

Рецензируемый научно-практический  
медицинский журнал



# Медицина в Кузбассе

Practical-scientific journal

*Медицина*  
**Medicine**  
in Kuzbass

*Медицина*  
**2018**

**Volume XVII Number 3**

**Том XVII № 3**

*Медицина*



ISSN: S(\*)-00' %  
Medicina v Kuzbasse  
Med. Kuzbasse

# Медицина в Кузбассе Medicine in Kuzbass

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ  
Основан в 2002 году

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР  
ФИЛИМОНОВ С.Н. (д.м.н., профессор)

**Учредитель и издатель:**

НП ИД «Медицина  
и просвещение»

**Адрес учредителя,  
издателя и редакции:**

650066, Россия, Кемеровская  
область, г. Кемерово,  
пр. Октябрьский, 22  
Тел.: 8-905-969-68-63  
e-mail: m-i-d@mail.ru  
www.mednauki.ru

**Директор:**

А.А. Коваленко

**Научный редактор:**

Н.С. Черных

**Макетирование:**

А.А. Черных  
И.А. Коваленко

Издание зарегистрировано  
Федеральной службой по надзору  
в сфере связи, информационных  
технологий и массовых  
коммуникаций (Роскомнадзор).

Регистрационный номер:  
серия Эл № ФС77-73457  
от 24 августа 2018 г.

**Подписано в печать:** 17.09.2018 г.  
**Дата выхода в свет:** 30.09.2018 г.  
Тираж: 50 экз.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Агаджанян В.В., д.м.н., проф. (Ленинск-Кузнецкий), Барбараш Л.С., д.м.н., проф., академик РАН (Кемерово), Григорьев Ю.А., д.м.н. (Новокузнецк), Жукова А.Г., д.б.н. (Новокузнецк), Золоев Г.К., д.м.н., проф. (Новокузнецк), Колбаско А.В., д.м.н., проф. (Новокузнецк), Михайлова Н.Н., д.б.н., проф. (Новокузнецк) - зам. главного редактора, Олещенко А.М., д.м.н., проф. (Новокузнецк), Флейшман А.Н., д.м.н., проф. (Новокузнецк)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Баранов А.И., д.м.н., проф. (Новокузнецк), Баттакова Ж.Е., д.м.н. (Караганда, Казахстан), Брюханов В.М., д.м.н., проф. (Барнаул), Глушков А.Н., д.м.н., проф. (Кемерово), Ельский В.Н., д.м.н., проф. (Донецк, Украина), Ефремов А.В., д.м.н., проф., чл.-корр. РАН, засл. деятель науки, проф. (Новосибирск), Копылова И.Ф., д.м.н., проф. (Кемерово), Новиков А.И., д.м.н., проф. (Омск), Новицкий В.В., д.м.н., проф., акад. РАН, засл. деятель науки (Томск), Рыков В.А., к.м.н., проф. (Новокузнецк), Устьянцева И.М., д.б.н. (Ленинск-Кузнецкий), Чеченин Г.И., д.м.н., проф., засл. деятель науки (Новокузнецк), Эльгудин Я.Л., MD (Кливленд, США), Вакс В.В., MD (Лондон, Великобритания)

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

Обязательные экземпляры журнала направляются в НТЦ "Информрегистр"  
и в Президентскую библиотеку им. Б.Н. Ельцина

Публикуемые в журнале материалы входят в Российский Индекс научного цитирования РИНЦ,  
индексируются Реферативным журналом ВИНИТИ РАН,  
а также международными библиографическими базами данных  
OCLC WorldCat, BASE, OpenAIRE, Google Scholar и OpenArchives.

Полнотекстовые версии журнала размещены в электронных базах данных научной электронной библиотеки eLIBRARY.ru, электронно-библиотечной системы «Лань»  
и научной электронной библиотеки «КиберЛенинка».

# ОГЛАВЛЕНИЕ

## НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ

<b>Кайсинова А.С., Гайдамака И.И., Хубиева Ф.Х., Гиниятуллин Н.И., Гиниятуллин М.Н., Косякова Л.С., Великанов Д.И.</b> ПРИМЕНЕНИЕ КОМПЛЕКСА ДЛЯ АКТИВНО-ПАССИВНОЙ МЕХАНОТЕРАПИИ «ОРМЕД-КИНЕЗО» ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПОЗВОНОЧНИКА В УСЛОВИЯХ КУРОРТА	4
---	---

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

<b>Созуракова Е.А., Громакина Е.В., Шабалдин А.В., Шабалдина Е.В., Шахматов К.С.</b> ОСОБЕННОСТИ ЛОКАЛЬНОЙ И СИСТЕМНОЙ ИММУННОЙ РЕГУЛЯЦИИ ПРИ КАТАРАКТЕ	8
<b>Макаров Д.Н., Васильченко Е.М.</b> ВЗАИМОСВЯЗЬ ГОСПИТАЛЬНОЙ ЛЕТАЛЬНОСТИ И НЕХИРУРГИЧЕСКИХ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ АМПУТАЦИИ НИЖНЕЙ КОНЕЧНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ АРТЕРИЙ	14
<b>Рудаева Е.В., Мозес В.Г., Захаров И.С., Додонов М.В.</b> ПРОГНОЗИРОВАНИЕ АКУШЕРСКИХ И ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ НА ОСНОВЕ ИССЛЕДОВАНИЯ РЕГУЛЯТОРНЫХ И АДАПТАЦИОННЫХ ПРОЦЕССОВ В СИСТЕМЕ МАТЬ-ПЛАЦЕНТА-ПЛОД У БЕРЕМЕННЫХ С ДЕФИЦИТОМ МАССЫ ТЕЛА	19

<b>Попова А.С., Онищенко А.Л., Филимонов С.Н., Зорина Р.М., Власенко А.Е.</b> ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ ПОСЛЕ ФАКОЭМУЛЬСИФИКАЦИИ КАТАРАКТЫ	26
---	----

<b>Тимофеева А.А., Минина В.И., Соболева О.А., Рыжкова А.В., Савченко Я.А., Баканова М.Л., Головина Т.А., Глушков А.Н.</b> УРОВЕНЬ ХРОМОСОМНЫХ АБЕРРАЦИЙ, ДОЗА АКТИВНЫХ РИБОСОМНЫХ ГЕНОВ И ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ РЕПАРАЦИИ ДНК У ШАХТЕРОВ КЕМЕРОВСКОЙ ОБЛАСТИ	34
--	----

<b>Горохова Л.Г., Коновалова Н.Г., Загородникова О.А., Рукавицына Е.Д.</b> РАННЯЯ АБИЛИТАЦИЯ ДЕТЕЙ С СИНДРОМОМ ДАУНА В ДОМАШНИХ УСЛОВИЯХ	42
--	----

## ОБЗОРЫ НАУЧНОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

<b>Левченко К.Ф., Баранов А.И.</b> ВАКУУМНАЯ АСПИРАЦИОННАЯ БИОПСИЯ В ДИАГНОСТИКЕ И МАЛОИНВАЗИВНОМ ЛЕЧЕНИИ ВНУТРИПРОТКОВЫХ ПАПИЛЛОМ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ	48
--	----

<b>Панов А.А., Ланшаков В.А.</b> ФАКТОРЫ РОСТА ОБОГАЩЕННОЙ ТРОМБОЦИТАМИ АУТОПЛАЗМЫ В РЕКОНСТРУКТИВНОЙ ИМПЛАНТОЛОГИИ ДЕГЕНЕРАТИВНО-ДИСТРОФИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ СУХОЖИЛИЙ	53
--	----

<b>Борщикова Т.И., Епифанцева Н.Н., Кан С.Л., Додонов М.В., Филимонов С.Н.</b> МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ ВТОРИЧНОЙ ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПРИ ТЯЖЕЛОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ	58
---	----



# CONTENTS

## ON THE RIGHTS OF ADVERTISING

**Kaysinova A.S., Gaidamaka I.I., Khubieva F.H.,  
Giniyatullin N.I., Giniyatullin M.N.,  
Kosyakova L.S., Velikanov D.I.**  
APPLICATION OF THE "ORMED-KINEZO"  
COMPLEX FOR ACTIVE AND PASSIVE  
MECHANOTHERAPY AT BACKBONE DISEASES  
IN RESORT CONDITIONS .....4

## ORIGINAL ARTICLES

**Sozurakova E.A., Gromakina E.V., Shabaldin A.V.,  
Shabalina E.V., Shakhmatov K.S.**  
FEATURES LOCAL AND SYSTEMIC  
IMMUNE REGULATION IN CATARACT ..... 8

**Makarov D.N., Vasilchenko E.M.**  
ASSOCIATION BETWEEN IT-HOSPITAL  
MORTALITY AND NON-SURGICAL  
COMPLICATIONS AFTER OPERATION  
IN LOWER LIMB AMPUTATION  
DUE TO PERIPHERAL ARTERY DISEASE ..... 14

**Rudaeva E.V., Moses V.G., Zakharov I.S., Dodonov M.V.**  
PREDICTION OF OBSTETRIC  
AND PERINATAL COMPLICATIONS  
ON THE BASIS OF RESEARCH  
OF REGULATORY AND ADAPTATION PROCESSES  
IN THE MOTHER-PLACENT-FETUS SYSTEM  
IN PREGNANT WOMEN WITH BODY DEFICIENCY ..... 19

**Popova A.S., Onishchenko A.L.,  
Filimonov S.N., Zorina R.M., Vlasenko A.E.**  
PREDICTING INFLAMMATORY REACTION  
AFTER CATARACT PHACOEMULSIFICATION .....26

**Timofeeva A.A., Minina V.I., Soboleva O.A.,  
Ryzhkova A.V., Savchenko Y.A., Bakanova M.L.,  
Golovina T.A., Glushkov A.N.**  
LEVEL OF CHROMOSOMAL ABERRATIONS, ACTIVE  
RIBOSOMAL GENES DOSE AND POLYMORPHISM  
OF DNA REPAIR GENES IN MINERS OF THE KEMEROVO REGION ....34

**Gorokhova L.G., Konovalova N.G.,  
Zagorodnikova O.A., Rukavitsyna E.D.**  
EARLY ABILITATION OF BABIES  
WITH DOWN'S SYNDROME AT HOME .....42

## SCIENCE LITERATURE REVIEWS

**Levchenko K.F., Baranov A.I.**  
VACUUM-ASSISTED BREAST BIOPSY IN THE DIAGNOSIS  
AND MINIMALLY INVASIVE TREATMENT  
INTRADUCTAL PAPILOMOMAS OF THE BREAST ..... 48

**Panov A.A., Lanshakov V.A.**  
PLATELET-RICH PLASMA GROWTH FACTORS  
IN RECONSTRUCTIVE IMPLANTIOLOGY  
OF MUSCULOSKELETAL DEGENERATIVE-  
DYSTROPHIC DISEASES .....53

**Borshchikova T.I., Epifantseva N.N., Kan S.L.,  
Dodonov M.V., Filimonov S.N.**  
MECHANISMS FOR THE FORMATION  
OF THE SECONDARY IMMUNOLOGICAL FAILURE  
IN SEVERE CRANIOCEREBRAL INJURY .....58



Кайсинова А.С., Гайдамака И.И., Хубиева Ф.Х., Гиниятуллин Н.И.,  
Гиниятуллин М.Н., Косякова Л.С., Великанов Д.И.

ФГБУ «Пятигорский государственный научно-исследовательский институт курортологии Федерального медико-биологического агентства»,  
г. Пятигорск,

ФГБОУ ВО Ставропольский государственный медицинский университет  
Минздрава России,

г. Ставрополь,  
Научно-внедренческое предприятие «Орбита»,  
г. Уфа

## ПРИМЕНЕНИЕ КОМПЛЕКСА ДЛЯ АКТИВНО-ПАССИВНОЙ МЕХАНОТЕРАПИИ «ОРМЕД-КИНЕЗО» ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПОЗВОНОЧНИКА В УСЛОВИЯХ КУРОРТА

Одним из основных методов лечения и медицинской реабилитации больных с заболеваниями позвоночника являются различные методы кинезотерапии. Кинезотерапевтический аппарат «ОРМЕД-кинезо» предназначен для дозированного динамического изменения углов в передне-зад-

нем направлениях с различными режимами сгибания и разгибания в грудном и поясничном отделах позвоночника. Кинезотерапия дает принудительное микрорыстяжение позвоночника в пассивном режиме, при положении лежа без активного участия мышц туловища с регулировкой действующего усиления (угла



и амплитуды сгибания и разгибания). Это оказывает лечебное и тренировочное воздействие на связки позвонков и межпозвоночных дисков, способствует профилактике и лечению искривлений позвоночника, улучшению его подвижности.

**Цель исследования** — разработать методику кинезотерапии при заболеваниях позвоночника с применением комплекса для активно-пассивной механотерапии «ОРМЕД-кинезо» в условиях курорта.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В условиях филиала Кисловодская клиника ФГБУ ПГНИИК ФМБА России под наблюдением находились 67 больных с заболеваниями позвоночника с нарушением осанки и костно-мышечными болями на грудном и поясничном уровнях: дорсопатией, остеохондрозом пояснично-крестцового отдела позвоночника, в том числе с наличием протрузий и/или грыжи межпозвоночных дисков, давших информированное добровольное согласие на участие в исследовании. Возраст пациентов — от 40 до 65 лет, из них 43 женщины и 24 мужчины. Все больные были консультированы неврологом, диагноз подтверждался данными нейровизуализации (мультиспиральная компьютерная томография поясничного отдела позвоночника), оценивался размер грыжевого фрагмента, диаметр позвоночного канала, состояние позвоночно-двигательных сегментов.

Методом слепой выборки пациенты были разделены на 2 группы — основную (ОГ, 35 чел.) и контрольную (КГ, 32 чел.). В основной группе было назначено традиционное для Кисловодского курорта санаторно-курортное лечение: общий вариант стандартной диеты; лечебная физкультура; массаж грудного и поясничного отделов позвоночника, № 8 процедур на курс лечения; нарзанные ванны (температурой 36-37°C, длительностью 15 минут, 8-10 процедур на курс лечения), внутренний прием теплого сульфатного нарзана (температурой 20-35°C, в количестве 3,5 мл на кг массы тела за 30 минут до еды, 3 раза в день) и кинезотерапия от аппарата «ОРМЕД-кинезо» по вышеописанной методике — продолжительность процедуры до 30 минут, 10 процедур на курс лечения. В контрольной группе пациенты получали только традиционное для Кисловодского курорта санаторно-курортное лечение.

**Методика кинезотерапии на комплексе «ОРМЕД-кинезо».** Назначают 2 вводные процедуры с минимальными параметрами флексии/экстензии, частоты и экспозиции — амплитуда колебания 1. Положение больного — «лёжа на спине». Контролируют самочувствие пациента и уровень выраженности боли (по шкале ВАШ). При отсутствии отрицательной динамики с 3-й процедуры увеличивают амплитуду и частоту флексии/экстензии (до 140-180 градусов) экспозицией 5, затем 10 минут — амплитуда колебания 2-3. После отпуска процедуры «лёжа на спине» добавляется положение «лёжа на боку» с амплитудой колебаний 1 и длительностью процедуры 5 минут на каждой стороне (на левом и правом боку).

После 4-5-й процедуры экспозиция кинезотерапии в положении пациента «лёжа на спине» увеличивается до 15-20 минут, в положении «лёжа на боку» остаётся прежним — по 5 минут на каждом боку. Продолжительность процедуры 30 минут. Курс лечения 10 процедур.

Для определения клинической эффективности разработанной медицинской технологии всем пациентам до и после лечения проводилось мануальное тестирование с определением объёма произвольных движений в нижних конечностях, наличия болевого синдрома, мышечного дисбаланса с использованием визуальной аналоговой шкалы (ВАШ). Изучение показателей качества жизни (КЖ) проводилось посредством методики NAIF (New Assessment and Information form to Measure Quality of life).

Статистическая обработка данных проводилась с применением программных пакетов «Statistica» 6,0 версии. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

## ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Все пациенты ОГ процедуру кинезотерапии от аппарата «ОРМЕД-кинезо» переносили хорошо. После 4-й процедуры отмечена лучшая переносимость экстензионного воздействия с уменьшением выраженности болевого синдрома. Уже к 6-7-й процедуре редуцируется костно-мышечная боль, улучшается функция ходьбы и переносимость динамических физических нагрузок, уменьшаются нарушения статики позвоночника — улучшается осанка. Так, снижение интенсивности болевого синдрома по визуальной аналоговой шкале в основной группе произошло на 69,9 % ( $p < 0,01$ ), а в контрольной — на 28,4 % ( $p < 0,05$ ); астено-невротического (общая слабость, повышенная утомляемость) — на 52,2 % ( $p < 0,01$ ) и 23,3 % ( $p < 0,05$ ), соответственно (табл. 1).

Исследование подвижности позвоночника выявило увеличение физиологической подвижности в позвоночных ПДС в ОГ — на 50,9 % ( $p < 0,01$ ), а в КГ — на 32,7 % ( $p < 0,05$ ). При этом существенно уменьшились явления локального мышечного спазма на ниже-грудном и поясничном уровнях — на 62 % ( $p < 0,01$ ) в ОГ и 34,3 % ( $p < 0,05$ ) в КГ, однако достоверные различия с нормативными значениями сохранились. Следует отметить, что пациенты основной группы отмечали увеличение двигательной активности (лучшая переносимость прогулок по маршрутам терренкура) в возрастающем щадяще-тренирующем режиме.

Для оценки эффективности санаторно-курортного лечения заболеваний позвоночника, сопровождающихся костно-мышечной болью в спине, нами был проведен сравнительный анализ качества жизни (КЖ) больных по шкале NAIF (табл. 2) через 6 месяцев после лечения. Было выявлено, что интегральный показатель КЖ у 94,7 % больных основной группы через 6 месяцев после лечения был выше на 20,5 % ( $p < 0,05$ ) в сравнении с исходными значениями, в группе контроля у 78,4 % пациентов наблюдалась толь-

**Таблица 1**  
**Динамика показателей клинической симптоматики (M ± m)**

Показатели (нормативные значения в баллах)	Контрольная группа (n = 35)		Основная группа (n = 32)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Болевой синдром (0,32 ± 0,04 балла)	4,02 ± 0,14	2,88 ± 0,12*	4,02 ± 0,13	1,21 ± 0,02***
Общая слабость, повышенная утомляемость (0,48 ± 0,07 балла)	2,88 ± 0,05#	2,21 ± 0,03*#	2,95 ± 0,04#	1,41 ± 0,04**
Подвижность позвоночника (0,64 ± 0,03 балла)	7,21 ± 0,13#	4,85 ± 0,09*	7,59 ± 0,12#	3,73 ± 0,09**
Локальный мышечный спазм (0,43 ± 0,05 балла)	6,27 ± 0,11#	4,13 ± 0,08**	6,54 ± 0,10#	2,48 ± 0,07***

Примечания: # -  $p < 0,05$  - достоверность различий по сравнению с нормативными значениями у здоровых лиц;

\* -  $p < 0,05$  и \*\* -  $p < 0,01$  - достоверность различий по сравнению с показателями до лечения;

" -  $p < 0,05$  - достоверность различий относительно показателей группы сравнения.

ко тенденция к улучшению данного показателя. В основной группе большая выраженность терапевтического эффекта отмечалась по шкалам: физическая активность, эмоциональное состояние, познавательная функция. Улучшение эмоционального состояния сопровождалось уменьшением выраженности астенического синдрома ( $r = -0,54$ ;  $p < 0,001$ ). Это еще раз констатирует правильность выбранной терапевтической тактики. В группе контроля постепенно все показатели шкалы NAIF приблизились к исходным данным.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, на основании полученных результатов нами сделан вывод о том, что кинезотерапия

от комплекса для активно-пассивной механотерапии «ОРМЕД-кинезо» играет ведущую роль в лечении заболеваний позвоночника, сопровождающихся костно-мышечной болью в спине (нарушения статики позвоночника – кифоз, лордоз, сколиоз; дорсалгии, связанные с остеохондрозом позвоночника, дорсопатиями, поражением межпозвоночных дисков поясничного и других отделов), поскольку способствует оптимизации терапевтических мероприятий. При этом, физиологически воздействуя на позвоночник, процедура позволяет увеличить эластичность сухожилий, мышечной ткани, восстановить объем движений при тугоподвижности позвоночника, нормализовать трофику внутренних органов [4].

Аппаратная разработка подвижности позвоночника и паравертебральных мышц производится путем



**Таблица 2**  
**Динамика показателей качества жизни по шкале NAIF**

Показатели (баллы)	Показатели у здоровых лиц (M ± m)	Контрольная группа (n = 35)		Основная группа (n = 32)	
		до лечения	в отдаленные сроки	до лечения	в отдаленные сроки
Эмоциональное состояние	78,2 ± 5,2	60,4 ± 5,1#	62,4 ± 5,1#	58,6 ± 4,5#	73,3 ± 5,3*
Физическая активность	76,8 ± 6,2	53,8 ± 5,1#	61,2 ± 5,2#	52,6 ± 5,1#	72,6 ± 5,8*
Социальная функция	75,4 ± 5,5	55,9 ± 5,2#	59,3 ± 5,4#	54,8 ± 4,8#	71,4 ± 5,7*
Сексуальная функция	87,8 ± 6,4	66,9 ± 5,4#	66,4 ± 5,2#	65,7 ± 5,4#	81,6 ± 6,2*
Познавательная функция	83,6 ± 5,8	69,7 ± 5,6#	72,2 ± 5,5	68,9 ± 5,5#	79,6 ± 6,1
Интегральный показатель	80,4 ± 6,1	61,3 ± 5,5#	64,3 ± 5,3#	60,2 ± 5,5#	75,7 ± 5,7*

Примечание: # -  $p < 0,05$  - достоверность различий по сравнению с показателями у здоровых лиц;  
\* -  $p < 0,05$  - достоверность различий по сравнению с показателями в исходном состоянии.

сгибания-разгибания более 300 раз за 10 минут механотерапевтической процедуры усилием до 50 кг, в зависимости от веса пациента. При этом движения колебания ведут к расслаблению мышц, а также к изменению внутридискового давления, которое способствует выделению жидкости и регидратации межпозвонковых дисков. Таким образом, растяжение, осуществляемое в продольной оси, расслабляет мускулатуру, мышцы туловища, уменьшает напряжение и снижает давление на межпозвонковые диски.

Кинезотерапия от аппарата «ОРМЕД-кинезо» – высокоэффективный метод лечения, дающий возможность улучшить функциональные результаты лечения больных неврологического профиля, уменьшить длительность периода временной нетрудоспособности и предупредить развитие инвалидности.

*С полным перечнем выпускаемой продукции «ОРМЕД» вы можете ознакомиться на сайте [www.ormed.ru](http://www.ormed.ru)*

*ООО НВП «Орбита», 450095, г. Уфа, ул. Центральная, 53/3, Тел. 8 (347) 227-54-00; 281-45-13; +7-800-700-86-96 (звонок по России бесплатный).  
E-mail: [ormed@ormed.ru](mailto:ormed@ormed.ru)*

*Приглашаем на обучение врачей и средний медицинский персонал по программе «Работа на аппаратах серии «Ормед». Заявки на обучение присылайте на E-mail: [ormed@ormed.ru](mailto:ormed@ormed.ru). Подробности по тел.: 8 (347) 227-54-00.*





Статья поступила в редакцию 5.03.2018 г.

