ОНМБ 616.33/342-002.44 Л 33).
7. Лукьянченко, А.Б. Современная тактика распознавания новообразований печени /А.Б. Лукьянченко, Б.М. Медведева. – М.: Изд. группа РОНЦ, 2015. – 184 с. (Шифр ОНМБ 616.36-006 Л 84).
8. Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитами В и С: клин. рекомендации /под ред.: В.Т. Ивашкина, Н.Д. Ющука. – М.: ГЭ-ОТАР-Медиа, 2015. – 144 с. (Шифр ОНМБ 616.36-002-07-08 Р 36).

БОЛЕЗНИ ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОГО АППАРАТА

9. Никифоров, А.С. Неврологические осложнения остеохондроза позвоночника /А.С. Никифоров, Г.Н. Авакян, О.И. Мендель. – 2-е изд. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 272 с. (Шифр ОНМБ 616.711-018.3-002 Н 62).

НЕВРОЛОГИЯ. ПСИХИАТРИЯ

10. Манвелов, Л.С. Как избежать сосудистых катастроф мозга: руководство для больных и здоровых /Л.С. Манвелов, А.С. Кадыков, А.В. Кадыков. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 160 с. (Шифр ОНМБ 616.831-005 М 23).
11. Неврология и нейрохирургия: клин. рекомендации /под ред.: Е.И. Гусева, А.Н. Коновалова. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 424 с. (Шифр ОНМБ 616.8(083.13) Н 40).
12. Осипова, В.В. Первичные головные боли: диагностика, клиника, терапия: практ. руководство /В.В. Осипова, Г.Р. Табеева. – М.: МИА, 2014. – 336 с. (Шифр ОНМБ 616.831-009.7 О-74).
13. Скородец, А.А. Атлас по клинической неврологии /А.А. Скородец, А.П. Скородец, Т.А. Скородец. – М.: МИА, 2014. – 400 с. (Шифр ОНМБ 616.8(084.4) С 44).
14. Хаджич, Адмир. Блокады периферических нервов и регионарная анестезия под ультразвуковым контролем /А. Хаджич; пер. А.М. Овечкин. – М.: Практик. медицина, 2014. – 688 с. (Шифр ОНМБ 616.833-089.5 X 14).

НЕЙРОХИРУРГИЯ

15. Крылов, В.В. Эндоскопическая хирургия геморрагического инсульта /В.В. Крылов, В.Г. Дашьян, И.М. Годков. – М.: БИНОМ, 2014. – 96 с. (Шифр ОНМБ 616.831-005.1-089 К 85).
16. Неврология и нейрохирургия: клин. рекомендации /под ред.: Е.И. Гусева, А.Н. Коновалова. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 424 с. (Шифр ОНМБ 616.8(083.13) Н 40).

ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

17. Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитами В и С: клин. рекомендации /под ред.: В.Т. Ивашкина, Н.Д. Ющука. – М.: ГЭ-ОТАР-Медиа, 2015. – 144 с. (Шифр ОНМБ 616.36-002-07-08 Р 36).

ХИРУРГИЯ

18. Абакумов, М.М. Спонтанная эмфизема средостения (клиника, диагностика, лечение) /М.М. Абакумов, Х.Л. Шамба. – М.: БИНОМ, 2015. – 104 с. (Шифр ОНМБ 616.27-007.63 А 13).
19. Алексеев, А. А. Местное консервативное лечение ожогов : рекомендации для врачей / А. А. Алексеев, А. Э. Бобровников. - М. : МИА, 2015. - 144 с. (Шифр ОНМБ 617-001.17 А 47).
20. Торакальная хирургия: нац. клин. рекомендации /ред. П.К. Яблонский. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 160 с. (Шифр ОНМБ 617.54-089 Т 59).

ОФТАЛЬМОЛОГИЯ

21. Актуальные вопросы клиники, диагностики и лечения в офтальмологии: сб. материалов межрегион. науч.-практ. конф., посвящ. 80-летию офтальмол. службы Алтайского края. 16-17 окт. 2014 г. – Барнаул, 2014. – 140 с. (Шифр ОНМБ 617.7-07/-08 А 43).
22. Медведев, И.Б. Диабетическая ретинопатия и ее осложнения /И.Б. Медведев, В.Ю. Евграфов, Ю.Е. Батманов. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 288 с. (Шифр ОНМБ 617.735-002-02 М 42).
23. Семикова, Т.С. Системный подход к лечению офтальмологических заболеваний. Очерки по антигематоксической терапии в офтальмологии /Т.С. Семикова. – М.: Арнебия, 2014. – 120 с. (Шифр ОНМБ 617.7-085 С 30).
24. Синг, А.Д. Ультразвуковая диагностика в офтальмологии /А.Д. Синг, Б.К. Хейден; ред. А.Н. Амиров. – М.: МЕДпресс-информ, 2015. – 280 с. (Шифр ОНМБ 617.7-073.432.19 С 38).

КЕМЕРОВСКАЯ ОБЛАСТНАЯ НАУЧНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ БИБЛИОТЕКА

650066 г. Кемерово, пр. Октябрьский, 22, тел. 8 (3842) 52-19-91;
E-mail: medilib@yandex.ru; <http://www.medilib42.ru>
8-18; суббота – 9-17; выходной день – воскресенье.