Созуракова Е.А., Громакина Е.В., Шабалдин А.В., Шабалдина Е.В., Шахматов К.С.  
Кемеровский государственный медицинский университет,  
г. Кемерово, Россия

## ОСОБЕННОСТИ ЛОКАЛЬНОЙ И СИСТЕМНОЙ ИММУННОЙ РЕГУЛЯЦИИ ПРИ КАТАРАКТЕ

Вопрос о воспалительном генезе пресенильной катаракты глаза остается открытым. С целью выявления ассоциативных связей между выраженностью проявлений катаракты глаза, осложнений после ее хирургического лечения и уровнями провоспалительных и противовоспалительных цитокинов во влаге передней камеры глаза и периферической крови, обследовали 24 пациента с неосложненной пресенильной катарактой глаза. Возраст пациентов составил 28-55 лет. В исследуемую группу входили 14 мужчин и 10 женщин.

Концентрацию интерлейкина 1 (IL-1b), рецепторного антагониста интерлейкина 1 (IL-1R $\alpha$ ), интерлейкина 4 (IL-4), фактора некроза опухоли альфа (TNF- $\alpha$ ) и интерферона альфа (INF- $\alpha$ ) в крови и во влаге передней камеры глаза исследовали методом иммуноферментного анализа. Всем пациентам выполняли общий анализ крови и изучали концентрации С-реактивного белка (СРБ) и циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в периферической крови.

Исследование показало, что неосложненная пресенильная катаракта глаза у пациентов 28-55 лет является проявлением нарушенной иммунной регуляции посредством провоспалительных и противовоспалительных цитокинов. В основе нарушений этой регуляции лежат конституционально обусловленный повышенный синтез TNF- $\alpha$ , дефекты рецепции молекул семейства IL-1, дисбаланс в синтезе IL-4 и INF- $\alpha$ .

Катаракта глаза и постоперационные осложнения положительно ассоциированы с маркерами системного воспалительного ответа, концентрациями в периферической крови СРБ, ЦИК, TNF- $\alpha$ .

**Ключевые слова:** катаракта глаза; цитокины; системный воспалительный ответ.

**Sozurakova E.A., Gromakina E.V., Shabaldin A.V., Shabalina E.V., Shakhmatov K.S.**  
Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia

### FEATURES LOCAL AND SYSTEMIC IMMUNE REGULATION IN CATARACT

The question of the inflammatory origin of the eye cataract remains open. To identify associative relationships between the severity of the cataract manifestations, complications after its surgical treatment and levels of proinflammatory and anti-inflammatory cytokines in the anterior chamber of the eye and peripheral blood was examined 24 patients with uncomplicated presenile cataract of the eyes. The age of the patients was in the range of 28-55 years. The study group included 14 men and 10 women.

The concentration of interleukin 1 (IL-1b) receptor antagonist of interleukin 1 (IL-1R $\alpha$ ), interleukin-4 (IL-4), tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ) and interferon alpha (INF- $\alpha$ ) blood in the anterior chamber of the eye were measured by enzyme immunoassay. All patients were subjected to general analysis of blood and studied the concentrations of C-reactive protein (CRP) and circulating immune complexes (CIC) in peripheral blood.

The study showed that uncomplicated presenile cataract eye patients 28-55 years is a manifestation of disturbed immune regulation by proinflammatory and anti-inflammatory cytokines. Based on violations of this regulation are constitutionally due to increased synthesis of TNF- $\alpha$ , defects in the reception of molecules of the family of IL-1, the imbalance in the synthesis of IL-4 and INF- $\alpha$ .

Cataract eyes and postoperative complications is positively associated with markers of systemic inflammatory response, concentrations in peripheral blood CRP, CIC, TNF- $\alpha$ .

**Key words:** cataract eyes; cytokines; systemic inflammatory response.

Цитокины — это универсальные иммунные медиаторы, регулирующие эффективность иммунного ответа и воспаления посредством передачи сигнала между иммунокомпетентными клетками. В свете современных достижений молекулярной иммунологии установлена приоритетная роль про- и противовоспалительных цитокинов в регуляции местного воспалительного процесса, в том числе и после любого тканевого повреждения. Доказано, что локальная продукция цитокинов в очаге воспаления превосходит их системный синтез [1].

Хрусталик является забарьерным органом и иммунный ответ к его антигенам может быть только

при нарушении гематоофтальмического барьера [2]. В то же время показано, что иммунное воспаление и связанная с ним продукция цитокинов имеют важное значение в патогенезе катаракты [3, 4]. С этих позиций остается открытым вопрос о локальной или системной продукции цитокинов при неосложненной катаракте и связи этого процесса с другими клинико-лабораторными маркерами системного и локального воспаления. Выявлено, что цитокиновый профиль имеет конституциональную вариабельность даже у соматически здоровых людей, что может определять течение и исход хирургической операции по экстракции катаракты методом факоэмульсификации [5]. Тем самым, преоперационный уровень провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин 1 бэта (IL-1b) и фактор некроза опухоли альфа (TNF-альфа), может прогнозировать операционные и постоперационные осложнения. По мнению Р.Р. Абдуллина (2004) уровни IL-1b и TNF-альфа в слезе и сыворотке кро-

#### Корреспонденцию адресовать:

СОЗУРАКОВА Евгения Алексеевна,  
650056, г. Кемерово, ул. Марковцева, д. 8, кв. 88.  
Тел.: 8 (3842) 39-60-59; +7-913-284-63-09.  
E-mail: edel\_86@mail.ru

ви пациентов перед экстракцией травматической катаракты с имплантацией ИОЛ позволяет контролировать степень послеоперационной воспалительной реакции. Так, по результатам работы автора, травма (проникающее ранение глаза) с последующим развитием травматической катаракты приводит к существенному повышению уровней (IL-1b, TNF-альфа) в слезной жидкости и сыворотке крови, т.е. к увеличению продукции провоспалительных цитокинов у пациентов, независимо от сроков травмы и операции, и дальнейшего течения послеоперационного периода [6].

Сообщают об ассоциативной положительной связи уровня IL-6 с развитием неосложненной возрастной катаракты [7]. Авторы указывают, что определение уровня данного цитокина может быть использовано в качестве индикатора воспалительных реакций в раннем послеоперационном периоде.

**Цель настоящего исследования** — оценка уровня цитокинов в крови и во влаге передней камеры у пациентов при оперативном лечении катаракты (факоэмульсификация катаракты) для изучения связи между их концентрацией и клинико-лабораторными показателями системного и локального воспаления в операционный и послеоперационный периоды.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### Объект исследования

Настоящее исследование одобрено Локальным Этическим Комитетом ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России (выписка из протокола № 21 от 24.11.2015). Набор клинического материала проводился в Кемеровской областной клинической офтальмологической больнице г. Кемерово. После разъяснения условий участия в исследовании все пациенты давали письменное информированное согласие.

Для выполнения поставленной цели были обследованы 24 пациента в возрасте 28-55 лет (средний возраст  $45,28 \pm 0,21$  лет), госпитализированных в период с февраля по декабрь 2016 г. для хирургического лечения пресенильной катаракты. В данной группе было 14 мужчин и 10 женщин.

Критериями включения в группу было: наличие у пациента неосложненной пресенильной катаракты одного глаза; отсутствие острых инфекционных заболеваний, а также хронического гепатита С, гепатита В, сифилиса и ВИЧ-инфекции; возраст пациен-

та от 28 до 55 лет; согласие пациента на участие в научном исследовании.

При поступлении пациентов в стационар проводился сбор анамнеза по разработанной анкете, где учитывались наследственные факторы, наличие хронических соматических заболеваний, травм глаз, ранее перенесенное хирургическое лечение катаракты глаза или другой патологии глаз, а также инфекционные острые и хронические заболевания (гепатит, туберкулез, сифилис, ВИЧ). При осмотре офтальмолога учитывались внутриглазное давление и острота зрения.

Всем пациентам в момент госпитализации выполнялся забор периферической крови для исследования в ней концентрации цитокинов, гуморальных факторов воспаления, общего анализа крови. Во время хирургического лечения катаракты глаза проводился забор влаги передней камеры для исследования в ней концентрации цитокинов и проведения ПЦР диагностики на вирусы простого герпеса и цитомегаловирус.

В послеоперационный период оценивались осложнения со стороны глаза и пересаженного искусственного хрусталика, а также степень прибавки остроты зрения. Для оценки послеоперационных осложнений использовали балльную систему (наличие осложнений — 1 балл, отсутствие — 0 баллов).

### Инструментальные и лабораторные методы исследования

*Исследование цитокинов в крови и во влаге передней камеры.* Концентрацию интерлейкина-1 (IL-1b), рецепторного антагониста интерлейкина-1 (IL-1Ra), интерлейкина-4 (IL-4), фактора некроза опухоли альфа (TNF-а) и интерферона альфа (INF-а) в крови и во влаге передней камеры глаза исследовали методом иммуноферментного анализа на коммерческих наборах ООО «Цитокин» согласно прилагаемым инструкциям. Исследования крови проводились строго по инструкциям к коммерческим наборам ООО «Цитокин». В отношении уровня цитокинов в крови и во влаге передней камеры в литературе неоднократно вставал вопрос о трактовке концентраций того или иного аналита. Один из предлагаемых способов выравнивания концентраций связан с пересчетом количества анализируемого вещества на грамм белка, содержащегося в исследуемом материале. Учитывая возможность различного разведения влаги передней камеры глаза, провели исследования в каждой пробе общего белка колориметрическим методом с использованием красителя пи-

#### Сведения об авторах:

СОЗУРАКОВА Евгения Алексеевна, врач-офтальмолог, аспирант, курс офтальмологии, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: edel\_86@mail.ru

ГРОМАКИНА Елена Владимировна, доктор мед. наук, доцент, зав. курсом офтальмологии, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия.

ШАБАЛДИН Андрей Владимирович, доктор мед. наук, профессор кафедры оториноларингологии и клинической иммунологии, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России; ведущ. науч. сотрудник, лаборатория клеточных технологий, ФГБНУ НИИ КПССЗ, г. Кемерово, Россия.

ШАБАЛДИНА Елена Викторовна, доктор мед. наук, доцент, зав. кафедрой оториноларингологии и клинической иммунологии, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия.

ШАХМАТОВ Кирилл Сергеевич, аспирант, курс офтальмологии, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия.

рогаллового красного. Получили концентрацию общего белка 0,5 г/л в каждой пробе, величина была постоянной. Исходя из того, что соответствующий коэффициент пересчета концентраций цитокинов на грамм белка также получался постоянным, отказались от данного способа выравнивания и в дальнейшем концентрацию цитокинов, полученную в ИФА, анализировали в пг/мл.

**ПЦР диагностика** на наличие во влаге передней камеры глаза геномов вируса простого герпеса 1 и 2 типов (ВПГ), а также цитомегаловируса (ЦМВ) проведена всем пациентам. Выделение ДНК из влаги передней камеры глаза и собственно ПЦР исследована на коммерческих наборах НПФ «ДНК-диагностика» согласно прилагаемым инструкциям. Использовались наборы для проведения ПЦР в реальном времени на амплификаторе реального времени ДТ-322 НПФ «ДНК-технологии».

### Статистическая обработка результатов

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета прикладных программ MS Excel 2007, Statistica for Windows v. 7.0 и «SPSS v. 22.0 for Windows». Для каждого количественного признака проводилось изучение характера распределения. Для этого использовали тесты Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. В работе использовались подходы описательной статистики. При нормальном распределении показателей использована описательная статистика, представленная в виде среднего арифметического значения ( $M$ ) и стандартной ошибки среднего ( $m$ ). При отсутствии нормального распределения описательная статистика представлена в виде медианы ( $Me$ ), а также 25 и 75 квартилей ( $Q_{25-UQ}$  и  $Q_{75-LQ}$ ). Достоверность различий нормально распределенных показателей в сравниваемых группах определялась с использованием критерия Стьюдента ( $t$ -критерий) при уровне статистической значимости менее 0,05. При сравнении непараметрических показателей использовался критерий Вилкоксона. Для определения значимости различий для попарного сравнения использовался критерий Манна-Уитни. Сила связи между изученными признаками в случае параметрического распределения признаков определялась при помощи коэффициентов корреляции Пирсона, а при непараметрическом распределении — Спирмена.

Достоверность изменения показателей считалась при ошибке менее 5 %, что соответствует медико-биологическим исследованиям [8].

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное исследование показало, что у обследованных пациентов в крови и во влаге передней камеры глаза обнаруживались все исследуемые цитокины (рис.).

Наиболее выраженная концентрация была у IL-1Ra в периферической крови и во влаге передней камеры ( $108,58 \pm 0,59$  пг/мл и  $100,91 \pm 0,48$  пг/мл), а также для IL-1b (в крови  $17,18 \pm 0,26$  пг/мл; во влаге передней камеры  $10,56 \pm 0,22$  пг/мл) и IL-4 (в крови  $4,39 \pm 0,13$  пг/мл; во влаге передней камеры  $2,67 \pm 0,11$  пг/мл). Минимальные концентрации в исследуемых биологических жидкостях были у INF-a и у TNF-a. Достоверных различий между концентрациями цитокинов в периферической крови и во влаге передней камеры глаза не выявлено ( $p > 0,05$ ).

Исследование корреляции между концентрациями цитокинов периферической крови и влаги передней камеры выявило положительную достоверную корреляцию для всех интерлейкинов (IL-1b  $R = 0,97$ ,  $p < 0,05$ ; IL-1Ra  $R = 0,78$ ,  $p < 0,05$ ; INF-a  $R = 0,95$ ,  $p < 0,05$ ; TNF-a  $R = 0,81$ ,  $p < 0,05$ ), кроме IL-4 ( $R = 0,31$ ,  $p > 0,05$ ).

Тот факт, что для большинства изучаемых цитокинов была получена достоверная положительная корреляция между их концентрациями в крови и во влаге передней камеры глаза, и топические концентрации всегда были ниже системных, указывает на то, что цитокины во влагу передней камеры глаза поступают из периферической крови и не вырабатываются там самостоятельно.

Проведенный корреляционный анализ между всеми исследуемыми показателями, включая цитокиновый статус периферической крови, влаги передней камеры глаза, показал ряд положительных и отрицательных достоверных корреляций, представленных в таблицах 1 и 2.

Корреляционный анализ по клиническим и лабораторным характеристикам пациентов с неосложненной пресенильной катарактой (табл. 1) показал отрицательные достоверные ассоциативные связи между уровнем лейкоцитов, лимфоцитов и ЦИК в периферической крови с одной стороны, и остротой зрения на глазу с катарактой до операции с другой. Эти данные указывают на наличие системного иммунного воспалительного ответа при катаракте. Об иммунном характере данного процесса говорит положитель-

#### Information about authors:

SOZURAKOVA Evgenia Alekseevna, postgraduate student, ophthalmology course, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia.

E-mail: edel\_86@mail.ru

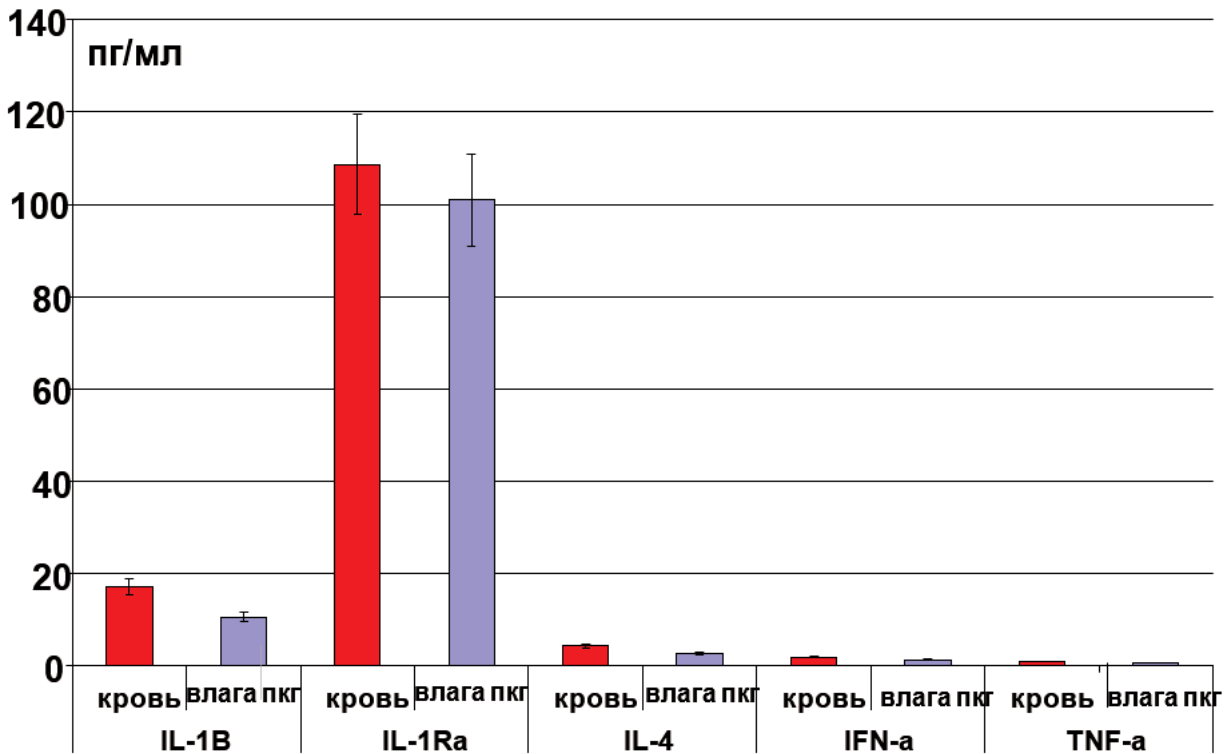
GROMAKINA Elena Vladimirovna, doctor of medical sciences, docent, head of the ophthalmology course, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia.

SHABALDIN Andrey Vladimirovich, doctor of medical sciences, professor of the department of otorhinolaryngology and clinical immunology, Kemerovo State Medical University; leading researcher, cellular technologies laboratory, Research Institute of Complex Problems of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia.

SHABALDINA Elena Viktorovna, doctor of medical sciences, docent, head of the department of otorhinolaryngology and clinical immunology, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia.

SHAKHMATOV Kirill Sergeevich, postgraduate student, ophthalmology course, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia.

Рисунок  
Концентрации цитокинов в крови и во влаге передней камеры глаза (пкг)  
у пациентов с неосложненной пресенильной катарактой  
Figure  
Cytokines concentrations in the blood and in the anterior eye chamber moisture (pg)  
in patients with uncomplicated presenile cataract



ная достоверная корреляция между уровнем лимфоцитов и ЦИК в периферической крови. Надо отметить, что тенденция на влияние сохраняющегося иммунного системного воспаления на остроту зрения сохраняется и после оперативного лечения. Так, получена положительная достоверная корреляция между уровнем ЦИК в периферической крови и остротой зрения оперированного глаза, то есть чем выше уровень ЦИК в периферической крови, тем ниже зрение на глазу с катарактой до и после ее оперативного лечения.

Кроме того, показана положительная достоверная корреляция между выраженностью послеоперационных осложнений (оцененных в баллах) и уровнем в периферической крови ЦИК и СРБ. Оба эти показателя отражают гуморальную активность системного воспалительного ответа. С послеоперационными осложнениями был также положительно достоверно ассоциирован уровень TNF-a как в крови, так и во влаге передней камеры глаза (пкг). Надо отметить, что уровень TNF-a в крови имел положительную достоверную корреляцию с концентрацией в крови СРБ и моноцитарных лейкоцитов, а уровень TNF-a во влаге пакг — с ЦИК в периферической крови. Эти данные указывают на вовлеченность клеточного звена врожденного иммунитета в системный воспалительный ответ у пациентов с неосложненной катарактой глаза.

Положительные достоверные корреляции IL-4, INF-a в крови и во влаге пакг с эозинофильными гранулоцитарными лейкоцитами в периферической крови, а также IL-1b в крови и во влаге пакг — с лимфоцитами периферической крови, указывают на аллергический характер системного воспалительного ответа, триггерами которого могут быть вирусные инфекции.

Анализ корреляций между цитокинами в периферической крови и во влаге пакг (табл. 2) выявил возможные механизмы нарушения иммунной регуляции, опосредованной цитокинами, у пациентов с неосложненной пресенильной катарактой глаза.

Прежде всего, обращают на себя внимание отрицательные достоверные корреляции между концентрациями IL-1b в крови и во влаге пакг с одной стороны, и концентрациями в этих же биологических жидкостях IL-4 и INF-a с другой; и положительные достоверные корреляции между концентрациями IL-4 и INF-a. Эти данные указывают на синергизм в синтезе IL-4 и INF-a у пациентов с неосложненной катарактой глаза и их антагонизм в отношении IL-1b. С позиции индукции иммунного ответа данный феномен вполне обоснован. Известно, что патогенез хронических заболеваний часто связан с системным воспалительным ответом, индуцируемым патоген-ассоциированными молекулярными паттернами (PAMP) или

**Таблица 1**  
**Корреляция между клиническими и лабораторными характеристиками**  
**пациентов с неосложненной пресенильной катарактой глаза**

**Table 1**  
**Correlation between clinical and laboratory characteristics of patients with uncomplicated presenile eye cataract**

	N	Spearman R	t(N-2)	p-level
Vis 1, ед & Лейкоциты, тыс/мкл	24	-0,56	-2,31	0,0393
Vis 1, ед & ЦИК, у.е.	24	-0,61	-2,67	0,0205
Vis 1, ед & Лимфоциты, %	24	-0,65	-3,00	0,0111
Vis 2, ед & ЦИК, у.е.	24	-0,58	-2,48	0,0290
ЦИК, у.е. & Лимфоциты, %	24	0,67	3,11	0,0090
Осложнения, в баллах & СРБ, мг/л	24	0,72	3,62	0,0035
Осложнения, в баллах & ЦИК, у.е.	24	0,53	2,16	0,0413
IL-1b в крови, пг/мл & Лимфоциты, %	24	0,56	2,35	0,0369
IL-1b во влаге пкг, пг/мл & Лимфоциты, %	24	0,52	2,08	0,0491
IL-4 в крови, пг/мл & Эозинофильный лейкоциты, %	24	0,77	4,24	0,0011
IL-4 во влаге пкг, пг/мл & Эозинофильный лейкоциты, %	24	0,68	3,19	0,0078
INF-a в крови, пг/мл & Эозинофильный лейкоциты, %	24	0,68	3,25	0,0069
INF-a во влаге пкг, пг/мл & Эозинофильный лейкоциты, %	24	0,59	2,51	0,0276
TNF-a в крови, пг/мл & Осложнения, в баллах	24	0,64	2,90	0,0134
TNF-a во влаге пкг, пг/мл & Осложнения, в баллах	24	0,69	3,31	0,0062
TNF-a в крови, пг/мл & СРБ, мг/л	24	0,56	2,36	0,0360
TNF-a в крови, пг/мл & Моноцитарные лейкоциты, %	24	0,67	3,10	0,0092
TNF-a во влаге пкг, пг/мл & ЦИК, у.е.	24	0,51	2,03	0,0651

Примечание: Пкг - передняя камера глаза, Vis 1 - острота зрения на глазе с катарактой до операции, Vis 2 - острота зрения на оперированном глазе после проведенной операции.

Note: Пкг - anterior chamber of the eye, Vis 1 - visual acuity on the eye with cataract before the operation, Vis 2 - visual acuity on the operated eye after the operation.

**Таблица 2**  
**Корреляция между цитокинами в периферической крови и во влаге передней камеры глаза (пкг)**  
**у пациентов с неосложненной пресенильной катарактой глаза**

**Table 2**  
**Correlation between cytokines in peripheral blood and in the anterior eye chamber (pg)**  
**in patients with uncomplicated presenile eye cataract**

	N	Spearman R	t(N-2)	p-level
IL-1b в крови, пг/мл & IL-4 во влаге пкг, пг/мл	24	-0,64	-2,89	0,0137
IL-1b во влаге пкг, пг/мл & IL-4 во влаге пкг, пг/мл	24	-0,59	-2,54	0,0261
IL-1b в крови, пг/мл & INF-a в крови, пг/мл	24	-0,62	-2,71	0,0191
IL-1b в крови, пг/мл & INF-a во влаге пкг, пг/мл	24	-0,57	-2,38	0,0347
IL-1b во влаге пкг & INF-a в крови, пг/мл	24	-0,64	-2,89	0,0135
IL-1b во влаге пкг & INF-a во влаге пкг, пг/мл	24	-0,60	-2,57	0,0246
IL-1 Ra в крови, пг/мл & IL-4 в крови, пг/мл	24	0,69	3,30	0,0063
IL-1 Ra в крови, пг/мл & IL-4 во влаге пкг, пг/мл	24	0,59	2,51	0,0274
IL-1 Ra в крови, пг/мл & INF-a в крови, пг/мл	24	0,61	2,69	0,0196
IL-1 Ra в крови, пг/мл & INF-a во влаге пкг, пг/мл	24	0,65	3,00	0,0110
IL-4 в крови, пг/мл & INF-a в крови, пг/мл	24	0,75	3,89	0,0022
IL-4 в крови, пг/мл & INF-a во влаге пкг, пг/мл	24	0,67	3,11	0,0090
IL-4 во влаге пкг, пг/мл & INF-a в крови, пг/мл	24	0,67	3,16	0,0082
IL-4 во влаге пкг, пг/мл. & INF-a во влаге пкг, пг/мл	24	0,63	2,84	0,0150

дистресс-ассоциированными молекулярными паттернами (DAMP); не исключением является и развитие катаракты [5]. Образование RAMP и DAMP в хрусталике связано с первичным нарушением его трофики и гипоксическими явлениями, и хотя хрусталик является забарьерной структурой глаза и А-клетки не могут напрямую контактировать с его антигенами

и паттернами, но проникновение этих патогенных и дистрессовых факторов в кровь и лимфу вполне вероятно. Паттерное распознавание приводит к синтезу А-клетками INF-a, INF-g, IL-1b, TNF-a с дальнейшей индукцией иммунитета, как клеточного, посредством IL-1b, TNF-a, так и гуморального — через IL-4 [9]. В то же время, пролонгация воспаления может быть

за счет дисбаланса синтеза цитокинов, как основных регуляторов иммунного (воспалительного) ответа.

В настоящем исследовании видно, что цитокины гуморального иммунитета (как врожденного — INF-а, так и адаптивного — IL-4) антагонистически связаны с цитокином клеточного врожденного и адаптивного иммунитета (IL-1b). Именно это, возможно конституциональное, нарушение регуляции иммунного ответа на PAMP и DAMP лежит в основе развития катаракты. Как уже говорилось выше, концентрации IL-4 и INF-а положительно ассоциированы с уровнями эозинофильных лейкоцитов в периферической крови, являющихся маркерами аллергического воспаления. Кроме того известно, что активация гуморального иммунитета влечет за собой высокую выработку антител, а при недостаточности клеточного врожденного иммунитета в крови будет увеличиваться концентрация ЦИК, что также продемонстрировано в настоящем исследовании. Более того, уровень ЦИК был отрицательно ассоциирован с нарушением зрения до операции и после нее (то есть чем больше ЦИК, тем хуже острота зрения), и положительно — с постоперационными осложнениями (чем больше ЦИК, тем выраженнее реакция воспаления).

Из таблицы 2 также видно, что в настоящем исследовании не получена отрицательная достоверная корреляция основного рецепторного антагониста IL-1b (IL-1Ra) с агонистом (IL-1b), что продемонстрировано в других исследованиях [1]; но выявлена положительная достоверная корреляция концентрации IL-1Ra с уровнями IL-4 и INF-а в крови и во влаге пкг. Эти данные также демонстрируют нарушения иммунной регуляции синтеза IL-1b, его рецепторным антагонистом, возможно за счет конституционально обусловленных дефектов рецепторов IL-1b.

Однако TNF-а, концентрация которого как во влаге пкг, так и в крови была положительно ассоциирована с постоперационными осложнениями, уровнями в периферической крови ЦИК, СРБ, моноцитарных клеток (являющихся в тканях А-клетками), не имел достоверных положительных и отрицательных корреляций с другими изучаемыми цитокинами. Это указывает на отдельный TNF-ассоциированный путь поддержания пролонгированного системного воспаления у пациентов с катарактой глаза.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У «условно соматически здоровых пациентов» с неосложненной пресенильной катарактой выявлено нарушение иммунного статуса, инициирующее, вероятно, процессы катарктагенеза и течение послеоперационного периода.

В основе нарушений иммунной регуляции лежат конституционально обусловленный повышенный синтез TNF-а, дефекты рецепции молекул семейства IL-1, дисбаланс в синтезе IL-4 и INF-а.

Реализация иммунного ответа на PAMP и DAMP хрусталика совершается в периферических органах иммунной системой ассоциированных с глазом, что проявляется маркерами системного воспалительного ответа, повышением в периферической крови СРБ, ЦИК.

## Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Simbirtsev AS. Cytokines as a new system, regulating body defense reactions. *Cytokines and Inflammation*. 2002; (1): 9-16. Russian (Симбирцев А.С. Цитокины – новая система регуляции защитных реакций организма // Цитокины и воспаление. 2002. № 1. С. 9-16.)
2. Ophthalmology. National guidelines /Ed.: Avetisov SE, Egorov EA, Moshetova LK, Neroev VV, Takhchidi KhP. M.: GEOTAR-Media Publ., 2018. 944 p. Russian (Офтальмология. Национальное руководство /под ред. С.Э. Аветисова, Е.А. Егорова, Л.К. Мошетовой, В.В. Нероева, Х.П. Тахчиди. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 944 с.)
3. Bikbov MM, Shevchuk NE, Malkhanov VB. Cytokines in clinical ophthalmology. Ufa: Ufa Research Institute of Eye Diseases, 2008. 87 p. Russian (Бикбов М.М., Шевчук Н.Е., Мальханов В.Б. Цитокины в клинической офтальмологии. Уфа: Уфимский НИИ глазных болезней, 2008. 87 с.)
4. Kruglova TB. Results and aspects of children with congenital cataracts treatment. In: *Pediatric Ophthalmology: results and horizons: materials of scient. pract. conf.*, Moscow, 2006. P. 45-49. Russian (Круглова Т.Б. Итоги и перспективы лечения детей с врожденными катарактами // Детская офтальмология: итоги и перспективы: матер. науч.-практ. конф. М., 2006. С. 45-49.)
5. Burirov KV, Kostenev SV, Trunov AN. Evaluation of proinflammatory cytokines content in tear fluid after formation of the corneal valve with a mechanical microkeratome and a femtosecond human laser. *Ophthalmic surgery*. 2013; (4): 34-37. Russian (Буриров К.В., Трунов А.Н. Оценка содержания провоспалительных цитокинов в слезной жидкости после формирования роговичного клапана механическим микрокератомом и фемтосекундным лазером людей // Фтальмохирургия. 2013. № 4. С. 34-37.)
6. Abdullin RR. Substantiation of IOL implantation in early surgery of traumatic cataract. Cand. med. sci. abstracts dis. Ufa, 2004. 24 p. Russian (Абдуллин Р.Р. Обоснование имплантации ИОЛ в ранней хирургии травматической катаракты: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Уфа, 2004. 24 с.)
7. Fodor BD, Kubicek S, Yonezawa M, O'Sullivan RJ, Sengupta R, Perez-Burgos L, et al. Jmjd2b antagonizes H3K9 trimethylation at pericentric heterochromatin in mammalian cells. *Genes. Dev*. 2006; (20): 1557-1562.
8. Lakin GF. Biometrics. M.: High School, 1990. 352 p. Russian (Лакин Г.Ф. Биометрия. М.: Высшая школа, 1990. 352 с.)
9. Yafilin AA. Immunology. Moscow, 2010. 752 p. (Ярилин А.А. Иммунология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 752 с.)



Статья поступила в редакцию 4.07.2018 г.

Макаров Д.Н., Васильченко Е.М.

Новокузнецкий научно-практический центр медико-социальной экспертизы и реабилитации инвалидов,  
г. Новокузнецк, Россия

## ВЗАИМОСВЯЗЬ ГОСПИТАЛЬНОЙ ЛЕТАЛЬНОСТИ И НЕХИРУРГИЧЕСКИХ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ АМПУТАЦИИ НИЖНЕЙ КОНЕЧНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ АРТЕРИЙ

**Цель** – изучить структуру нехирургических послеоперационных осложнений, определить ее влияние на госпитальную летальность при ампутации нижней конечности у пациентов с заболеваниями периферических артерий.

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

**Результаты.** Риск госпитальной смерти при развитии острой почечной недостаточности увеличивается в 33,7 раза, при развитии тромбоэмболии легочной артерии – в 17,6 раза, отека легких – в 14,3 раза, инфаркта миокарда – в 6,3 раза.

**Выводы.** Нехирургические послеоперационные осложнения после ампутации нижней конечности у пациентов с облитерирующими заболеваниями артерий развивались в 24,8 % случаев. Нарушения психики развивались чаще других осложнений, однако они не влияли на госпитальную летальность. Острая почечная недостаточность, тромбоэмболия легочной артерии, отек легких и инфаркт миокарда, развившиеся в послеоперационном периоде, являются независимыми предикторами госпитальной летальности при ампутации конечности у пациентов с заболеваниями периферических артерий.

**Ключевые слова:** ишемия нижних конечностей; летальность; ампутация; атеросклероз; послеоперационные осложнения.

Makarov D.N., Vasilchenko E.M.

Scientific and Practical Centre for Medical and Social Evaluation and Rehabilitation, Novokuznetsk, Russia

### ASSOCIATION BETWEEN IN-HOSPITAL MORTALITY AND NON-SURGICAL COMPLICATIONS AFTER OPERATION IN LOWER LIMB AMPUTATION DUE TO PERIPHERAL ARTERY DISEASE

**Objective** – to investigate the structure of non-surgical complications after operation, define its effect on in-hospital mortality in lower limb amputations in patients with peripheral artery disease.

**Materials.** A retrospective analysis of 656 case records of patients with peripheral artery disease that undergone lower limb amputation was performed. Identification of independent factors that influence mortality rate was performed using binary logit regression model.

**Results.** The risk of in-hospital mortality increases 33,7-fold in case of development of acute kidney failure, in case of thromboembolism of the pulmonary artery it increases 17,6-fold, pulmonary edema – 14,3-fold increase, and myocardial infarction – 6,3-fold increase.

**Conclusions.** Non-surgical complications after operation following lower limb amputation in patients with obliterative arterial disease developed in 24,8 % of cases. Despite psychiatric disorders developed more often than other complications, they did not influence the in-hospital mortality. Acute kidney failure, thromboembolism of the pulmonary artery, pulmonary edema and myocardial infarction that developed in the postoperative period are the independent predictors of in-hospital mortality in limb amputation in patients with peripheral artery disease.

**Key words:** lower limb ischemia; mortality; amputation; atherosclerosis; postoperative complications.

Сведения об эпидемиологии критической ишемии конечности позволяют судить о распространенности данной патологии, которая в европейской популяции составляет 50-80 случаев на каждые 100 тыс. населения [1]. Следует признать, что, несмотря на успехи в области ангиологии и ангиохирургии, у определенной части больных облитерирующими заболеваниями артерий ампутация конечности является неизбежным и единственно возможным методом лечения, а общее число ежегодно выполня-

емых ампутаций по поводу критической ишемии конечности остается высоким в большинстве экономически развитых стран мира, достигая 20-25 случаев на каждые 100 тыс. населения в европейской популяции [1, 2].

Больные с необратимой ишемией нижних конечностей относятся к категории лиц с тяжелым общесоматическим статусом и явлениями мультифокального сосудистого поражения, наличием разнообразной сопутствующей патологии [3]. Как и любое другое оперативное вмешательство, ампутация конечности может осложняться декомпенсацией сопутствующей патологии, усугубляя течение периоперационного периода и увеличивая послеоперационную летальность, которая, по некоторым данным, достигает 26 % [1, 4]. Однако в современной литературе крайне мало сведений о структуре нехирургических послеоперацион-

#### 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.  
E-mail: root@reabil-nk.ru

ных осложнений и их влиянии на госпитальную летальность у пациентов с облитерирующими заболеваниями, перенесших ампутацию конечности.

**Цель работы** — изучить структуру нехирургических послеоперационных осложнений, определить ее влияние на госпитальную летальность при ампутации нижней 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, тромбангиита.

Из 656 пациентов мужчины составили 457, женщины — 199. Средний возраст больных — 63,8 года (95% ДИ 63,0-64,6).

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

В ходе работы была проанализирована структура нехирургических послеоперационных осложнений у пациентов с заболеваниями периферических артерий и ее взаимосвязь с госпитальной летальностью при ампутации конечности.

Для показателей, характеризующих качественные признаки, указывалось абсолютное число и относительная величина в процентах (%). Для проверки статистических гипотез о различиях абсолютных и относительных частот в двух независимых выборках использовался критерий  $\chi^2$  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 [5]. Вычисляли отношение шансов и параметры уравнения логистической регрессии, константу, регрессионный коэффициент  $\beta$ .

При построении модели прогноза госпитальной летальности на основе логистического регрессионного анализа зависимым признаком являлась летальность, независимыми (объясняющими) признаками — послеоперационные осложнения. В качестве негативных признаков рассматривали наличие послеоперационных осложнений, в том числе: инфаркт миокар-

да, отек легких, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), пневмония, обострение хронического бронхита, острая почечная недостаточность (ОПН), желудочно-кишечное кровотечение, нарушение психики. 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-6.0.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

На рисунке представлена структура нехирургических послеоперационных осложнений пациентов с ампутацией нижней конечности.

Нехирургические осложнения развились у 163 пациентов (24,8 %). Инфаркт миокарда (ИМ) диагностирован у 30 больных (4,6 %); отек легких — у 38 (5,8 %); ОНМК — у 13 (3,7 %); ТЭЛА — у 11 (1,7 %); пневмония — у 24 (3,7 %); обострение хронического бронхита — у 21 (3,2 %); ОПН — у 29 (4,4 %); желудочно-кишечное кровотечение — у 7 (1,1 %); нарушение психики — у 69 больных (10,5 %). При этом у 9,0 % пациентов развилось сочетание двух и более осложнений. Нарушение психики в послеоперационном периоде встречалось достоверно чаще, чем другие осложнения ( $p < 0,001$ ).

В таблице 1 приведены данные о госпитальной летальности при ампутации конечности у пациентов с теми или иными осложнениями. Установлено, что развившийся инфаркт миокарда в 6,3 раза увеличивал госпитальную летальность при ампутации конечности ( $p < 0,001$ ). У пациентов с развившимся в послеоперационном периоде отеком легких госпитальная летальность была в 10 раз выше, чем у пациентов без отека легких ( $p < 0,001$ ). Процент пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения, умерших в послеоперационном периоде, был почти в 5 раз выше, чем у больных без нарушения мозгового кровообращения ( $p < 0,001$ ). Госпитальная летальность пациентов с тромбоэмболией легочной артерии была в 8 раз выше, чем у больных без эмболии ( $p < 0,001$ ). У пациентов, у которых послеоперационный период осложнился пневмонией, госпитальная летальность была в 3 раза выше, чем у больных без пневмонии ( $p < 0,001$ ).

Наиболее значимая разница госпитальной летальности выявлена у пациентов с ОПН. У этих больных смертность в послеоперационном периоде составила 69 %, что в 12 раз выше, чем у пациентов с нормальной функцией почек ( $p < 0,001$ ). Установлено, что госпитальная летальность при ампутации конеч-

### Сведения об авторах:

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

ВАСИЛЬЧЕНКО Елена Михайловна, канд. мед. наук, и.о. генерального директора, ФГБУ ННПЦ МСЭ и РИ Минтруда России, г. Новокузнецк, Россия.



Рисунок  
Структура нехирургических послеоперационных осложнений при ампутации нижней конечности у пациентов с заболеваниями периферических артерий (%)

Figure  
Structure of non-surgical complications after operation in lower limb amputations in patients with peripheral artery disease (%)



ности у больных с обострением хронического бронхита, желудочно-кишечным кровотечением и нарушением психики не отличалась от летальности у больных, не имевших данных осложнений ( $p > 0,05$ ).

По данным однофакторного регрессионного анализа, госпитальная летальность ассоциировалась с развившимися в послеоперационном периоде инфарктом миокарда, отеком легких, острым нарушением мозгового кровообращения, тромбоэмболией легочных артерий, пневмонией, острой почечной недостаточностью (табл. 2). У пациентов с ОПН риск госпитальной летальности повышался в 39 раз; у больных с отеком легких — в 23 раза; тромбоэмболия легочной артерии увеличивала вероятность летального исхода в 21 раз; инфаркт миокарда — в 10 раз; ОНМК — в 7 раз, пневмония в послеоперационном периоде увеличивала риск смерти почти в 5 раз.

В ходе многофакторного логистического анализа выявляли независимые предикторы неблагоприятного исхода после выполненной ампутации конечности. В ходе процедуры с пошаговым включением

переменных такие факторы, как ОНМК и пневмония, 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: острая почечная недостаточность, тромбоэмболия легочной артерии, отек легких, инфаркт миокарда.

Результаты многофакторного логистического анализа отражены в таблице 3. Он показал, что значение  $\chi^2$  полученной модели составило 148,47 при 3-х степенях свободы ( $p = 0,0000$ ), а площадь под ROC-кривой — 0,86. Ведущим предиктором смерти после ампутации нижней конечности являлось развитие в послеоперационном периоде острой почечной недостаточности — риск неблагоприятного исхода увеличивался в 33 раза (с учетом других факторов математической модели). Другим важным фактором риска было развитие тромбоэмболии легочной артерии — риск неблагоприятного исхода увеличивался в 17 раз.

**Information about authors:**

MAKAROV Denis Nikolaevich, head of the anesthesiology and reanimation department, Scientific and Practical Centre for Medical and Social Evaluation and Rehabilitation, Novokuznetsk, Russia. E-mail: root@reabil-nk.ru

VASILCHENKO Elena Mikhaylovna, candidate of medical sciences, deputy director general, Scientific and Practical Centre for Medical and Social Evaluation and Rehabilitation, Novokuznetsk, Russia.

У пациентов с развившимся отеком легких риск смерти в стационаре после ампутации нижней конечности возрастал в 14 раз. Инфаркт миокарда, осложнивший течение послеоперационного периода, повышал риск госпитальной смерти в 6 раз.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Мультифокальное поражение сосудистого русла, имеющее место при атеросклерозе и сахарном диабете, объясняет характер нехирургических послеоперационных осложнений, затрагивающих практически все системы организма. В связи с этим, 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 нехирургические послеоперационные осложнения одинаково влияют на госпитальную летальность при ампутации конечности. В качестве факторов, ассоциированных с риском госпитальной летальности после ампутации нижней конечности, идентифицированы: острая почечная недостаточность, тромбоэмболия легочной артерии, отек легких и инфаркт миокарда.

В литературе имеются данные, что послеоперационный делирий увеличивает летальность после хирургического лечения [6]. Сведения, полученные в нашей работе, показывают, что послеоперационные нарушения психики, требующие медикаментозной коррекции, встречались чаще других осложнений, однако, как показал анализ, они не влияли на госпитальную летальность.

Ранее нами были получены сведения о том, что хроническая обструктивная болезнь легких является независимым фактором риска госпитальной летальности при ампутации нижней конечности у пациентов с облитерирующими заболеваниями артерий [3], однако у пациентов с обострением хронического бронхита в послеоперационном периоде не обнаружено статистически значимой разницы в госпитальной летальности ( $p > 0,05$ ).

Желудочно-кишечное кровотечение является достаточно серьезным осложнением любого оперативного лечения. По данным современной литературы, летальность при желудочно-кишечных кровотечениях составляет 5-14 %, а при рецидивах кровотечения достигает 80 % [7]. Однако в нашей работе не было обнаружено статистически значимой разницы в летальности у пациентов с развившимся желудочно-кишечным кровотечением в послеоперационном периоде и без данного осложнения ( $p > 0,05$ ).

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

**Таблица 1**  
Госпитальная летальность при ампутации конечности у пациентов с заболеваниями периферических артерий в зависимости от послеоперационных осложнений

**Table 1**  
In-hospital mortality after limb amputations in patients with peripheral artery disease according to postoperative complications

Показатель	Все больные	Умершие	Выжившие	p	
Все	656	56 (8,5 %)	600 (91,5 %)		
Инфаркт миокарда	Да	30	13 (43,3 %)	17 (56,7 %)	< 0,001
	Нет	626	43 (6,9 %)	583 (93,1 %)	
Отек легких	Да	38	22 (57,9 %)	16 (42,1 %)	< 0,001
	Нет	618	34 (5,5 %)	584 (94,5 %)	
ОНМК	Да	13	5 (38,5 %)	8 (61,5 %)	< 0,001
	Нет	643	51 (7,9 %)	592 (92,1 %)	
ТЭЛА	Да	11	7 (63,6 %)	4 (36,4 %)	< 0,001
	Нет	645	49 (7,6 %)	596 (92,4 %)	
Пневмония	Да	24	7 (29,2 %)	17 (70,8 %)	< 0,001
	Нет	632	49 (7,8 %)	583 (92,2 %)	
Обострение хронического бронхита	Да	21	4 (19 %)	17 (81 %)	0,08
	Нет	635	52 (8,2 %)	583 (91,8 %)	
ОПН	Да	29	20 (69 %)	9 (31 %)	< 0,001
	Нет	627	36 (5,7 %)	591 (94,3 %)	
ЖК кровотечение	Да	7	2 (28,6 %)	5 (71,4 %)	0,06
	Нет	649	54 (8,3 %)	595 (91,7 %)	
Нарушение психики	Да	69	10 (14,5 %)	59 (85,5 %)	0,06
	Нет	587	46 (7,8 %)	541 (92,2 %)	

**Таблица 2**  
Результаты однофакторного логистического анализа. Оценка предикторов госпитальной летальности при ампутации конечности у пациентов с заболеваниями периферических артерий

**Table 2**  
Results of univariate logistic analysis. Assessment of predictors of in-hospital mortality after limb amputations in patients with peripheral artery disease

Факторы	Коэффициент $\beta$	Статистика Вальда	p	Отношение шансов (95% ДИ)
Инфаркт миокарда	2,34	28,34	0,000	10,37 (4,73-22,75)
Отек легких	3,16	67,66	0,000	23,62 (11,37-49,05)
ОНМК	1,98	9,02	0,001	7,25 (2,29-22,99)
ТЭЛА	3,06	21,50	0,000	21,29 (6,02-75,23)
Пневмония	1,59	9,02	0,001	4,89 (1,94-12,38)
ОПН	3,67	76,15	0,000	39,4 (16,81-92,37)

фаркт миокарда, отек легких, острое нарушение мозгового кровообращения, тромбоэмболия легочной артерии, пневмония, острая почечная недостаточность. Однако по результатам многофакторного логистического анализа независимыми предикторами госпитальной летальности являются лишь острая почечная недостаточность, тромбоэмболия легочной артерии, отек легких и инфаркт миокарда. Все эти патологические состояния сами по себе являются заболеваниями с высокой летальностью. Так, по данным литературы, смертность при инфаркте миокарда достигает 18 % [8], при тромбоэмболии легочной артерии – 30 %

**Таблица 3**  
**Результаты многофакторного логистического анализа.**  
**Независимые предикторы летальности**  
**после ампутации конечности у пациентов**  
**с заболеваниями периферических артерий**  
**Table 3**  
**Results of univariate logistic analysis.**  
**Independent predictors of mortality**  
**after limb amputations in patients**  
**with peripheral artery disease**

Факторы	Коэффициент $\beta$	$p$	Отношение шансов (95% ДИ)
Инфаркт миокарда	1,84	0,001	6,32 (2,23-17,91)
Отек легких	2,66	0,000	14,31 (5,78-35,42)
ТЭЛА	2,87	0,000	17,63 (3,72-83,51)
ОПН	3,52	0,000	33,70 (12,65-89,75)
Константа	-3,52		

[9], при острой почечной недостаточности – 75 % [10], при отеке легких – 80 % [11]. И тот факт, что данные осложнения, развившиеся в послеоперационном периоде ампутации конечности, увеличивают госпитальную летальность, является вполне закономерным.

С учетом значимых факторов риска прогностическая значимость модели составила 0,86 (площадь под ROC-кривой). Полученный результат является достаточно хорошим соотношением количества пра-

вильно и неправильно классифицированных признаков. Вместе с тем, изучение значимости других показателей в аспекте прогноза летального исхода после ампутации конечности, несомненно, будет способствовать формированию более эффективной модели прогноза.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нехирургические послеоперационные осложнения после ампутации нижней конечности у пациентов с облитерирующими заболеваниями артерий развивались в 24,8 % случаев. Нарушения психики диагностировались чаще других осложнений, однако они не влияли на госпитальную летальность. Острая почечная недостаточность, тромбоэмболия легочной артерии, отек легких и инфаркт миокарда, развившиеся в послеоперационном периоде, являются независимыми предикторами госпитальной летальности при ампутации конечности у пациентов с ЗПА.

## Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

- Alla F, Zannad F, Filippatos G. Epidemiology of acute heart failure syndromes. *Heart Fail Rev.* 2007; 12(2): 91-95.
- Carson JL, Kelley MA, Daff A et al. The clinical course of pulmonary embolism. *N. Engl. J. Med.* 1992; 326(19): 1240-1245.
- Gonzalez M, Martinez G, Calderon J, Villarroel L, Yuri F, Rojas C et al. Impact of delirium on short-term mortality in elderly inpatients: a prospective cohort study. *Psychosomatics.* 2009; 50: 234-238.
- Hegarty J, Middleton RJ, Krebs M, Hussain H, Cheung C, Ledson T et al. Severe acute renal failure in adults: place of care, incidence and outcomes. *QJM.* 2005; 98(9): 661-666.
- Holdsworth R, McCollum P. Results and resource implications of treating end-stage limb ischemia. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 1997; 13(2): 164-173.
- Rommers G, Vos L, Groothoff J, Schuiling C, Eisma W. Epidemiology of lower limb amputees in the north of the Netherland: aetiology, discharge destination and prosthetic use. *Prosthet. Orthot. Int.* 1997; 21(2): 92-99.
- Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blomstrom-Lundqvist C, Borger MA et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Hear. J.* 2012; 33(20): 2569-2619.
- Zoloyev GK. Obliterating arterial disease. Surgical treatment and rehabilitation of patients with limb loss. М.: Medicine, 2004. 432 p. Russian (Золов Г.К. Облитерирующие заболевания артерий. Хирургическое лечение и реабилитация больных с утратой конечности. М.: Медицина, 2004. 432 с.)
- Makarov D.N. Impact of comorbidity on hospital mortality when performing limb amputations in patients with peripheral arterial disease. *Medicine in Kuzbass.* 2015; 14(3): 21-25. Russian (Макаров Д.Н. Влияние сопутствующей патологии на госпитальную летальность при ампутации конечности у пациентов с заболеваниями периферических артерий // Медицина в Кузбассе. 2015. Т. 14, № 3. С. 21-25.)
- Petrie A, Sabin K. Medical Statistics at a Glance (Excellent mark in exam). М.: GEOTAR-MED, 2003. 144 p. Russian (Петри А., Сэбин К. Наглядная статистика в медицине (Экзамен на отлично). М.: ГЭОТАР-мед. 2003. 144 с.)
- Styazhkina SN, Baysheva EP, Galieva GR, Babaeva SM. Prevalence of enterorrhagia in elderly patients of coloproctological department in 1 RCP for 2015. *Intern. Stud. Scient. Reporter.* 2016; 4-2: 224. Russian (Стяжкина С.Н., Байшева Е.П., Галиева Г.Р., Бабаева С.М. Распространенность кишечных кровотечений у пациентов пожилого возраста колопроктологического отделения 1 РКБ за 2015 год // Междунар. студ. науч. вестник. 2016. № 4-2. С. 224.)



Статья поступила в редакцию 26.04.2018 г.

Рудаева Е.В., Мозес В.Г., Захаров И.С., Додонов М.В.  
Кемеровский государственный медицинский университет,  
г. Кемерово, Россия

## ПРОГНОЗИРОВАНИЕ АКУШЕРСКИХ И ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ НА ОСНОВЕ ИССЛЕДОВАНИЯ РЕГУЛЯТОРНЫХ И АДАПТАЦИОННЫХ ПРОЦЕССОВ В СИСТЕМЕ МАТЬ-ПЛАЦЕНТА-ПЛОД У БЕРЕМЕННЫХ С ДЕФИЦИТОМ МАССЫ ТЕЛА

Прогностическое значение показателей регуляции кардиоритма матери и плода в исходе гестационного периода и родов при дефиците массы тела беременной.

**Цель исследования** – изучить прогностическое значение показателей регуляции кардиоритма матери и плода в исходе гестационного периода и родов при дефиците массы тела беременной.

**Материал и методы исследования.** Проведено обследование 50 беременных с дефицитом массы тела и их плодов (основная группа). Группу сравнения составили 50 беременных женщин с нормальной массой тела и их плоды. Нейровегетативная регуляция сердечного ритма матери и плода исследована методом спектрального и математического анализа вариабельности сердечного ритма.

**Результаты исследования.** Состояние регуляторных процессов в системе мать-плацента-плод, выявленных на основе исследования вариабельности сердечного ритма методом кардиоинтервалографии, имеет прогностическую ценность в исходе беременности и родов для матери и плода. Наиболее прогностически неблагоприятным является гипoadaptивное состояние, а также феномен «энергетической складки» и «функциональной ригидности» у матери. Гиперадаптивное состояние у матери прогностически более благоприятно, однако в сравнении с нормоадаптивным состоянием частота акушерских и перинатальных осложнений при нём также выше. Нарушение регуляторных процессов у плода также проявлялось высокой частой патологического течения постнатального периода у новорожденного, особенно при гипoadaptивном состоянии. Наиболее благоприятные исходы в раннем неонатальном периоде, при выписке домой, имела группа с нормоадаптивным состоянием плода во время беременности.

**Область применения результатов.** Вопросы коррекции акушерских осложнений во время беременности и родов, особенно тяжёлых форм, представляет одну из самых важных проблем акушерства. Одним из возможных направлений определения врачебной тактики являются подходы, основанные на изучении регуляторных и адаптационных процессов в единой системе мать-плацента-плод, их контроля в процессе лечения. Такие возможности представляет неинвазивный метод кардиоинтервалографии матери и плода, проведенный одномоментно.

**Выводы.** Состояние регуляторных и адаптационных процессов матери и плода у беременных с дефицитом массы тела характеризуется различными формами нарушений. Для исхода беременности и родов неблагоприятными являются гипер-, гипoadaptивное состояние, феномен «энергетической складки» и «функциональной ригидности» у матери, гипер- и гипoadaptивное состояние у плода. Нормоадаптивное состояние регуляторных процессов у матери и плода обеспечивают благоприятные исходы беременности и родов.

**Ключевые слова:** дефицит массы тела; беременность; вариабельность сердечного ритма.

Rudaeva E.V., Moses V.G., Zakharov I.S., Dodonov M.V.  
Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia

### PREDICTION OF OBSTETRIC AND PERINATAL COMPLICATIONS ON THE BASIS OF RESEARCH OF REGULATORY AND ADAPTATION PROCESSES IN THE MOTHER-PLACENT-FETUS SYSTEM IN PREGNANT WOMEN WITH BODY DEFICIENCY

Prognostic value of the indexes of the regulation of cardiothorrh of the mother and fetus in the outcome of the gestational period and childbirth with the deficiency of the body weight of the pregnant woman.

**Objective** – to study the prognostic value of the indexes of the regulation of cardiothorrh of the mother and fetus in the outcome of the gestational period and childbirth with a deficiency of the body weight of the pregnant woman.

**Material and methods.** A survey of 50 pregnant women with a deficit of body weight and their fetuses (the main group) was carried out. The comparison group consisted of 50 pregnant women with normal body weight and their fruits. Neurovegetative regulation of the heart rhythm of the mother and fetus was studied by the method of spectral and mathematical analysis of heart rate variability.

**Results.** The state of the regulatory processes in the mother-placenta-fetus system, revealed on the basis of CIG, has a prognostic value in the outcome of pregnancy and childbirth for the mother and fetus. The most prognostically unfavorable is the hypoadaptive state, as well as the phenomenon of «energy fold» and «functional rigidity» of the mother. The hyperadaptive state of the mother is more prognostically more favorable, however, in comparison with the norm-adaptive state, the frequency of obstetric and perinatal complications is also higher. Violation of the regulatory processes in the fetus was also manifested in the high frequency of the pathological course of the postnatal period in the newborn, especially in the hypoadaptive state. The most favorable outcomes in the early neonatal period, when discharged at home, had a group with a norm-adaptive state of the fetus during pregnancy.

**Field of application.** Problems of correction of obstetric complications during pregnancy and childbirth, especially of severe forms, represent one of the most important problems of obstetrics. One of the possible directions for the definition of medical tactics is the approaches based on the study of regulatory and adaptive processes in a single mother-placenta-fetus sys-

tem, and their control in the course of treatment. Such possibilities are a non-invasive method of cardiointervalography of mother and fetus, conducted simultaneously.

**Conclusions.** The state of regulative and adaptive processes of mother and fetus in pregnant women with deficiency of body mass is characterized by various forms of disorders. For the outcome of pregnancy and childbirth, the hyper- and hypo-adaptive state, the phenomenon of «energy fold» and «functional rigidity» in the mother, the fetus is hyper, hypoadaptive, is unfavorable. The norm-adaptive state of the regulatory processes in the mother and the fetus provides favorable outcomes of pregnancy and childbirth.

**Key words:** *underweight; pregnancy; cardiac rhythm variability.*

**Р**азработанные принципы и конкретные методы лечения при возникновении акушерских и перинатальных осложнений не учитывают состояния регуляторных и адаптационных систем матери и плода, взаимоотношений между ними. Это имеет принципиальное значение, так как организм беременной женщины представляет единую биологическую систему, в которой организм матери, плацента и плод являются подсистемами, взаимосвязанными и взаимозависимыми. Как любые биологические системы, они находятся в состоянии устойчивого неравновесия и постоянно обмениваются между собой информацией, перенастраиваются, подчиняясь основной репродуктивной задаче во время беременности – вынашиванию и рождению плода [1, 2].

Проявления дизадаптации в регуляторных системах матери и плода способствуют возникновению акушерских или перинатальных осложнений, усугубляя их тяжесть [3-6].

Выявленные особенности регуляторных и адаптационных процессов в системе мать-плацента-плод у беременных с дефицитом массы тела позволили поставить задачу не только ранней диагностики, но и определения прогностической ценности различных их вариантов в исходе беременности и родов, возможности их коррекции в снижении акушерских и перинатальных осложнений.

**Цель исследования** – изучить прогностическое значение показателей регуляции кардиоритма матери и плода в исходе гестационного периода и родов при дефиците массы тела беременной.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В представленное исследование были включены 50 беременных с дефицитом массы тела – основная группа исследования. Группу сравнения составили 50 беременных женщин с нормальной массой тела.

**Критериями включения** в основную группу явились: исходный дефицит массы тела у женщины (ИМТ < 18,5 кг/м<sup>2</sup>), срок гестации 28-41 неделя. **Критерии исключения:** нормальная масса тела женщины (ИМТ 18,5-24,9 кг/м<sup>2</sup>), хронические заболевания внутренних органов в стадии декомпенсации, наличие пе-

ринатально значимых инфекций, тяжелые акушерские осложнения.

**Критериями включения** в группу сравнения явились: соматически здоровые беременные женщины с нормальной массой тела (ИМТ 18,5-24,9 кг/м<sup>2</sup>), срок гестации 28-41 неделя, течение беременности без клинических осложнений. **Критерии исключения:** хронические заболевания внутренних органов в стадии декомпенсации, наличие перинатально значимых инфекций, тяжелые акушерские осложнения.

Нейровегетативная регуляция сердечного ритма матери и плода исследована методом спектрального и математического анализа variability сердечного ритма [9]. Оценивалось значение спектральной плотности мощности волн (СПМ) очень медленных (VLF), медленных (LF) и быстрых (HF) колебаний гемодинамики в исходном состоянии, при функциональных нагрузках, в периоды восстановления, резервы адаптации, соотношение между центральными и автономными контурами регуляции. При оценке показателей кардиоинтервалографии использована классификация А.Н. Флейшмана [10].

Для оценки вегетативной регуляции производился расчет математических показателей: моды (Мо) в секундах, амплитуды моды (АМо) в процентах, диапазона вариации сердечного ритма (ДВ) в секундах, индекса напряжения (ИН) в условных единицах.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЯ

Были выделены следующие варианты состояния адаптации в системе мать-плацента-плод у беременных с дефицитом массы тела:

- у матери – нормаадаптивное, гиперадаптивное, гиподаптивное, феномен «энергетической складки», феномен «функциональной ригидности»;
- у плода – нормаадаптивное, гиперадаптивное, гиподаптивное.

К акушерским осложнениям отнесены – угроза самопроизвольного выкидыша, преждевременные роды, аномалии родовой деятельности (слабость родовой деятельности, дискоординированная родковая деятельность, быстрые роды), кесарево сечение; к перинатальным осложнениям – асфиксия новорожденного, задержка развития плода, поражение центральной нервной системы гипоксическо-ишемического генеза.

Структура регуляторных характеристик у беременных с дефицитом массы тела была представлена: нормаадаптивное состояние – 7 (14 %), гиперадаптивное – 25 (50 %), гиподаптивное – 13 (26 %), феномен «энергетической складки» – 3 (6 %), фе-

### Корреспонденцию адресовать:

РУДАЕВА Елена Владимировна,  
650056, Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а,  
ФГБОУ ВО КеМГМУ Минздрава России.  
Тел: +7-906-930-99-79.  
E-mail: rudaevae@mail.ru

номен «функциональной ригидности» — 2 (4 %). У беременных с нормальной массой тела: нормаадаптивное — 42 (84 %), гипердаптивное — 5 (10 %), гиподаптивное — 3 (6 %),  $p < 0,001$ .

Частота угрозы прерывания беременности при дефиците массы тела матери встречалась у 38 женщин (76 %), у беременных с нормальной массой тела — у 7 (14 %). Ее частота при различных формах регуляторных состояний у беременных с дефицитом массы тела представлена на рисунке 1.

Для угрозы прерывания беременности самыми неблагоприятными формами регуляторных нарушений у беременных с дефицитом массы тела были гипердаптивное состояние и феномен «энергетической складки». При этих формах угроза прерывания беременности имела место практически во всех случаях. У беременных с нормальной массой тела наиболее часто угроза прерывания беременности встречалась при гипердаптивном (80 %,  $p = 0,023$ ) и гиподаптивном (33,3 %,  $p = 0,521$ ) состояниях.

Преждевременные роды у беременных с дефицитом массы тела произошли в 16 %, у беременных с нормальной массой тела — в 2 % ( $p < 0,001$ ). Их частота при различных формах регуляторных нарушений у беременных с дефицитом массы тела представлена на рисунке 2.

Наибольшая частота преждевременных родов у беременных с дефицитом массы тела имела место при феномене «энергетической складки» и гиподаптивном состоянии (33,3 % и 30,8 %, соответственно), у

беременных с нормальной массой тела — при гиподаптивном состоянии (33,3 %,  $p = 0,931$ ).

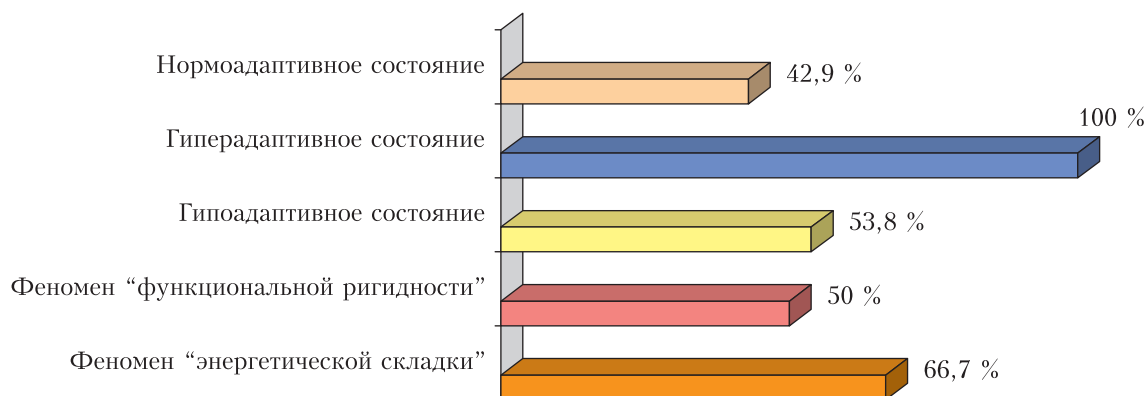
Частота аномалий родовой деятельности у беременных с дефицитом массы тела составила 19 (38 %), у беременных с нормальной массой тела — 5 (10 %),  $p < 0,001$ . Их частота при различных формах регуляторных состояний у беременных с дефицитом массы тела представлена на рисунке 3.

Самая высокая частота аномалий родовой деятельности у беременных с дефицитом массы тела имела место при гипердаптивном состоянии и феномене «функциональной ригидности» (48 % и 50 %, соответственно). В структуре аномалий родовой деятельности преобладали слабость и дискоординация родовой деятельности. У беременных с нормальной массой тела аномалии родовой деятельности наиболее часто имели место при гипердаптивном (60 %,  $p = 0,624$ ) и гиподаптивном (66,7 %,  $p = 0,247$ ) состояниях.

Операцией кесарева сечения при дефиците массы тела матери родоразрешены 10 женщин (20 %), при нормальной массе тела матери — 2 (4 %,  $p < 0,001$ ). Частота оперативных родов при различных формах регуляторных состояний у беременных с дефицитом массы тела представлена на рисунке 4.

Кесарево сечение у беременных с дефицитом массы тела наиболее часто встречалось при гиподаптивном состоянии, феноменах «функциональной ригидности» и «энергетической складки». Обращало на себя внимание, что в структуре показаний к оперативному

**Рисунок 1**  
Частота угрозы прерывания беременности при различных формах регуляторных состояний у беременных с дефицитом массы тела  
**Figure 1**  
The frequency of the threat of abortion with various forms of regulatory conditions in pregnant women with a body weight deficit



#### Сведения об авторах:

РУДАЕВА Елена Владимировна, канд. мед. наук, доцент, кафедра акушерства и гинекологии № 1, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: rudaeva@mail.ru

МОЗЕС Вадим Гельевич, доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии № 1, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: vadimmoses@mail.ru

ЗАХАРОВ Игорь Сергеевич, доктор мед. наук, профессор, кафедра акушерства и гинекологии № 1, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: isza@mail.ru

ДОДОНОВ Максим Владимирович, канд. биол. наук, доцент, кафедра патологической анатомии и гистологии, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: max\_dodonov@mail.ru

Рисунок 2  
Частота преждевременных родов при различных формах регуляторных нарушений у беременных с дефицитом массы тела

Figure 2  
The frequency of preterm birth with different forms of regulatory disorders in pregnant women with a deficiency of body weight

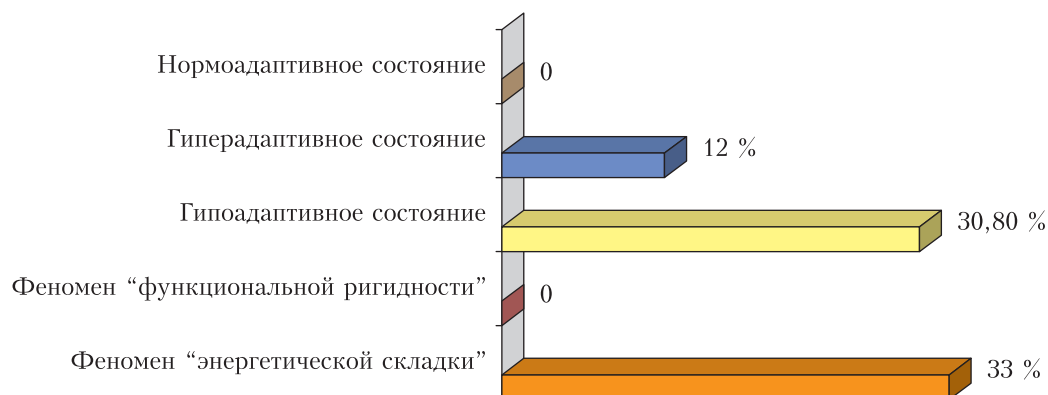
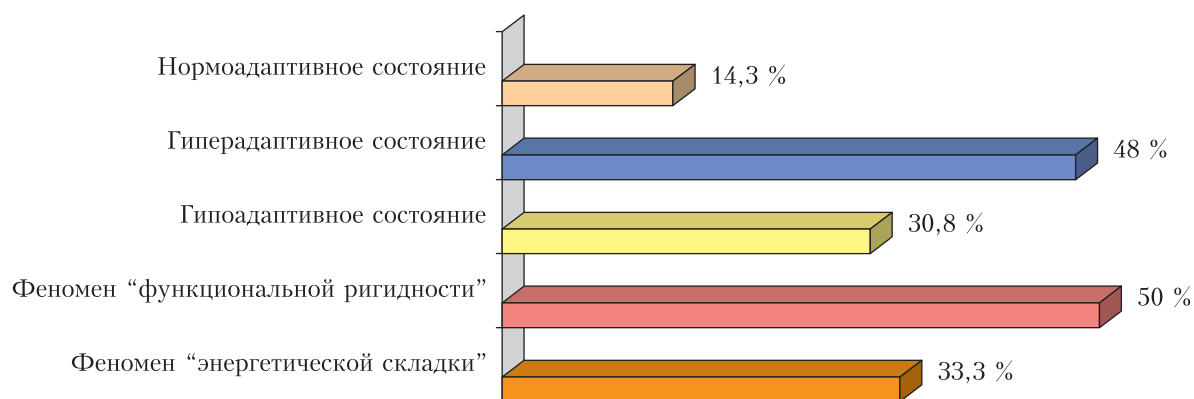


Рисунок 3  
Частота аномалий родовой деятельности при различных формах регуляторных состояний у беременных с дефицитом массы тела

Figure 3  
The frequency of abnormalities of labor during various forms of regulatory conditions in pregnant women with a deficit of body weight



родоразрешению преобладала острая гипоксия плода. У беременных с нормальной массой тела оперативное родоразрешение было выполнено при нормоадаптивном (2,4 %) и гипоадаптивном (33,3 %,  $p = 0,712$ ) состояниях.

Частота асфиксии новорожденного при дефиците массы тела матери в зависимости от состояния регуляторных процессов у матери (рис. 5) составила 6 (12 %), в группе сравнения — 1 (2 %,  $p < 0,001$ ).

Высокая частота асфиксии новорожденного отмечена при гипоадаптивном состоянии, феноменах «энергетической складки» и «функциональной ригидности» у матери (15,4 %, 33,3 % и 50 %, соответственно). Это свидетельствует о том, что любое нарушение регуляторных процессов у матери влияет на состояние новорожденного. У беременных с нормальной массой тела асфиксия новорожденного имела место при гипоадаптивном состоянии (33,3 %,  $p = 0,473$ ).

**Information about authors:**

RUDAeva Elena Vladimirovna, candidate of medical sciences, docent, obstetrics and gynecology department N 1, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: rudaevae@mail.ru

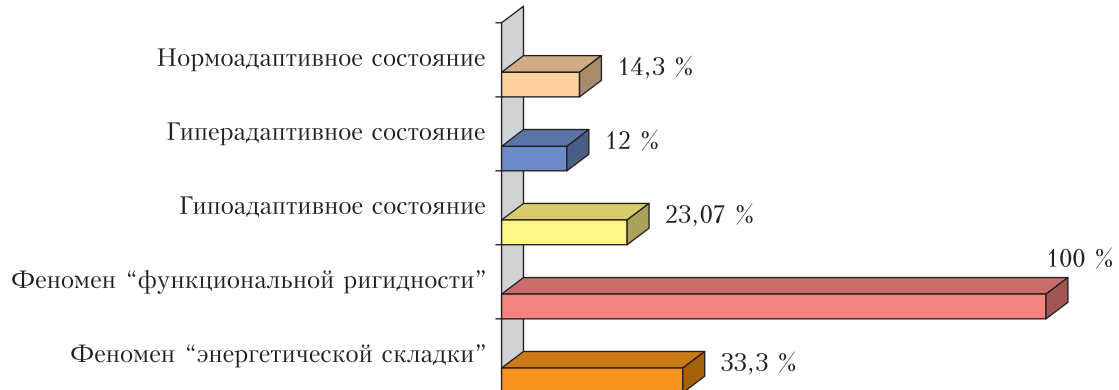
MOSES Vadim Gelievich, doctor of medical sciences, professor, head of the chair of obstetrics and gynecology N 1, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: vadimmoses@mail.ru

ZAKHAROV Igor Sergeevich, doctor of medical sciences, professor, obstetrics and gynecology department N 1, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: isza@mail.ru

DODONOV Maxim Vladimirovich, candidate of biology sciences, docent, department of pathological anatomy and histology, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: max\_dodonov@mail.ru

Рисунок 4  
Частота кесарева сечения при различных формах регуляторных состояний у беременных с дефицитом массы тела

Figure 4  
The frequency of cesarean section in various forms of regulatory conditions in pregnant women with a body weight deficit



При дефиците массы тела матери у новорожденных имело место частое поражение центральной нервной системы гипоксическо-ишемического генеза — 42 %, в группе сравнения — 38 % ( $p = 0,683$ ).

Поражение ЦНС новорожденного гипоксическо-ишемического генеза в раннем неонатальном периоде отмечено при всех формах нарушения адаптации организма матери у беременных основной группы и группы сравнения. Обращает на себя внимание, что у беременных с дефицитом массы тела при гипоадаптивном состоянии, феноменах «функциональной ригидности» и «энергетической складки» поражение ЦНС гипоксическо-ишемического генеза имело место практически у всех новорожденных. У беременных с нормальной массой тела в 100 % случаев поражение ЦНС встречалось при гипер- и гипоадаптивном состоянии ( $p = 0,001$  и  $p = 0,267$ , соответственно).

Частота синдрома задержки развития плода составила 15 (30 %), в группе сравнения данная патология не встречалась.

Высокая частота задержки развития плода отмечена при гипоадаптивном состоянии матери (61,5 %), а также при феноменах «функциональной ригидности» и «энергетической складки» (100 % и 66,7 %, соответственно).

Основная часть практически здоровых новорожденных составила группу от матерей с нормоадаптивным состоянием (71,4 %), а также при гипердаптозе (16 %), что свидетельствовало о резерве компенсаторных механизмов обеспечить потребности развивающегося плода. Не было практически здоровых детей при гипоадаптивном состоянии, феноменах «энергетической складки» и «функциональной ригидности». У беременных с нормальной массой тела практически здоровые новорожденные составили группу с нормоадаптивным состоянием (47,6 %,  $p = 0,243$ ).

Особенности регуляторных процессов у плода при дефиците массы тела матери также непосредственно повлияли на здоровье новорожденного. У плода состояние процессов регуляции и адаптации было пред-

ставлено: нормоадаптивное состояние — 5 (10 %) гипердаптивное — 30 (60 %) и гипоадаптивное — 15 (30 %); в группе сравнения — 45 (90 %), 4 (8 %) и 1 (2 %), соответственно ( $p < 0,001$ ). Частота асфиксии новорожденного при дефиците массы тела матери в зависимости от особенностей адаптации плода представлена на рисунке 5.

Высокая частота асфиксии новорожденного отмечена при гипоадаптивном состоянии плода у беременных с дефицитом массы тела (27 %) и нормальной массой тела (100 %,  $p = 0,125$ ).

Высокая частота поражения ЦНС гипоксическо-ишемического генеза новорожденного отмечена при гипоадаптивном и гипердаптивном состоянии плода у беременных с дефицитом массы тела (86,7 % и 23,3 %, соответственно) и во всех случаях при гипер- и гипоадаптивном состоянии у беременных с нормальной массой тела ( $p = 0,002$  и  $p = 0,696$ , соответственно).

Практически здоровые новорожденные составили группу с нормоадаптивным состоянием во внутриутробном периоде, что свидетельствовало о наличии собственных адаптационных резервов плода и достаточной антистрессовой устойчивости.

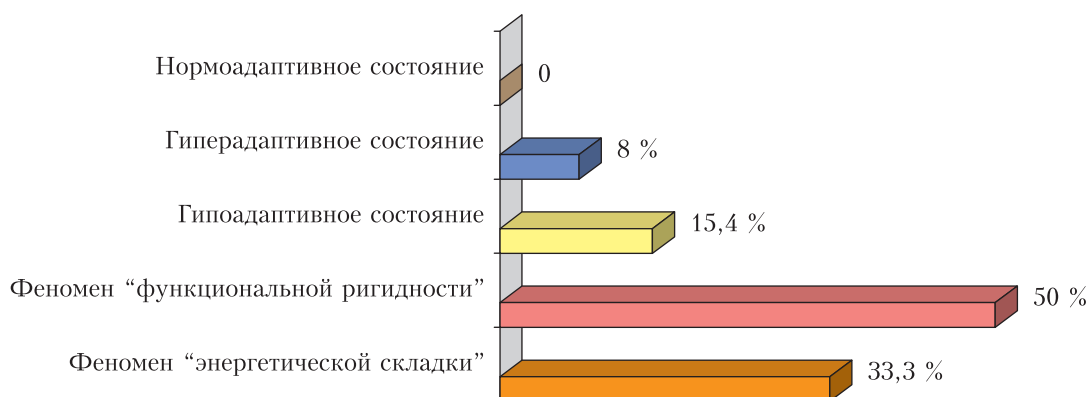
Таким образом, состояние регуляторных процессов в системе мать-плацента-плод, выявленных на основе исследования вариабельности сердечного ритма, имеет прогностическую ценность в исходе беременности и родов для матери и плода. Наиболее прогностически неблагоприятным является гипоадаптивное состояние, а также феномены «энергетической складки» и «функциональной ригидности» у матери. Гиперадаптивное состояние у матери прогностически более благоприятно, однако в сравнении с нормоадаптивным состоянием частота акушерских и перинатальных осложнений при нём также выше.

Нарушение регуляторных процессов у плода также проявлялось высокой частотой патологического течения постнатального периода у новорожденного, особенно при гипоадаптивном состоянии. Наиболее бла-



Рисунок 5  
Частота асфиксии новорожденного при различных формах регуляторных состояний у беременных с дефицитом массы тела

Figure 5  
Frequency of newborn asphyxia in various forms of regulatory conditions in pregnant women with a body weight deficit



гоприятные исходы в раннем неонатальном периоде при выписке домой имела группа с нормоадаптивным состоянием плода во время беременности.

## ВЫВОДЫ

Вопросы коррекции акушерских осложнений во время беременности и родов, особенно тяжёлых форм, представляет одну из самых важных проблем акушерства. Одним из возможных направлений определения врачебной тактики являются подходы, основанные на изучении регуляторных и адаптационных процессов в единой системе мать-плацента-плод, их контроля в процессе лечения. Такие возможности представляет неинвазивный метод исследования variability сердечного ритма — кардиоинтервалография матери и плода, проведенная одновременно.

Состояние регуляторных и адаптационных процессов матери и плода у беременных с дефицитом массы тела характеризуется различными формами нарушений. Для исхода беременности и родов неблагоприятным являются гипер- и гипоадаптивное состояния, феномены «энергетической складки» и «функциональной ригидности» у матери, у плода — гипер- и гипоадаптивное состояния. Нормоадаптивное состояние регуляторных процессов у матери и плода обеспечивают благоприятные исходы беременности и родов.

Коррекция возникших регуляторных нарушений невозможна без нормализации массы тела. Однако восстановление массы тела во время беременности возможно не всегда. Следовательно, беременность должна наступать на фоне оптимальной массы тела, что обеспечит нормальное состояние метаболических, регуляторных и адаптационных процессов в системе мать-плацента-плод. Это, в свою очередь, обеспечивает благоприятный исход родов для матери и плода и соответствует выполнению основной репродуктивной задачи — рождению здорового ребёнка.

Коррекция возникших регуляторных нарушений невозможна без нормализации массы тела. Однако восстановление массы тела во время беременности возможно не всегда. Следовательно, беременность должна наступать на фоне оптимальной массы тела, что обеспечит нормальное состояние метаболических, регуляторных и адаптационных процессов в системе мать-плацента-плод. Это, в свою очередь, обеспечивает благоприятный исход родов для матери и плода и соответствует выполнению основной репродуктивной задачи — рождению здорового ребёнка.

## Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Ushakova GA. Biophysical mechanisms of gravidar homeostasis. *Mother and Child in Kuzbass*. 2014; (4): 7-11. Russian (Ушакова Г.А. Биофизические механизмы гравидарного гомеостаза //Мать и Дитя в Кузбассе. 2014. № 4. С. 7-11.)
2. Ushakova GA, Petrich LN. Gravidary homeosis with physiological pregnancy. *Mother and Child in Kuzbass*. 2012; (1): 63-69. Russian (Ушакова Г.А., Петрич Л.Н. Гравидарный гомеокинез при физиологической беременности //Мать и Дитя в Кузбассе. 2012. № 1. С. 63-69.)
3. Baevsky RM, Ivanov GG. Heart rate variability: theoretical aspects and possibilities of clinical application. *Ultrasound and functional diagnostics*. 2001; (3): 106-127. Russian (Баевский Р.М., Иванов Г.Г. Вариабельность сердечного ритма: теоретические аспекты и возможности клинического применения //Ультразвук и функциональная диагностика. 2001. № 3. С. 106-127.)
4. Rudaeva EV. Regulatory adaptive processes in the mother-placenta-fetus system in pregnant women with a body weight deficit: Abstracts of candidate of medical science. Tomsk, 2007. 22 p. Russian (Рудаева Е.В. Регуляторные адаптационные процессы в системе мать-плацента-плод у беременных с дефицитом массы тела: автореф. дис. ...канд. мед. наук. Томск, 2007. 22 с.)
5. Zakharov IS. Prognozirovanie i korrektsiia adaptatsionnykh narushenii v gruppe riska pozdnego gestoza na osnove kardiointervalografii. Abstracts of candidate of medical science. Barnaul, 2003. 21 p. Russian (Захаров И.С. Прогнозирование и коррекция адаптационных нарушений в группе риска позднего гестоза на основе кардиоинтервалографии: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Барнаул, 2003. 21 с.)

6. Ushakova GA, Grebneva IS, Zakharov IS, Karas IYu, Karsaeva VV, Kubasova LA et al. Regulatory and adaptive processes in the mother-placenta-fetus system in case of physiological and complicated pregnancy. Kemerovo, 2015. 283 p. Russian (Ушакова Г.А., Гребнева И.С., Захаров И.С., Карась И.Ю., Карсаева В.В., Кубасова Л.А. и др. Регуляторные и адаптационные процессы в системе мать-плацента-плод при физиологической и осложненной беременности. Кемерово, 2015. 283 с.)
7. Heart rate variability: Standards of measurement, physiological interpretation and clinical use //Prepared by the working group of the European Society of Cardiology and the North American Society of Stimulation and Electrophysiology. St. Petersburg, 2000. 63 p. Russian (Вариабельность сердечного ритма: Стандарты измерения, физиологической интерпретации и клинического использования //Подготовлены рабочей группой Европейского Кардиологического Общества и Северо-Американского общества стимуляции и электрофизиологии. СПб., 2000. 63 с.)
8. Mikhailov VM. The variability of the rhythm of the heart. Experience of practical application of the method. Ivanovo, 2000. 182 p. Russian (Михайлов В.М. Вариабельность ритма сердца. Опыт практического применения метода. Иваново, 2000. 182 с.)
9. Rec YuV, Ushakova GA. Method for predicting pregnancy, patent number 2005117668 of the Federal Institute of Industrial Property. Moscow, 2007. Russian (Рец Ю.В., Ушакова Г.А. Способ прогнозирования беременности, патент № 2005117668 Федерального института промышленной собственности, М., 2007.)
10. Fleishman AN. Slow fluctuations in hemodynamics. Theory, practical application in clinical medicine and prevention. Novosibirsk, 1999. 224 p. Russian (Флейшман А.Н. Медленные колебания гемодинамики. Теория, практическое применение в клинической медицине и профилактике. Новосибирск, 1999. 224 с.)



Статья поступила в редакцию 14.09.2018 г.

Попова А.С., Онищенко А.Л., Филимонов С.Н., Зорина Р.М., Власенко А.Е.

НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России,

Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний,  
г. Новокузнецк, Россия

## ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ ПОСЛЕ ФАКОЭМУЛЬСИФИКАЦИИ КАТАРАКТЫ

В настоящее время факоэмульсификация является «золотым» стандартом хирургии катаракты. В ряде случаев могут развиваться послеоперационные осложнения в виде воспалительной реакции различной степени выраженности.

**Цель работы** – разработка способа прогнозирования воспалительной реакции после факоэмульсификации катаракты (ФЭК) путем анализа клинико-иммунологического статуса больных.

**Материал и методы исследования.** В исследование включены 318 больных (318 глаз) с возрастной катарактой, которым была выполнена ФЭК. У части пациентов (49 больных, 49 глаз) с возрастной катарактой за 3 дня до операции и после операции выполняли забор слезной жидкости. В слезе определяли содержание альфа2-макроглобулина (альфа2-МГ), иммуноглобулина G (IgG), альбумина и лактоферрина.

**Результаты.** Все операции ФЭК прошли по плану. У большинства оперированных пациентов послеоперационный период протекал гладко, без воспалительной реакции. Только у 19 больных (5,9 %) в раннем послеоперационном периоде выявлена экссудативная реакция в полости глаза. В 1-е сутки после операции в слезной жидкости больных резко, почти в 2 раза, возрастает концентрация альбумина и увеличивается содержание альфа2-макроглобулина.

**Заключение.** Разработан способ прогнозирования развития послеоперационного внутриглазного воспаления:

- 1) Определяем концентрацию альфа2-МГ в слезной жидкости глаз больных катарактой до операции. Если она ниже 1,03 мг/л, то вероятность воспаления низкая (т.к. сумма остальных факторов риска – пол, возраст больных, степень зрелости катаракты и др. – не превышает 20 баллов), соответственно, выполняем операцию ФЭК в плановом порядке.
- 2) Если сумма баллов выше 20, то вероятность воспаления высокая. При высокой степени риска развития воспаления до операции проводим интенсивную местную и системную противовоспалительную терапию.

**Ключевые слова:** факоэмульсификация катаракты; прогнозирование послеоперационного воспаления.

Popova A.S., Onishchenko A.L., Filimonov S.N., Zorina R.M., Vlasenko A.E.

Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians,

Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, Russia

### PREDICTING INFLAMMATORY REACTION AFTER CATARACT PHACOEMULSIFICATION

Currently, phacoemulsification is the «gold» standard of cataract surgery. In a number of cases, post-surgical complications can develop in the form of an inflammatory reaction of varying degrees of severity.

**The purpose of the study** was to develop a method for predicting the inflammatory reaction after phacoemulsification of cataract (PEC) by analyzing the clinical and immunological status of the patients.

**Material and methods of investigation.** The study included 318 patients (318 eyes) with age-related cataracts who underwent PEC. In a number of the patients (49 patients, 49 eyes) with age-related cataract 3 days before the surgery day and after the operation we performed a tear fluid intake. In the obtained samples of tears, the content of alpha2-macroglobulin (alpha2-MG), immunoglobulin G (IgG), albumin and lactoferrin was determined.

**Results.** All PEC operations were conducted according to the plan. In most operated patients, the post-surgical period proceeded smoothly, without an inflammatory response. Only in 19 patients (5.9 %) during the early post-surgical period we diagnosed an exudative reaction in the cavity of the eye. On the 1st day after the operation, the concentration of albumin in the tear fluid of the patients was sharply increased almost 2-fold, as well as the content of alpha2-macroglobulin.

**Conclusion.** A method for predicting the development of post-surgical intraocular inflammation has been elaborated:

- 1) We determine the concentration of alpha2-MG in the tear fluid of the eyes of the patients with cataract before surgery. If it is below 1.03 mg/l, then the probability of inflammation is low (because the sum of the remaining risk factors namely sex, age of the patients, the degree of cataract maturity, etc. does not exceed 20 scores), we perform the PEC operation in a planned manner.
- 2) If the sum of scores is higher than 20, the probability of inflammation is high. With a high risk of developing inflammation before surgery we perform intensive local and systemic anti-inflammatory therapy.

**Key words:** cataract phacoemulsification; predicting post-surgical inflammation.

Катаракта является наиболее распространенной причиной слабости зрения и слепоты в мире, особенно в пожилом и старческом возрасте. Это заболевание поражает каждого шестого человека старше 40 лет и подавляющую часть населения в возрасте 80 лет и старше [1]. В настоящее время факоэмульсификация является «золотым» стандартом хирургии катаракты. В ряде случаев могут развиваться послеоперационные осложнения в виде воспалительной реакции различной степени выраженности. Степень воспалительной реакции в послеоперацион-

ном периоде оценивают по шкале Федорова-Егоровой: 1 степень – единичная точечная взвесь клеток во влаге передней камеры, единичные складки десцеметовой оболочки; 2 степень – послеоперационный ирит с отеком роговицы и десцеметитом по ходу операционной раны, точечная взвесь во влаге передней камеры, помутнение стекловидного тела; 3 степень – послеоперационный иридоциклит с тотальным отеком роговицы и десцеметитом, рыхлый экссудат на поверхности интраокулярной линзы (ИОЛ); 4 степень – послеоперационный эндофтальмит [2].

Рассматривают две главные составляющие в развитии послеоперационного воспаления. Во-первых, нарушение гематофтальмического барьера, которое происходит вследствие хирургической травмы и реакции тканей на ИОЛ. Во-вторых, реакция иммунной системы на антигены глаза на фоне различных иммунодефицитных состояний [3]. Таким образом, актуальным является поиск критериев, позволяющих прогнозировать воспалительную реакцию глаза после фактоэмульсификации катаракты для повышения эффективности профилактических мероприятий, выполнения операции в «спокойный» период для снижения риска воспалительных осложнений в послеоперационном периоде.

В литературе обсуждается способ прогнозирования фибринозного иридоциклита в раннем послеоперационном периоде при артифакции путем исследования моноцитов в периферической крови. Для этого до операции оценивают уровень моноцитов в периферической крови. О высоком риске развития активной фибринозной реакции после операции свидетельствует повышение абсолютного количества моноцитов более 400 [4]. Недостатком метода является неспецифическое повышение абсолютного количества моноцитов в периферической крови.

Кроме того, известен способ прогнозирования экссудативной реакции на основании изменения уровня диеновых конъюгатов ненасыщенных жирных кислот во влаге передней камеры, взятой у пациентов интраоперационно [5]. Недостатком данного метода является травматичность и неспецифическое повышение диеновых конъюгатов ненасыщенных жирных кислот, которое наблюдается при любом повреждении.

**Цель работы** — разработка способа прогнозирования воспалительной реакции после фактоэмульсификации катаракты (ФЭК) путем анализа клинико-иммунологического статуса больных и анализа белкового состава слезной жидкости в предоперационном и послеоперационном периодах.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включены 318 больных (318 глаз) с возрастной катарактой, которым была выполнена ФЭК. Среди них — 121 мужчина и 197 женщин в возрасте от 47 до 94 лет. Средний возраст больных составил  $71,0 \pm 0,58$  лет. Операция впервые выполнялась у 237 пациентов, на парном глазу у 81 пациента. В стадии зрелой катаракты прооперированы 43 человека, в стадии незрелой катаракты оперированы 275 больных. Коровая катаракта выявлена в 181 случае, преимущественно ядерная катаракта была у 137 больных. У части пациентов имелась сопутствующая офтальмопатология: глаукома (49 пациен-

тов), возрастная макулярная дистрофия (13 человек), миопия (31 больной), другая патология (10 больных). Из сопутствующей соматической патологии гипертонической болезнью страдали 215 пациентов, сахарным диабетом — 40 человек, ИБС — 40 пациентов, ревматоидным артритом — 2 больных, анемией — 2 пациента, ХОБЛ — 2 пациента, бронхиальной астмой — 4 больных, онкопатология — у одного пациента.

Перед операцией проводилось офтальмологическое обследование: визометрия, авторефрактометрия, периметрия, тонометрия, биомикроскопия с определением плотности ядра хрусталика по Буратто, офтальмоскопия, ультразвуковая биометрия и В-сканирование, расчет ИОЛ с помощью «ИОЛ-Мастер».

Операция ФЭК проводилась на аппарате Infinity (Alcon) по стандартным методикам. Применялась технология Ozil с использованием торсионной ультразвуковой рукоятки Ozil, фактоилг Mini-Flared. После ФЭК всем пациентам имплантирована гибкая ИОЛ (Acryfold, IQ) в капсульный мешок. Основной разрез, сформированный одноразовым ножом 2,4 мм, располагался на 12 часах, имел самогерметизирующийся трехступенчатый профиль. Ножом 1,2 мм на 3 и 9 часах выполняли два парацентеза. Все операции выполнялись одним хирургом высшей категории с 30-летним опытом офтальмохирургии. Операции выполнялись под местной анестезией после премедикации 50 % раствором анальгина 2,0 мл и 1 % раствором димедрола 1,0 мл. Операции проводились под наблюдением анестезиолога и мониторингом АД и ЧСС.

У части пациентов (49 больных, 49 глаз) с возрастной катарактой после первичного клинико-лабораторного, офтальмологического обследования проводят дополнительное обследование за 3 дня до операции, включающее получение образцов слезной жидкости из нижнего конъюнктивального свода с помощью стандартной полоски фильтровальной бумаги фирмы «Фармация». Кроме того, забор слезной жидкости осуществляли в 1-е и 7-е сутки после операции. В полученном образце слезы методом твердофазного иммуноферментного анализа определяют содержание альфа2-макроглобулина ( $\alpha 2$ -МГ), IgG, альбумина и лактоферрина. Слезную жидкость изучали у пациентов с катарактой, не страдающих сахарным диабетом, хроническими воспалительными и аутоиммунными заболеваниями, постоянно не применяющих глазные капли.

Дизайн исследования утвержден на заседании локального этического комитета ГБОУ ДПО Новокузнецкий ГИУВ МЗ РФ (протокол № 76 от 16.11.2016), который руководствуется Хельсинской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека с поправками 2008 г. Все больные, участвовавшие в исследовании, дали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

**Статистические методы исследования.** Сформирована база данных в лицензионном пакете IBM SPSS Statistics 22. Использовали статистические критерии  $\chi^2$ , Мана-Уитни, Вилкоксона, Крускал-Уоллиса. Раз-

### Корреспонденцию адресовать:

ОНИЩЕНКО Александр Леонидович,  
654005, г. Новокузнецк, пр. Строителей, д. 5,  
НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.  
Тел.: 8 (3843) 45-48-71.  
E-mail: onishchenkoal@mail.ru

личия статистически значимы при уровне значимости различия  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Все операции ФЭК прошли по плану. Получили повышение остроты зрения с исходных  $0,1 \pm 0,007$  до  $0,57 \pm 0,02$  после операции ( $p < 0,005$ ). У большинства оперированных пациентов послеоперационный период протекал гладко, без воспалительной реакции. Только у 19 больных (5,9 %) в раннем послеоперационном периоде выявлена легкая экссудативная реакция в виде нитей фибрина в передней камере, на поверхности ИОЛ, легкого отека радужки.

В таблице 1 представлена динамика концентраций белков слезной жидкости у пациентов, оперированных по поводу катаракты. Как следует из данных таблицы 1, в 1-е сутки после операции в слезной жидкости больных резко, почти в 2 раза, возростала концентрация альбумина и увеличивалось содержание альфа2-макроглобулина. Альбумин является низкомолекулярным белком, «свидетелем» высокой проницаемости гематоофтальмического барьера. Повышение концентрации альфа2-макроглобулина в раннем послеоперационном периоде, вероятно, связано с его ролью регулятора ряда компонентов иммунитета в ответ на операционную травму [6, 7]. Известно, что  $\alpha 2$ -МГ является высокомолекулярным полифункциональным гликопротеином, синтезируемым преимущественно печенью [8]. Иммуноглобулины — белки, содержащиеся в сыворотке крови и тканевых жидкостях — играют роль не только связывания с патогеном, но и осуществляют эффекторные функции. Однако при воспалительной реакции наблюдаются явления экссудации и происходит «подтекание» не только низкомолекулярных, но и высокомолекуляр-

ных белков из кровотока. В частности, альфа2-МГ рекомендуется для оценки селективности проницаемости тканей или как маркер экссудации при заболеваниях ЛОР-органов [9].

В работе проводилась разработка алгоритма прогноза послеоперационной внутриглазной воспалительной реакции с учетом исходного клинико-иммунологического статуса больных с возрастной катарактой. Прогнозируемая величина — наличие воспаления, кодируется — 1, отсутствие воспаления — 0.

### Построение математической модели риска развития послеоперационного воспаления

Выборка включает в себя 49 больных с возрастной катарактой (49 глаз). Из них в 18 случаях (18 глаз, 37 %) в раннем послеоперационном периоде была выявлена воспалительная реакция. У 31 больного (31 глаз, 63 %) послеоперационный период протекал без осложнений.

Входные переменные представлены как качественными, так и количественными признаками. Для количественных признаков была проведена процедура оптимальной категоризации в 2 этапа. На первом этапе рассчитали статистически значимые различия величины анализируемого признака в зависимости от исхода программы (с помощью критерия Манна-Уитни —  $U$ ), таблица 2. На втором этапе для тех переменных, у которых выявленные различия статистически значимы, рассчитали веса категорий (WOE). Расчет весов категорий — это процедура поиска критических точек, которая заключается в итерационном разбиении всего диапазона изменения количественной величины на отдельные интервалы, между которыми различия частоты встречаемости зависимого признака максимальные [10].

#### Сведения об авторах:

ПОПОВА Анна Сергеевна, аспирант, кафедра офтальмологии, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия.

ОНИЩЕНКО Александр Леонидович, доктор мед. наук, профессор, зам. директора по научной работе, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия. E-mail: onishchenkoal@mail.ru

ФИЛИМОНОВ Сергей Николаевич, доктор мед. наук, профессор, директор, ФГБНУ НИИ КППЗ, г. Новокузнецк, Россия. E-mail: fsn42@mail.ru

ЗОРИНА Раиса Михайловна, доктор биол. наук, ведущий науч. сотрудник, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия.

ВЛАСЕНКО Анна Егоровна, канд. техн. наук, ст. преподаватель, кафедра медицинской кибернетики и информатики, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия.

#### Information about authors:

POPOVA Anna Sergeevna, post-graduate student, the chair of ophthalmology, Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians, Novokuznetsk, Russia.

ONISHCHENKO Alexander Leonidovich, doctor of medical sciences, professor, deputy director for scientific work, Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians, Novokuznetsk, Russia. E-mail: onishchenkoal@mail.ru

FILIMONOV Sergey Nikolaevich, doctor of medical sciences, professor, director, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, Russia. E-mail: fsn42@mail.ru

ZORINA Raisa Mikhailovna, doctor of biological sciences, leading researcher, Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians, Novokuznetsk, Russia.

VLASENKO Anna Egorovna, candidate of technical sciences, senior lecturer, the chair of medical cybernetics and informatics, Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians, Novokuznetsk, Russia.

**Таблица 1**  
**Динамика концентраций белков слезной жидкости у пациентов, оперированных по поводу катаракты**  
**Table 1**

**Dynamics of concentrations of proteins of tear fluid in the patients operated on for cataract**

Период наблюдения	Концентрация белков в слезе больных			
	Альбумин, мг/л	Альфа2-МГ, мг/л	IgG, мг/л	Лактоферрин, мг/л
До операции	13,4 ± 2,64	1,18 ± 0,12	4,24 ± 0,46	57,84 ± 5,89
1-е сутки после операции	27,83 ± 3,97 W = 3,391 p1 = 0,001	2,02 ± 0,18 W = 3,675 p1 < 0,001	7,39 ± 0,76 W = 3,586 p1 < 0,001	69,45 ± 6,62 W = 1,707 p1 = 0,088
7-е сутки после операции	10,38 ± 1,87 W = 0,957 p3 = 0,339	1,31 ± 0,15 W = 0,549 p3 = 0,583	3,87 ± 0,39 W = 0,568 p3 = 0,570	60,16 ± 7,35 W = 0,196 p3 = 0,845
Больные с воспалительной реакцией в послеоперационном периоде				
До операции	11,0 ± 2,59 U = 0,324 p2 = 0,746	1,91 ± 0,197 U = 3,308 p2 = 0,001	4,56 ± 0,64 U = 0,290 p2 = 0,772	56,06 ± 9,5 U = 0,3634 p2 = 0,717
1-е сутки	18,0 ± 3,6 W = 1,047 p1 = 0,295 U = 1,515 p2 = 0,13	2,07 ± 0,28 W = 0,893 p1 = 0,372 U = 0,187 p2 = 0,852	6,98 ± 1,0 W = 2,156 p1 = 0,031 U = 0,373 p2 = 0,709	70,4 ± 9,14 W = 1,285 p1 = 0,199 U = 0,073 p2 = 0,942
7-е сутки	10,74 ± 2,59 W = 0,129 p3 = 0,897 $\chi^2 = 2,4$ p4 = 0,301 U = 0,613 p3 = 0,540	1,60 ± 0,22 W = 1,241 p3 = 0,214 $\chi^2 = 3,444$ p4 = 0,179 U = 1,846 p2 = 0,065	5,95 ± 0,96 W = 0,893 p3 = 0,372 $\chi^2 = 7,444$ p4 = 0,024 U = 0,247 p2 = 0,014	75,4 ± 11,4 W = 1,113 p3 = 0,266 $\chi^2 = 0,535$ p4 = 0,765 U = 0,944 p2 = 0,345

Примечания: p1 - различие исходного показателя по сравнению с 1-ми сутками после операции; p2 - различия содержания белков слезы у больных с воспалительной послеоперационной реакцией по сравнению с основной группой (без осложнений); p3 - сравнение значений белков в слезе больных на 7-е сутки после операции с исходными данными; p4 - различия белков в динамике.

Notes: p1 is the difference in the initial index in comparison with the first day after the operation; p2 is the differences in the content of tear proteins in the patients with inflammatory post-surgical reaction in comparison with the main group (without complications); p3 is the comparison of protein values in the tear of the patients on the 7th day after the operation with the initial data; p4 is protein differences in dynamics.

Все качественные переменные были преобразованы в бинарные  $\text{dimmi}$ -переменные, где для каждой категории исходного показателя создается своя переменная, в которой «1» указывает на наличие у пациента данного признака, «0» — на его отсутствие. Всего в итоге было получено 12 входных переменных (факторов риска), из которых выбраны 4.

Для построения прогнозирующей модели всю выборку разделили на обучающую и тестовую в целях исключения переобучения модели. На обучающей выборке определяли параметры и коэффициенты модели, а на тестовой осуществляли проверку качества. Как правило, соотношение обучающей и тестовой выборок составляет 8 : 2, разделение на выборки проводится методом рандомизации. Таким образом, в обучающую выборку попали 40 наблюдений, а в тестовую — 9.

Следующая задача — это отбор переменных для включения в модель. Число переменных зависит от объема выборки и соотношения «плохих» (есть воспаление) и «хороших» (нет воспаления) случаев, и определяется по формуле 1 [11]:

$$k = n \times p / 10 + 1, (1)$$

где  $k$  — максимальное число входных переменных, включенных в модель;  $N$  — объем выборки;  $p$  — минимальное из значений, характеризующих долю «плохих» и «хороших» случаев.

В нашем случае объем выборки составляет 49 случаев, доля «плохих» случаев — 37 %, доля «хороших» — 63 %. Исходя из формулы, рекомендуемое число входных переменных для включения в модель равно 3.

В качестве метода моделирования выбрана логистическая регрессия со штрафом (penalized logistic regression). Выбор метода объясняется необходимостью оценки вклада каждого фактора в прогнозируемый эффект и дихотомической шкалой измерения выходной величины. Результаты моделирования представлены статистической значимостью входных переменных ( $p$ ), оцененной с помощью теста Вальда ( $W$ ), скорректированным относительным риском ( $RR$ ) с указанием его 95 % доверительного интервала и скорректированным абсолютным риском ( $ARR$ ). Скорректированный относительный риск показывает, во сколько раз наличие данного фактора увеличивает риск возникновения болевого синдрома с учетом влияния всех остальных факторов, включенных в модель [12]. Скорректированный абсолютный риск показывает, на сколько процентов наличие указанного фактора увеличивает вероятность возникновения болевого синдрома [13]. Результаты моделирования представлены в таблице 3.

Общая оценка согласия модели и реальных данных оценивалась с использованием теста Хосмера-Лемешова  $\chi^2_{HL} = 3,2$  ( $p = 0,786$ ). Результаты теста свидетельствуют о том, что модель и реальные данные статистически значимо не различаются. В качестве критерия, определяющего возможность классификации с помощью построенной модели, использовался критерий Колмогорова-Смирнова для двух выборок. Полученные значения ( $D = 0,633$ ;  $p < 0,001$ ) свидетельствуют о том, что кумулятивные распределения вероятностей для «хороших» и «плохих» случаев различаются статистически значимо, то есть модель обладает статистически значимой классифицирующей способностью. Итоговое уравнение (2) модели прогноза развития воспаления выглядит следующим образом:

$$p = 1 / (1 + \exp(-(-2,32 + 0,39 \times x_1 + 0,68 \times x_2 + 1,27 \times x_3 + 0,82 \times x_4))) \times 10, (2)$$

где  $p$  — риск развития воспаления;  
 $x_1$  — пол пациента: мужской ( $x_1 = 1$ ), женский ( $x_1 = 0$ );

x2 – зрелость катаракты: зрелая (x2 = 1), незрелая катаракта (x2 = 0);  
x3 – альфа2-МГ > 1,3 мг/мл (x3 = 1; x3 = 0 в обратном случае);  
x4 – возраст > 62 лет (x4 = 1), возраст < 62 лет (x4 = 0).

Приведена лингвистическая оценка качества модели в зависимости от величины AUC: отличное – 0,9-1,0; очень хорошее – 0,8-0,9; хорошее – 0,7-0,8; среднее – 0,6-0,7; неудовлетворительное – 0,5-0,6 [14].

В соответствии с этими параметрами, качество построенной модели оценивается как очень хорошее на обучающем множестве и отличное на тестовом.

Для каждого конкретного пациента определяются наличие приведенных факторов, затем по формуле 1 рассчитывается риск развития воспаления. Если полученное значение выше некоторого порога, то прогноз отрицательный (высокий риск развития воспаления, если ниже, то прогноз положительный). Определение порогового значения осуществлялось с помощью показателя J-Юдена, основанного на специфичности и чувствительности модели. Оптимальной пороговой точкой является то значение, в котором J-статистика Юдена принимает максимальное значение, в нашем случае это точка 40 %, где J = 0,83 (рис.).

Построенная модель апробирована на тестовой выборке. Для каждого пациента, включенного в тестовую выборку, по формуле 2 была рассчитана вероятность развития воспаления. Если полученное значение было выше (либо равно) 40 %, то прогноз считался отрицательным (вос-

**Таблица 2**  
**Диапазоны значений альфа2-МГ в слезе, возраст больных, доля пациентов с послеоперационным воспалением и спокойным послеоперационным периодом ( $\chi^2$ )**

**Table 2**  
**The ranges of Alpha2-MG values in the tear, age of the patients, the proportion of the patients with post-surgical inflammation and a quiet post-surgical period ( $\chi^2$ )**

Показатель	U (p)	Критические точки	Доля пациентов с послеоперационным воспалением	$\chi^2$ (p)
Альфа2-МГ, мг/л	2,36 (p = 0,018)	$\leq 1,03$ мг/л $> 1,03$ мг/л	5 % (1/20) 59 % (17/29)	12,43 (p < 0,001)
Возраст больных, лет	3,31 (p = 0,001)	$\leq 62$ лет $> 62$ лет	8 % (1/13) 47 % (17/36)	4,83 (p = 0,028)

Примечания: U - критерий Манна-Уитни; p - статистическая значимость входных переменных.

Notes: U is Mann-Whitney test; p is the statistical significance of the input variables.

**Таблица 3**  
**Параметры модели прогноза развития воспаления**

**Table 3**  
**Parameters of the model of the prognosis for the development of inflammation**

Фактор	B	W	p	RR	ARR
Пол: мужской	0,39	3,85	0,050	1,3 [1,01-2,93]	8,4 %
Зрелость: зрелая катаракта	0,64	3,90	0,048	1,5 [1,01-3,92]	15,8 %
Альфа2-МГ > 1,03 мг/л	1,27	13,00	< 0,001	3,1 [1,78-7,06]	11,0 %
Возраст > 62 лет	0,82	5,54	0,019	2,1 [1,15-4,49]	8,0 %
Константа	-2,32	18,91	< 0,001	-	-

Примечания: B - коэффициент регрессионного уравнения;

p - статистическая значимость входных переменных; W - тест Вальда;

RR - относительный риск; ARR - абсолютный риск.

Notes: B is the coefficient of regression equation;

p is the statistical significance of the input variables;

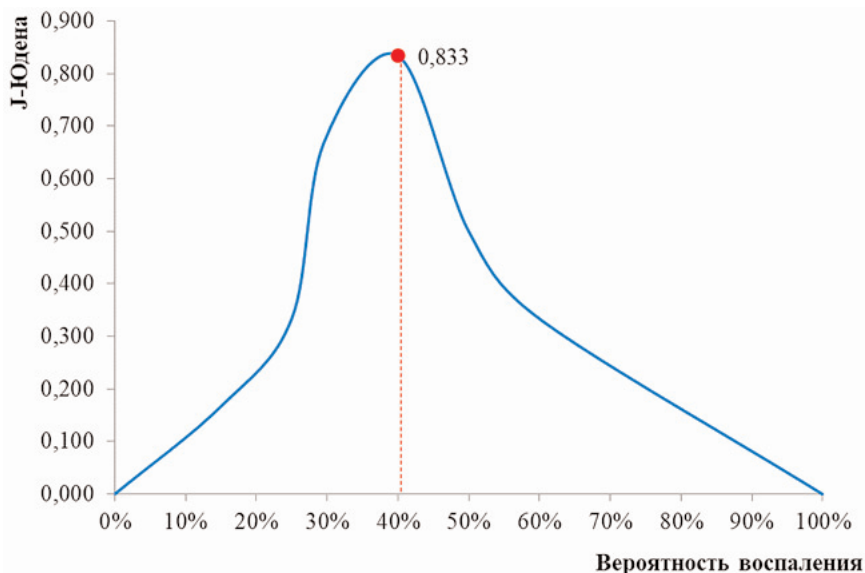
W denotes Wald test; RR is a relative risk; ARR is an absolute risk.

**Рисунок**

**J-статистика Юдена для модели прогноза развития послеоперационного внутриглазного воспаления**

**Figure**

**Youden's J statistic for the model of the prognosis of the development of post-surgical intraocular inflammation**



паление будет), если ниже, то прогноз был положительным — воспаления не будет. Точность модели (общая доля верно выявленных случаев) составляет 89 % (8/9). Чувствительность модели — способность модели предсказывать воспаление (характеризуется долей пациентов с прогнозируемым воспалением среди всех пациентов, у которых действительно оно есть) составляет 100 % (3/3). Специфичность модели — способность предсказывать отсутствие воспаления (характеризуется долей пациентов с прогнозом отсутствия воспаления среди всех пациентов, у которых воспаления действительно не было) составляет 83 % (5/6). Прогностическая ценность положительного результата — вероятность того, что воспаление действительно будет, если модель предсказала его (доля пациентов, у которых действительно есть воспаление, среди всех пациентов с прогнозируемым воспалением) составляет 75 % (3/4). Прогностическая ценность отрицательного результата — вероятность того, что воспаления не будет, если модель предсказала это (доля пациентов с отсутствием воспаления среди всех пациентов с таким прогнозом) составляет 100 % (5/5).

#### **Адаптация математической модели к практическому использованию: разработка скрининговой шкалы и прогнозирующего алгоритма**

На основе построенной модели вероятности развития воспаления была разработана скрининговая шкала, баллы, соответствующие каждому фактору риска, представлены в таблице 4.

Пороговая сумма баллов (сумма баллов, после которой вероятность развития воспаления превышает 40 %) определялась с помощью индекса Юдена.

Оптимальной пороговой точкой является сумма баллов, соответствующая 20 ( $J = 0,71$ ). Таким образом, если сумма баллов по всем факторам риска превышает (либо равна) 20, то у пациента высокая вероятность развития воспаления.

На основе построенной шкалы был разработан следующий прогнозирующий алгоритм развития послеоперационного внутриглазного воспаления:

- 1) Определяем концентрацию альфа2-МГ в слезной жидкости глаз больных катарактой до операции. Если она ниже 1,03 мг/л, то вероятность воспаления низкая (т.к. сумма остальных факторов риска в любом случае не превышает 20 баллов). Соответственно, выполняем факоэмульсификацию катаракты без дополнительного предоперационного медикаментозного лечения.
- 2) Если исходное значение альфа2-МГ в слезе больных больше 1,03 мг/л, то уточняем вероятность послеоперационного воспаления глазного яблока по клиническим факторам риска.
- 3) Находим итоговую сумму баллов (с учетом уровня альфа2-МГ и клинических факторов риска), если она выше (либо равна) 20, то вероятность воспаления высокая. Рекомендуем дополнительное медикаментозное лечение и переносим сроки оперативного лечения. Это снижает частоту осложнений в послеоперационном периоде.

**Таблица 4**  
**Баллы, соответствующие факторам риска в прогнозной шкале развития воспаления**  
**Table 4**

**Scores corresponding to risk factors in the prognostic scale of inflammation**

Фактор риска	Балл	
Пол	Мужской	+4
	Женский	0
Зрелость катаракты	Зрелая	+6
	Незрелая	0
Альфа2-МГ, мг/л	≤ 1,03 г/л	0
	> 1,03 г/л	+13
Возраст, лет	≤ 62 лет	0
	> 62 лет	+8

Предлагаемый способ не травматичный, малоинвазивный, обладает высокой специфичностью, позволяет оценить готовность к факоэмульсификации катаракты до операции, основываясь не только на оценке клинических проявлений со стороны глазного яблока и организма в целом, но и на объективных данных клинико-лабораторных исследований, а также математическом моделировании прогностически значимых показателей.

Предварительная оценка риска развития послеоперационной воспалительной реакции позволяет сохранить зрительные функции больных, минимизировать сроки зрительной реабилитации, а также материальные затраты на дополнительное лечение (консервативное, хирургическое) в случае развития осложнений путем переноса сроков оперативного вмешательства и назначения дополнительного лечения, что позволяет существенно снизить частоту осложнений в виде послеоперационных экссудативных реакций и эндофтальмитов и улучшить зрительный прогноз.

#### **КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ**

**Пример 1.** Больная А., 56 лет, с диагнозом: зрелая катаракта левого глаза. Незрелая катаракта правого глаза. Сопутствующий диагноз: гипертоническая болезнь. При поступлении острота зрения ОД (правый глаз) = 0,1, не корректирует; OS (левый глаз) = движение руки не корректирует. Внутриглазное давление (ВГД) OD = 19 мм рт. ст.; ВГД OS = 19 мм рт. ст. А-сканирование левого глаза: переднезадняя ось (ПЗО) = 24,90 мм; глубина передней камеры = 3,03 мм; толщина хрусталика = 4,04 мм. Явлений воспаления не наблюдается. За 3 дня до операции по указанной методике взята проба слезной жидкости из конъюнктивальной полости левого глаза. Значение альфа2-макроглобулина в слезной жидкости составило 0,87 мг/л, а концентрация IgG = 2,77 мг/л. Общее число баллов — 6. Прогнозируем низкий риск развития воспалительной реакции и благоприятное течение послеоперационного периода. Выполнена операция факоэмульсификации катаракты с имплантацией интраокулярной линзы левого глаза. На первые сутки воспалительная реакция отсутствует. Дальней-



ший послеоперационный период без особенностей. Острота зрения левого глаза после операции на 5-е сутки составила 0,9.

**Пример 2.** Пациент Д., 70 лет, с диагнозом: зрелая катаракта правого глаза. При поступлении острота зрения OD = 0,05, не корректирует; OS = 0,6, не корректирует. ВГД OD = 19 мм рт. ст.; ВГД OS = 18 мм рт. ст. А-сканирование правого глаза ПЗО = 24,05 мм; глубина передней камеры = 3,02 мм; хрусталик = 4,00 мм. Проявления воспалительных реакций не наблюдается. За трое суток до операции по указанной методике взята проба слезной жидкости из конъюнктивальной полости правого глаза. Концентрация альфа2-макроглобулина в слезной жидкости составила 6,02 мг/л, а концентрация IgG — 5,48 мг/л. Общая сумма баллов составила 31, прогнозируем высокий риск развития воспалительной реакции, рекомендуем дополнительное лечение и перенос сроков операции. При проведении обследования в общем анализе мочи выявлена бактериурия. Назначено дополнительное лечение: супракс солютаб 400 мг 1 раз в день в течение 5 дней, неванак 0,1 % по 1 капле 3 раза в день в оба глаза в течение 7 дней, сигницеф 0,5 % по 1 капле 4 раза в день в оба глаза в течение 7 дней. После проведенного лечения была выполнена операция факоэмульсификации катаракты с имплантацией интраокулярной линзы правого глаза. В первые сутки воспалительная реакция отсутствует. Дальнейший послеоперационный период без осложнений. Острота зрения правого глаза после операции на 5-е сутки составила 0,9.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Прогнозирование риска развития послеоперационного воспаления после факоэмульсификации катаракты на основании анализа белкового состава слезной жидкости и клинически значимых критериев (возраст больных, зрелость катаракты и др.) позволяет выявить наличие вялотекущих и малозаметных при клиническом осмотре (биомикроскопия, офтальмоскопия и др.) проявлений воспалительной реакции в тканях, способных негативно повлиять на течение послеоперационного периода и привести к развитию осложнений вплоть до эндофтальмита. Разработанный способ на основе математического моделирования позволяет сохранить зрительные функции больных, минимизировать сроки зрительной реабилитации, а также материальные затраты на дополнительное лечение (консервативное, хирургическое) в случае развития осложнений путем переноса сроков оперативного вмешательства и назначения дополнительного лечения, что позволяет существенно снизить частоту осложнений в виде послеоперационных экссудативных реакций и эндофтальмитов и улучшить зрительный прогноз.

## Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Brian G, Taylor H Cataract blindness – challenges for the 21 century. *Bulletin of the World Health Organization*. 2001; 79: 249-256.
2. Fedorov SN, Egorova EV. Errors and complications in the implantation of the artificial lens. Moscow: MNTK, Eye Microsurgery Publ., 1992. 244 p. Russian (Федоров С.Н., Егорова Э.В. Ошибки и осложнения при имплантации искусственного хрусталика. М.: МНТК, Микрохирургия глаза, 1992. 244 с.)
3. Grinev AG. Postoperative inflammation in cataract surgery with intraocular correction. *Herald of Ophthalmology*. 2003; (2): 47-49. Russian (Гринев А.Г. Послеоперационное воспаление в хирургии катаракты с интраокулярной коррекцией //Вестник офтальмологии. 2003. № 2. С. 47-49.)
4. Bocharov VE, Ivanov MN, Gantsovsky PI, Fedorov AA. Express method for predicting fibrotic iridocyclitis in the early postoperative period with pseudofakic. *Herald of Ophthalmology*. 2002; (2): 6-8 Russian (Бочаров В.Е., Иванов М.Н., Ганцовский П.И., Федоров А.А. Экспресс-метод прогнозирования фиброзного иридоциклита в раннем послеоперационном периоде при артифакии //Вестник офтальмологии. 2002. № 2. С. 6-8.)
5. Pavlyuchenko VK, Mareeva TE. Possibilities of prediction and prevention of postoperative inflammatory complications with intraocular correction. *Herald of Ophthalmology*. 1989; (5): 27-30. Russian (Павлюченко В.К., Мареева Т.Е. Возможности прогнозирования и профилактики послеоперационных воспалительных осложнений при интраокулярной коррекции //Вестник офтальмологии. 1989. № 5. С. 27-30.)
6. Zorina VN, Zorin NA. Protein components of innate immunity in protection from pathogenic invasion. *Journal of Microbiology, Epidemiology, Immunology*. 2013; (3): 111-117. Russian (Зорина В.Н., Зорин Н.А. Белковые компоненты врожденного иммунитета в защите от патогенной инвазии //Журнал микробиологии, эпидемиологии, иммунологии. 2013. № 3. С. 111-117.)
7. Zorin NA, Zorina VN. Evolution of macroglobulin family proteins: from bacteria to primates. *Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology*. 2017; 53 (6): 389-397. Russian (Зорин Н.А., Зорина В.Н. Эволюция белков семейства макроглобулинов – от бактерий до приматов //Журнал эволюционной биохимии и физиологии. 2017. Т. 53, № 6. С. 389-397.)
8. Petersen CM. Alpha 2-macroglobulin and pregnancy zone protein. Serum relation to immunology. *Dan. Med. Bull*. 1993; 40: 409-446.
9. Greiff L, Andersson M, Erefalt JS, Svensson C, Persson CG. Loss of size-selectivity at histamine-induced exudation of plasma proteins in atopic nasal airways. *Clin. Physiol. Funct. Imaging*. 2002; 22(1): 28-31.
10. Siddiqi N. Scoring maps for credit risk assessment. Development and implementation of intellectual methods of credit scoring. Moscow: Mann, Ivanov and Ferber Publ., 2013. 288 p. Russian (Сиддики Н. Скоринговые карты для оценки кредитных рисков. Разработка и внедрение интеллектуальных методов кредитного скоринга. М.: Манн, Иванов и Фербер, 2013. 288 с.)
11. Peduzzi P, Concato J, Kemper E, Holford TR, Feinstein AR. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *Journal of Clinical Epidemiology*. 1996; 49: 1373-1379.

12. Zhang J, Yu KF. What's the relative risk? A method of correcting the odds ratio in cohort studies of common outcomes. *JAMA*. 1998; 280: 1690-1691.
13. Ranganathan P, Pramesh CS, Aggarwal R. Common pitfalls in statistical analysis: Absolute risk reduction, relative risk reduction, and number needed to treat. *Perspectives in Clinical Research*. 2016; 7(1): 51-53. Doi:10.4103/2229-3485.173773
14. Zhu W, Zeng N, Wang N. Sensitivity, specificity, accuracy, associated confidence interval and ROC analysis with practical SAS® implementations. In: NESUG Proceedings: Health Care and Life Sciences, 14-17 November 2010. Baltimore, Maryland, 2010. P. 1-9.



Статья поступила в редакцию 10.08.2018 г.

Тимофеева А.А., Минина В.И., Соболева О.А., Рыжкова А.В.,  
Савченко Я.А., Баканова М.Л., Головина Т.А., Глушков А.Н.  
Институт экологии человека ФГБНУ ФИЦ УУХ СО РАН,  
Кемеровский государственный университет,  
г. Кемерово, Россия

## УРОВЕНЬ ХРОМОСОМНЫХ АБЕРРАЦИЙ, ДОЗА АКТИВНЫХ РИБОСОМНЫХ ГЕНОВ И ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ РЕПАРАЦИИ ДНК У ШАХТЕРОВ КЕМЕРОВСКОЙ ОБЛАСТИ

**Предмет исследования.** Структурно-функциональные особенности генома у шахтеров Кемеровской области.

**Цель исследования.** Изучение эффектов воздействия факторов производственной среды на геном шахтеров в зависимости от вариантов генов репарации ДНК XRCC2, XRCC3 и индивидуальной дозы активных кластеров рибосомных генов (АкрГ).

**Методы исследования.** Уровень повреждений ДНК оценивали с помощью метода учета хромосомных aberrаций в кратковременных культурах лимфоцитов крови 338 рабочих угольных шахт Кузбасса и 480 мужчин контрольной группы. С использованием ПЦР в реальном времени проведен анализ гена XRCC2 (rs3218536) и XRCC3 (rs861539) в изученных группах. Доза активных кластеров рибосомных генов исследована с помощью Ag-окраски хромосом по методу Howell и Black.

**Основные результаты.** Установлено статистически значимое ( $p = 0,0001$ ) увеличение уровня хромосомных aberrаций у шахтеров по сравнению с контрольной группой. У шахтеров со средней дозой активных рибосомных генов зарегистрировано статистически значимое увеличение частоты встречаемости одиночных фрагментов ( $p = 0,038$ ). Показано увеличение частоты обменов хромосомного типа у рабочих с минорным аллелем T гена XRCC3, а также у обладателей комбинации гетерозиготного варианта гена XRCC2 GA с низкой дозой активных рибосомных генов.

**Область применения.** Данные результаты имеют значение при оценке негативных эффектов на организм человека в других популяциях со сходными факторами окружающей и производственной среды. Полученные данные об ассоциациях хромосомных aberrаций с различными вариантами генов репарации ДНК и дозой активных рибосомных генов целесообразно использовать в профилактической медицине для формирования групп повышенного риска.

**Выводы.** Работа на предприятиях угольного цикла сопряжена с возрастанием частоты встречаемости структурных нарушений хромосом. Установлена ассоциация полиморфизма генов репарации ДНК XRCC2 (rs3218536) и XRCC3 (rs861539) и дозы АкрГ с увеличением риска хромосомной нестабильности.

**Ключевые слова:** хромосомные aberrации; гены репарации ДНК; доза активных рибосомных генов.

Timofeeva A.A., Minina V.I., Soboleva O.A., Ryzhkova A.V.,  
Savchenko Y.A., Bakanova M.L., Golovina T.A., Glushkov A.N.

Institute of Human Ecology Federal Research Center of Coal and Coal Chemistry SB RAS,  
Kemerovo State University, Kemerovo, Russia

### LEVEL OF CHROMOSOMAL ABERRATIONS, ACTIVE RIBOSOMAL GENES DOSE AND POLYMORPHISM OF DNA REPAIR GENES IN MINERS OF THE KEMEROVO REGION

**Objective.** Study of the effects of production the environment factors on the miner genome, depending on the variants of the DNA repair genes XRCC2, XRCC3, and the individual dose active ribosomal genes clusters (ACRG).

**Methods.** The level of DNA damage was assessed using the method of accounting of chromosomal aberrations in short-term cultures of blood lymphocytes in 338 workers of Kuzbass coal mines and 480 men of the control group. Using Real-Time PCR, the analysis of the gene XRCC2 (rs3218536) and XRCC3 (rs861539) was carried out. The dose of ribosomal genes active clusters was studied using Ag-coloring chromosome by the method of Howell and Black.

**Results.** A statistically significant ( $p = 0.0001$ ) increase of the level of chromosomal aberrations in miners was found in comparison with the control group. Miners with an average dose of active ribosomal genes have a statistically significant increase of single fragments incidence ( $p = 0.038$ ). Increased frequency of chromosome exchanges in workers with a minor T-allele of XRCC3 gene, and in holders of heterozygous GA genotype of XRCC2 with a low dose of active ribosomal genes.

**Conclusions.** These results are important in assessing of the negative effects on the human in populations with similar environmental and production factors. The obtained data of chromosomal aberrations associations, different variants of DNA repair genes, and active ribosomal genes dose are expedient for use in preventive medicine in the formation of high-risk groups. Working at coal cycle enterprises is associated with an increase in the frequency of occurrence of structural chromosome disorders. The association of the polymorphism of the DNA repair genes XRCC2 (rs3218536) and XRCC3 (rs861539) and the dose of ACRG with an increased risk of chromosomal instability is established.

**Key words:** chromosomal aberrations; DNA repair genes; ribosome genes dose.

Одной из важных проблем современного общества является накопление потенциально опасных генетических нарушений, таких как повреждение ДНК и патологические проявления экспрессии генов, в результате действия факторов окружающей среды, что в свою очередь может привес-

ти к росту заболеваемости населения. Для жителей регионов с развитой угледобывающей промышленностью данная проблема стоит особенно остро, поскольку работа данных предприятий связана со значительным загрязнением водного и воздушного бассейнов, земель, изменением радиационного фона [1].

В ряде исследований было выявлено наличие прямой взаимосвязи между уровнем добычи угля и увеличением заболеваемости и смертности, связанными с легочными, сердечно-сосудистыми, онкологическими и другими патологиями у населения, проживающего вблизи угольных шахт [1]. Эти негативные эффекты связаны с тем, что в процессе добычи и переработки угля происходит выделение большого количества токсических веществ, таких как полициклические ароматические углеводороды (ПАУ) и тяжелые металлы. Сама угольная пыль представляет собой смесь разнообразных химических веществ органической и неорганической природы, в состав которой входят кварц, металлы и углеводороды, способные превращаться в ПАУ при высоких температурах.

Уголь также содержит природные радиоактивные вещества уранового, актиноуранового и ториевого рядов. В исследовании Smerhovsky с соавт. (2002) было показано повышение частоты встречаемости хромосомных aberrаций (ХА) и увеличение риска возникновения рака легких у шахтеров при воздействии  $\alpha$ -частиц радона. Высокий уровень повреждений ДНК был выявлен у рабочих предприятий угольного цикла, находящихся в условиях воздействия высоких концентраций угольной пыли [3].

Постоянное воздействие комплекса факторов производственной среды предприятий угольного цикла может привести к возникновению различных легочных заболеваний (хронической пылевой бронхит, эмфизема, рак легкого) и сопровождаться индукцией цитогенетических повреждений [4].

Негативный эффект комплексного воздействия факторов производственной среды в настоящее время оценивается с помощью широкого спектра тестов, включающих в себя молекулярные, молекулярно-цитогенетические и классические цитогенетические методы. Одним из наиболее широко применяемых способов оценки воздействия факторов окружающей среды на геном человека является микроскопический анализ aberrаций хромосом в метафазных клетках культивируемых лимфоцитов, что позволяет оценивать крупные структурные нарушения ДНК, приводящие к дисбалансу большого числа копий множества генов. Хромосомные aberrации могут привести к разрушению генов, изменению экспрессии онкогенов и генов-супрессоров опухолей [5].

Одним из наиболее опасных, с точки зрения возможных последствий, типом повреждения ДНК являются двуниевые разрывы, приводящие к образованию aberrаций хромосомного типа с вовлечением в процесс обеих хроматид одной или нескольких хромосом. Репарация данного типа нарушений регулируется рядом генов, в число которых входят гены XRCC2 и XRCC3.

Ген XRCC2 (X-ray repair cross-complementing group 2) локализован в 7q36.1. Он кодирует RAD51-подобный протеин, играет ключевую роль в репарации двуниевых разрывов ДНК путем гомологичной рекомбинации. XRCC2 кодирует белок семейства RecA/Rad51, участвующий в репарации хромосомных фрагментов, делеций и транслокаций. Распространенный полиморфный вариант 563G>A (rs3218536) в 3 экзоне приводит к замене аминокислот Arg на His в 188 кодоне. Влияние данного SNP функциональный домен белка неизвестно, однако было показано, что His аллель может влиять на чувствительность клеток к повреждениям ДНК [6].

Ген XRCC3 локализован на хромосоме 14q32.3, кодирует белок, структурно и функционально связанный с RAD51, который играет центральную роль в репарации путем гомологичной рекомбинации. В связи с риском рака различной локализации и геномной нестабильностью чаще всего изучают полиморфный вариант rs861539, 722 C>T (Thr241Met). Предполагают, что данная замена может приводить к перемещению сайта фосфорилирования в аденозин-триптофансвязывающем домене, что может изменять его репаративную функцию. Было установлено, что обладатели данного аллеля отличаются повышенным уровнем аддуктов ДНК в лимфоцитах здоровых индивидов, а также повышенной частотой спонтанных и радиационно-индуцированных микроядер, что может быть связано со сниженной репаративной способностью. Клетки, дефицитные по продуктам генов XRCC2 и XRCC3, характеризуются дефектной репарацией путем гомологичной рекомбинации и демонстрируют высокую геномную нестабильность [7].

В процессах адаптации к неблагоприятным экологическим условиям важную роль могут играть рибосомные гены, контролирующие выработку всего объема белков, необходимых для жизнедеятельности клетки, эффективной работы механизмов, предотвращающих накопление опасных повреждений ДНК (репарации, контроля клеточного цикла, антиоксидантной защиты и других). Кластеры рибосомных генов у человека расположены в коротких плечах пяти пар акроцентрических хромосом (13-15, 21, 22). Общее число активных кластеров рибосомных генов (АкРГ), формирующих ядрышкообразующие районы (ЯОР) хромосом у различных индивидов, составляет, в среднем, 400 bp и отличается широкой межклеточной и межиндивидуальной вариабельностью. В ряде исследований было установлено, что характер Аг-окраски, традиционно используемой для выявления кислых негистоновых белков ЯОР (например, UBF, Treacle, ATRX, Sirt7 и других), позволяет проводить оценки дозы АкРГ на метафазных хромосомах и является достаточно стабильным признаком [8]. Было показано, что введение двуниевых разрывов в рДНК (с помощью технологий редактирования генома или лазерного микроизлучения) способно приводить к кардинальной перестройке структуры ядра, АТМ-зависимому подавлению транскрипции и активации различных механизмов репарации, что указы-

#### Корреспонденцию адресовать:

ТИМОФЕЕВА Анна Александровна,  
650065, г. Кемерово, пр. Ленинградский, д. 10,  
Институт экологии человека ФГБНУ ФИЦ УУХ СО РАН.  
Тел.: +7-909-522-43-20.  
E-mail: annateam86@gmail.com

вают на важную роль рДНК в поддержании структурной целостности генома [9].

В ряде исследований изучалась роль рибосомных генов в процессах адаптации индивидов к неблагоприятным экологическим условиям. Было показано, что появление большого числа хромосом с крупными вариантами Ag-ЯОР можно объяснить компенсаторной активацией резервных копий генов рРНК, имеющихся в отдельных ЯОР, которая подразумевает приспособительное включение адаптивных механизмов и может служить важным фактором поддержания внутриклеточного гомеостаза при стрессовых воздействиях [10].

В связи с вышеизложенным, **целью настоящей работы** является изучение негативных эффектов воздействия комплекса факторов производственной среды у шахтеров с различными индивидуальной дозой АкРГ и вариантами генов репарации ДНК XRCC2 и XRCC3.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для изучения негативного влияния факторов производственной среды были обследованы 338 шахтеров, работающих на угольных шахтах Кузбасса (шахты г. Ленинск-Кузнецкий, шахта Березовская и шахта Первомайская). В контрольную группу вошли 480 мужчин, проживающих в г. Кемерово и не работающих на промышленных предприятиях. В обследование не включали людей, получающих медикаментозное лечение, а также проходивших рентгенологическое обследование в течение 3 месяцев до сбора материала. Характеристика обследованных групп представлена в таблице 1.

Следует отметить, что во время исследования было обнаружено превышение ПДК по угольной пыли в воздухе рабочих зон ( $4 \text{ мг}/\text{м}^3$ ). Среднесменная концентрация пыли на рабочем месте у горнорабочих очистительного забоя составила  $68,1 \text{ мг}/\text{м}^3$ , у проходчиков —  $96,6 \text{ мг}/\text{м}^3$ , у электрослесарей —  $51,2 \text{ мг}/\text{м}^3$ , у горных мастеров —  $42,5 \text{ мг}/\text{м}^3$ .

Генотоксические эффекты в лимфоцитах крови обследованных изучали с помощью метода учета хромосомных aberrаций (ХА) в 48-часовых культурах лимфоцитов периферической крови. Подготовка препаратов метафазных хромосом и принципы учета ХА подробно описаны в работах, опубликованных нами ранее [11].

Активность рибосомных генов оценивали на препаратах хромосом, окрашенных нитратом серебра по методу Howell W.M., Black D.A. (1980) с модификациями. На стекло наносили 50 мкл деионизированной воды, 150 мкл 50%-ного раствора нитрата серебра («ПанЭко», Москва) и 100 мкл коллоидного проявляющего раствора (2%-ный раствор желатина в 0,1%-ной муравьиной кислоте). Препарат накрывали прозрачным стеклом и инкубировали в термостате в течение 10 мин при  $56^\circ\text{C}$ . После промывки под струей водопроводной воды препарат окрашивали 1%-ным раствором красителя Гимза. Размеры AgЯОР выражали в условных единицах, оценивая их визуально по 5-балльной системе: 0 баллов — окраска отсутствует, 1 — окраска слабая (зерно серебра меньше ширины хроматиды), 2 — средняя окраска (зерно серебра примерно соответствует ширине хроматиды), 3 — интенсивная окраска (зерно серебра больше ширины хроматиды), 4 — очень интенсивная окраска (зерно серебра намного больше ширины хроматиды). Количество активных копий РГ в индивидуальном геноме определяли путем суммирования усредненных по

**Таблица 1**  
**Характеристика изученных групп**  
**Table 1**  
**Characteristic of the studied groups**

Группа	N	Возраст, лет		Стаж работы в шахте, лет	
		Mean $\pm$ St.err	Min-max	Mean $\pm$ St.err	Min-max
ш. г. Ленинск-Кузнецкий	63	43,47 $\pm$ 1,0	24 - 58	19,75 $\pm$ 1,1	2,5 - 40
ш. Березовская	165	48,54 $\pm$ 0,65	28 - 66	27,35 $\pm$ 0,67	8 - 50
ш. Первомайская	110	47,27 $\pm$ 0,98	27 - 70	26,19 $\pm$ 0,99	6 - 51
Контроль	480	49,24 $\pm$ 0,29	34 - 67	0	0

Примечание: Здесь и далее: Mean  $\pm$  St.err - среднее значение  $\pm$  стандартная ошибка.

Note: Here and further: Mean  $\pm$  St.err is the mean value  $\pm$  standard error.

### Сведения об авторах:

ТИМОФЕЕВА Анна Александровна, ст. инженер-технолог, лаборатория цитогенетики, Институт экологии человека ФГБНУ ФИЦ УУХ СО РАН, г. Кемерово, Россия. E-mail: annateam86@gmail.com

МИНИНА Варвара Ивановна, доктор биол. наук, доцент, гл. науч. сотрудник, лаборатория цитогенетики, Институт экологии человека ФГБНУ ФИЦ УУХ СО РАН, г. Кемерово, Россия. E-mail: vminina@mail.ru

СОБОЛЕВА Ольга Александровна, ведущий инженер-технолог, лаборатория цитогенетики, Институт экологии человека ФГБНУ ФИЦ УУХ СО РАН, г. Кемерово, Россия. E-mail: soboleva.olga88@yandex.ru

РЫЖКОВА Анастасия Владимировна, ведущий инженер-технолог, лаборатория цитогенетики, Институт экологии человека ФГБНУ ФИЦ УУХ СО РАН, г. Кемерово, Россия. E-mail: kotia1490@mail.ru

САВЧЕНКО Яна Александровна, канд. биол. наук, ст. науч. сотрудник, лаборатория цитогенетики, Институт экологии человека ФГБНУ ФИЦ УУХ СО РАН, г. Кемерово, Россия. E-mail: yasavchenko@yandex.ru

БАКАНОВА Марина Леонидовна, мл. науч. сотрудник, лаборатория цитогенетики, Институт экологии человека ФГБНУ ФИЦ УУХ СО РАН, г. Кемерово, Россия. E-mail: mari-bakano@ya.ru

ГОЛОВИНА Татьяна Александровна, инженер, кафедра генетики, ФГБОУ ВО КемГУ, г. Кемерово, Россия.

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

20 метафазным пластинкам ранговых оценок размера преципитата металлического серебра над каждым из десяти ЯОР в условных единицах от 0 до 4. Таким образом, дозу активных рибосомных генов удалось оценить у 136 шахтеров и 47 человек контрольной группы.

ДНК выделяли из периферической крови стандартным методом фенольно-хлороформной экстракции. Анализ полиморфных локусов генов XRCC2 (rs3218536) (563G>A, Arg188His) и XRCC3 rs861539 (722C>T, Thr241Met) проводили методом ПЦР в реальном времени с использованием технологии конкурирующих TaqMan-зондов с использованием наборов реактивов СибДНК. Каждый образец амплифицировался с использованием пары специфических праймеров и двух зондов, несущих «гаситель» на 3'-конце (BHQ) и флуоресцентных красителей (FAM и R6G) на 5'-конце. Последовательности праймеров и зондов представлены в таблице 2.

**Статистический анализ** первичных данных осуществляли средствами STATISTICA for WINDOWS v.8.0 и MS Excel 2007. Для анализа количественных цитогенетических показателей рассчитывались: медианы, размахи, средние величины, стандартные ошибки и стандартные отклонения. С использованием критерия Колмогорова-Смирнова проводили проверку соответствия распределения количественных показателей закону нормального распределения. Было установлено статистически значимое отклонение распределений от нормального всех изучаемых цитогенетических параметров ( $p < 0,05$ ). Сравнение групп проводилось с помощью непараметрического критерия Mann-Whitney U Test. Оценку частоты редкого аллеля, соответствие распределения частот равновесию Харди-Вайнберга ( $\chi^2$ ) проводили с помощью доступного онлайн-ресурса <http://ihg.gsf.de/cgi-bin/hw/hwal.pl>. При сравнении частот генотипов и аллелей в группах использовался критерий  $\chi^2$  с поправкой Йетса.

При помощи ROC-анализа были определены пороговые значения уровня повреждений ДНК, что позволило разделить исследуемую группу на выборки с низкой и высокой частотой цитогенетических нарушений для проведения логистического регрессион-

ного анализа. Для проведения ROC-анализа была использована программа MedCalc Statistical Software version 14.8.1.

Логистический регрессионный анализ для выявления ассоциаций полиморфных локусов в различных моделях (аддитивной, доминантной, сверхдоминантной, рецессивной и лог-аддитивной) проводили с помощью программы SNPStats. Гипотезу о существенности построенной модели с учетом всех переменных проверяли на основании теста отношения правдоподобия и его значимости  $P_{adj}$ . Для выбора лучшей модели использовали информационный критерий Акайке (AIC), при этом выбирали модели с наименьшим значением AIC из всех статистически значимых ( $P_{adj} < 0,05$ ). Для минимизации статистической ошибки первого типа применяли поправку FDR (False discovery rate).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ результатов исследования цитогенетических нарушений у шахтеров, работающих на угольных предприятиях Кузбасса показал увеличение уровня хромосомных aberrаций по сравнению с контрольной группой ( $4,25 \pm 0,14$  % против  $1,50 \pm 0,05$  %;  $p = 0,0001$ ), что свидетельствует о мутагенном характере воздействия факторов производственной среды на организм работающих и указывает на необходимость разработки мер комплексной профилактики заболеваний, обусловленных накоплением повреждений ДНК.

В ходе дальнейшего исследования проводился анализ распределений полиморфных вариантов генов репарации ДНК XRCC3 722 C>T и XRCC2 563 G>A (табл. 3).

Анализ распределения частот аллелей и генотипов, как у рабочих угольных предприятий, так и у жителей г. Кемерово, показал соответствие равновесию Харди-Вайнберга, а также данным литературы, полученным при изучении представителей европеоидной расы [12]. Было установлено, что распределение частот генотипов и аллелей у шахтеров и жителей г. Кемерово, не работающих на промышленных предприятиях, статистически значимо не различались между собой.

### Information about authors:

TIMOFEEVA Anna Aleksandrovna, engineer-technologist, cytogenetics laboratory, Institute of Human Ecology Federal Research Center of Coal and Coal Chemistry SB RAS, Kemerovo, Russia. E-mail: annateam86@gmail.com

MININA Varvara Ivanovna, doctor of biological sciences, docent, a leading researcher, cytogenetics laboratory, Institute of Human Ecology Federal Research Center of Coal and Coal Chemistry SB RAS, Kemerovo, Russia. E-mail: vminina@mail.ru

SOBOLEVA Olga Alexandrovna, leading engineer-technologist, cytogenetics laboratory, Institute of Human Ecology Federal Research Center of Coal and Coal Chemistry SB RAS, Kemerovo, Russia. E-mail: soboleva.olga88@yandex.ru

RYZHKOVA Anastasia Vladimirovna, leading engineer-technologist, cytogenetics laboratory, Institute of Human Ecology Federal Research Center of Coal and Coal Chemistry SB RAS, Kemerovo, Russia. E-mail: kotia1490@mail.ru

SAVCHENKO Yana Alexandrovna, candidate of biological sciences, senior research associate, cytogenetics laboratory, Institute of Human Ecology Federal Research Center of Coal and Coal Chemistry SB RAS, Kemerovo, Russia. E-mail: yasavchenko@yandex.ru

BAKANOVA Marina Leonidovna, junior research associate, cytogenetics laboratory, Institute of Human Ecology Federal Research Center of Coal and Coal Chemistry SB RAS, Kemerovo, Russia. E-mail: mari-bakano@ya.ru

GOLOVINA Tatyana Aleksandrovna, an engineer, department of genetics, Kemerovo State University, Kemerovo, Russia.

GLUSHKOV Andrey Nikolaevich, doctor of medical sciences, professor, director, Institute of Human Ecology Federal Research Center of Coal and Coal Chemistry SB RAS, Kemerovo, Russia. E-mail: ihe@kemtrel.ru

Таблица 2  
Характеристика праймеров и зондов, использованных для типирования SNP  
Table 2  
Characterization of the primers and the probes used for typing SNP

Ген / RefSNP	Последовательность праймеров	Последовательность зондов	*Ta, °C
XRCC2 rs3218536	5'- GTTCTCAGTGCTTAGAGAAGCT-3' 5'- GCATTATAGTTTGTGTCGTTGC-3'	5'-FAM-TGACTATCGCCTGGTTCTT- BHQ-3' 5'-R6G-TGACTATCACCTGGTTCTT- BHQ-3'	60
XRCC3 rs861539	5'- CCATTCCGCTGTGAATTTGAC-3' 5'- TCTGGAAGGCACTGCTCAGC-3'	5'-FAM-CACGCAGCGTGGCCCC-BHQ-3' 5'-R6G-CACGCAGCATGGCCCC-BHQ-3'	63

Примечание: \*Ta - температура отжига праймеров.  
Note: \*Ta - annealing temperature.

В процессе изучения частоты встречаемости цитогенетических нарушений у шахтеров с различными вариантами генов репарации ДНК было выявлено увеличение уровня обменов хромосомного типа у рабочих, носителей минорного аллеля гена XRCC3 722 C>T (табл. 4).

Статистически значимых отличий по уровню цитогенетических нарушений среди носителей различных генотипов гена XRCC2 выявлено не было. В контрольной группе взаимосвязи частоты встречаемости хромосомных aberrаций с различными вариантами генов репарации ДНК XRCC2 563 G>A и XRCC3 722 C>T не обнаружено.

Полученные результаты указывают на значимое влияние аллельных вариантов гена репарации ДНК XRCC3 722 C>T на частоту встречаемости aberrаций хромосомного типа, поскольку продукт данного гена принимает непосредственное участие в процессе репарации двунитевых разрывов ДНК.

На следующем этапе исследования был проведен анализ дозы активных рибосомных генов в группе рабочих, результаты которого представлены в таблице 5.

В ходе проведенного исследования не было обнаружено статистически значимых отличий показателей АкРГ между группами контроля и шахтеров. Влияния таких факторов как возраст, стаж, статус курения на показатели дозы АкРГ не обнаружено.

Для проведения сравнительного анализа дозы активных рибосомных генов и уровня хромосомных aberrаций все выборки обследованных разделили на три группы копияности в зависимости от уровня активности рибосомных генов [10]: низкокопийные индивиды (доза АкРГ от 15,00 до 17,99 усл. ед.), среднекопийные индивиды (доза АкРГ от 18,00 до 20,99 усл. ед.), высококопийные индивиды (доза АкРГ от 21,00 до 23,99 усл. ед.).

В группе рабочих со средней дозой АкРГ было выявлено статистически значимое увеличение частоты встречаемости одиночных фрагментов по сравнению с шахтерами с низкой и высокой дозами (рис.).

В группе контроля зависимости уровня хромосомных нарушений от дозы активных рибосомных генов не было выявлено. Таким образом, полученные результаты указывают на значимость дозы активных

Таблица 3  
Распределение частот генотипов и аллелей генов репарации ДНК в изученных группах  
Table 3  
Frequency distribution of genotypes and alleles of DNA repair genes in the studied groups

Локусы и генотипы	Генотипы и аллели	Шахтеры	Контроль
XRCC2 rs3218536 563 G>A	GG	305 (89,71 %)	324 (89,01 %)
	GA	34 (10,00 %)	36 (9,89 %)
	AA	1 (0,29 %)	4 (1,10 %)
	G/A	322 (94,71 %) / 18 (5,29 %)	342 (93,96 %) / 22 (6,04 %)
XRCC3 rs861539 722 C>T	CC	156 (46,57 %)	162 (45,00 %)
	CT	135 (40,30 %)	158 (43,89 %)
	TT	44 (13,13 %)	40 (11,11 %)
	C/T	224 (66,72 %) / 111 (33,28 %)	241 (66,95 %) / 119 (33,05 %)

Таблица 4  
Частота aberrаций хромосомного типа у шахтеров с различными вариантами гена XRCC3  
Table 4  
The frequency of chromosomal type aberrations in miners with different variants of the XRCC3 gene

Генотипы	Me	St. dev.	Min-Max	Mean ± St. err
XRCC3 722 CC	1,50*	1,31	0 - 9,00	1,58 ± 0,11
XRCC3 722 CT	2,00	1,79	0 - 11,50	2,07 ± 0,14
XRCC3 722 TT	2,00	1,46	0 - 6,50	2,11 ± 0,22

Примечание: Здесь и далее: Me - медиана; St. dev. - стандартное отклонение; \*p = 0,013 - статистически значимо отличается от рабочих с генотипами XRCC3 722 CT и XRCC3 722 TT.  
Note: Here and further: Me is a median, St. dev. it is standard deviation.  
\*p = 0,013 - differs from workers with the genotypes of XRCC3 722 CT and XRCC3 722 TT statistically meaningfully.

рибосомных генов в условиях комплексного воздействия неблагоприятных факторов производственной среды.

Для оценки рисков значимости изученных вариантов генотипов генов XRCC2 и XRCC3 и дозы АкРГ вся выборка шахтеров была разделена на группы с высоким (выше 1 %) и низким уровнем aberrаций хромосомного типа. Пороговое значение было рассчитано с использованием ROC-анализа. Для гена XRCC2 (rs3218536) не было выявлено статистически значимых ассоциаций с повышенной частотой нарушений хромосомного типа. В ходе проведенного анализа была выявлена ассоциация локуса XRCC3 (rs861539 C>T) в рецессивной ( $OR_{adj} = 0,16$ ; CI 95%:

**Таблица 5**  
**Дозы активных рибосомных генов в изученных группах**  
**Table 5**  
**Doses of active ribosomal genes in the studied groups**

Группа	Показатель	Me	St. dev.	Min-Max	Mean ± St. err
Шахтеры	АкРГ всех хромосом	18,05	1,00	15,70 - 21,00	18,08 ± 0,08
	АкРГ хромосом группы D	10,75	1,00	7,50 - 13,85	10,75 ± 0,08
	АкРГ хромосом группы G	7,30	0,85	5,07 - 9,80	7,33 ± 0,07
Контроль	АкРГ всех хромосом	17,60	0,74	15,90 - 18,90	17,54 ± 0,11
	АкРГ хромосом группы D	10,10	0,51	8,80 - 11,20	10,03 ± 0,07
	АкРГ хромосом группы G	7,50	0,43	5,60 - 8,60	7,51 ± 0,06

0,01 – 0,32;  $P_{adj} = 0,043$ ) и лог-аддитивной ( $OR_{adj} = 0,09$ ; CI 95%: 0,01 – 0,17;  $P_{adj} = 0,023$ ) моделях наследования с увеличением уровня aberrаций хромосомного типа.

Для полиморфизма гена XRCC2 (rs3218536) была выявлена ассоциация с высоким уровнем (выше 1 %) обменов хромосомного типа в кодоминантной ( $OR_{adj} = 3,86$ ; CI 95%: 1,39 – 10,70;  $P_{adj} = 0,03$ ), доминантной ( $OR_{adj} = 3,52$ ; CI 95%: 1,29 – 9,62;  $P_{adj} = 0,016$ ) и сверхдоминантной ( $OR_{adj} = 3,91$ ; CI 95%: 1,41 – 10,83;  $P_{adj} = 0,01$ ) моделях. Проведенный анализ также показал ассоциацию генотипа XRCC2 GA в сочетании с низкой дозой активных рибосомных генов с повышением частоты встречаемости обменов хромосомного типа ( $OR_{adj} = 9,78$ ; CI 95%: 1,55 – 61,73). Ассоциаций вариантов гена XRCC3 (rs861539) с частотой встречаемости обменов хромосомного типа выявлено не было.

Таким образом, полученные результаты указывают на значимый вклад полиморфизма генов XRCC2 (rs3218536), XRCC3 (rs861539) и индивидуальной дозы АкРГ в формирование чувствительности к комплексному воздействию факторов производственной среды.

Население угольных регионов подвергается комплексному воздействию факторов производственной среды, способствующих возникновению и развитию окислительного стресса и накопления повреждений ДНК. Полученные в проведенном исследовании результаты цитогенетического анализа показывают статистически значимое увеличение уровня хромосомных нарушений у рабочих предприятий угольного цикла по сравнению с жителями г. Кемерово, не контактирующими с производственными мутагенами.

В ряде исследований было показано повышение частоты микроядер, ДНК-комет, хромосомных aberrаций у людей, контактирующих с угольной пылью [3]. Воздействие пылевых частиц, полициклических ароматических углеводородов, тяжелых металлов, изменение радиационного фона способно вызывать рост заболеваемости и смертности от онкологических, сердечно-сосудистых, легочных заболеваний как у рабочих, так и у населения, проживающего вблизи угольных шахт [1].

Большое значение имеет то, что накопление хромосомных aberrаций представляет собой состояние с наследственной предрасположенностью, в развитии которого роль триггеров играют факторы окружающей и производственной среды. Так как дифференциальная чувствительность к воздействию факторов производственной среды может быть связана с различными вариантами локусов систем репарации ДНК, были изучены гены, продукты которых потенциально могут быть вовлечены в процесс накопления хромосомных нарушений, к числу которых относятся гены XRCC2 и XRCC3, участвующие в процессах репарации двуниевых разрывов ДНК. Выявленные в

**Рисунок**

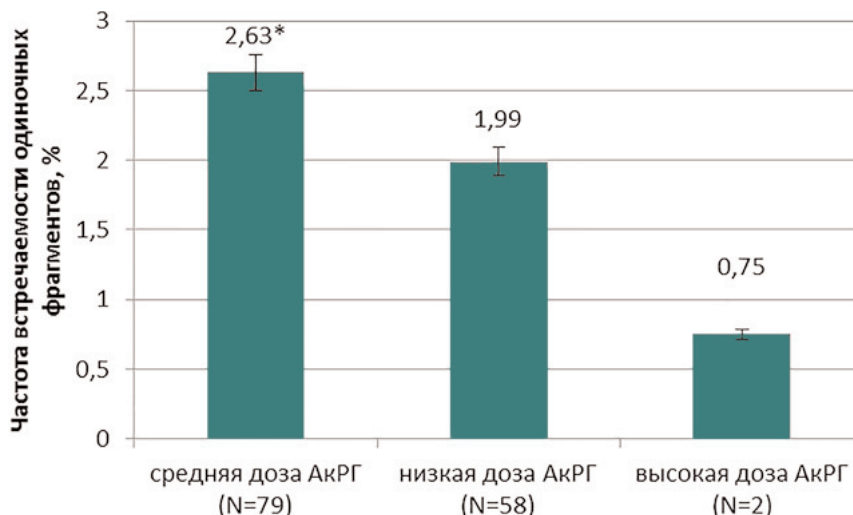
**Частота встречаемости одиночных фрагментов у шахтеров с различной дозой АкРГ**

Примечание: \* $p = 0,038$  - отличие шахтеров со средней дозой АкРГ от шахтеров с низкой дозой.

**Figure**

**Frequency of occurrence of single fragments in miners with different dose of AcRG**

Note: \* $p = 0,038$  - the difference between miners with an average dose of AcRG from miners with a low dose.





данном исследовании ассоциации полиморфизмов генов XRCC2 и XRCC3 с уровнем обменов и аббераций хромосомного типа позволяют сделать вывод о достаточно важной роли этих генов в формировании чувствительности к негативному влиянию факторов производственной среды.

Доза АкРГ человека в условиях комплексного воздействия факторов среды угольных шахт ранее изучена не была. Средние значения данного показателя, полученные у шахтеров Кемеровской области, согласуются с результатами выполненных ранее работ. Так, в группе рабочих Кемеровского коксохимического завода среднее значение дозы АкРГ составило 18,46 баллов (не различаясь по полу и возрасту), а в группах детей и подростков, экспонированных радоном — 18,26 баллов [13, 14]. Имеются данные о том, что рибосомные гены могут играть роль в процессах адаптации индивидов к неблагоприятным экологическим условиям. Так, было показано увеличение частоты встречаемости экстремально больших вариантов АгЯОР у рабочих производства пиромеллитового диангидрида [15], увеличение дозы активных рибосомных генов у рабочих коксохимического производства со стажем свыше 14 лет [13]. В исследованиях, проводимых среди детей и подростков, контактировавших со сверхнормативными дозами радона, было показано увеличение частоты хромосомных аббераций у лиц со средней дозой АкРГ [14].

В связи с выше изложенным, полиморфизм генов репарации ДНК XRCC2 (rs3218536), XRCC3 (rs861539) и индивидуальную дозу АкРГ можно использовать в качестве биомаркеров при разработке системы прогноза индивидуальной чувствительнос-

ти человека к воздействию факторов производственной среды.

## ВЫВОДЫ:

Работа на угольных предприятиях Кемеровской области обуславливает формирование высокого уровня цитогенетических нарушений, что свидетельствует о мутагенном характере воздействия факторов производственной среды на организм шахтеров и указывает на необходимость разработки мер комплексной профилактики заболеваний, обусловленных накоплением повреждений ДНК.

Установлено, что у шахтеров со средней дозой активных рибосомных генов статистически значимо увеличена частота встречаемости одиночных фрагментов по сравнению с индивидами с низкой и высокой дозами. Таким образом, полученные результаты указывают на значимость дозы активных рибосомных генов в условиях комплексного воздействия неблагоприятных факторов производственной среды.

Выявлена ассоциация полиморфизма генов репарации ДНК XRCC2 (rs3218536) и XRCC3 (rs861539) и дозы АкРГ с увеличением риска хромосомной нестабильности в условиях комплексного воздействия факторов производственной среды.

## Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование проведено при финансовой поддержке гранта РФФИ 18-44-420017-р-а и государственного задания № 0352-2016  
Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Mun SA. Vliyanie rosta dobychi uglya na zagryaznenie atmosfery i zabolevaemost' rakom legkogo v Kemerovskoy oblasti. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2013; (1): 69. Russian (Мун С.А. Влияние роста добычи угля на загрязнение атмосферы и заболеваемость раком легкого в Кемеровской области //Современные проблемы науки и образования. 2013. № 1. С. 69.)
2. Smerhovskiy Z, Landa K, Rucssne P, Juzova D, Brabec M, Zudova Z. Increased risk of cancer in radon-exposed miners with elevated frequency of chromosomal aberrations. *Mutat Res*. 2002; 514(1-2): 165-176.
3. Leon-Mejia G, Quintana M, Debastiani R, Dias J, Espitia-Perez L, Hartmann A. Genetic damage in coal miners evaluated by buccal micronucleus cytome assay. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2014; 107: 133-139.
4. Ulker OC, Ustundag A, Duydu Y, Yucesoy B, Karakaya A. Cytogenetic monitoring of coal workers and patients with coal workers' pneumoconiosis in Turkey. *Environ Mol Mutagen*. 2008; 49(3): 232-237.
5. Kloosterman WP, Hochstenbach R. Deciphering the pathogenic consequences of chromosomal aberrations in human genetic disease. *Mol Cytogenet*. 2014; 7: 100-112. doi: 10.1186/s13039-014-0100-9
6. Rafii S, O'Regan P, Xinarianos G et al. A potential role for the XRCC2 R188H polymorphic site in DNA damage repair and breast cancer. *Hum Mol Genet*. 2002; 11(12): 1433-1438.
7. Fayaz S, Karimmirza M, Tanhaei S, Fathi M, Torbati PM, Fard-Esfahani P. Increased risk of differentiated thyroid carcinoma with combined effects of homologous recombination repair gene polymorphisms in an Iranian population. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014; 14(11): 6727-6731.
8. Lyapunova NA, Porokhovnik LN, Kosyakova NV, Mandron IA, Tsvetkova TG. Viability of carriers of chromosomal abnormalities depends on genomic dosage of active ribosomal genes (rRNA genes). *Russian Journal of Genetics*. 2017; 53(6): 722-731. Russian (Ляпунова Н.А., Пороховник Л.Н., Косякова Н.В., Мандрон И.А., Цветкова Т.Г. Жизнеспособность носителей хромосомных аномалий зависит от геномной дозы активных рибосомных генов (генов рРНК) //Генетика. 2017. Т. 53, № 6. С.722-731.)
9. McStay B. Nucleolar organizer regions: genomic 'dark matter' requiring illumination. *Genes Dev*. 2016. 30(14): 1598-1610. doi: 10.1101/gad.283838.116.
10. Lyapunova NA. Ribosomal genes in the human genome: contribution to genetic individuality and phenotypic manifestation of the gene dose. *Annals of the Russian academy of medical science*. 2000; (5): 19-23. Russian (Ляпунова Н.А. Рибосомные гены в геноме человека: вклад в генетическую индивидуальность и фенотипическое проявление дозы гена //Вестник Российской академии медицинских наук. 2000. № 5. С. 19-23.)

11. Minina V, Sinitsky M, Druzhinin V et al. Chromosome aberrations in peripheral blood lymphocytes of lung cancer patients exposed to radon and air pollution. *Eur. J. Cancer Prev.* 2016; (1). doi: 10.1097/CEJ.0000000000000270.
12. <http://browser.1000genomes.org>
13. Minina VI, Druzhinin VG. Genomic dosages of active rRNA genes in coke-oven workers. *Russian Journal of Genetics.* 2004; 40(12): 1702-1708. Russian (Минина В.И., Дружинин В.Г. Геномные дозы активных генов рРНК у рабочих коксохимического производства //Генетика. 2004. Т. 40, № 12. С. 1702-1708.)
14. Timofeeva AA, Minina VI, Druzhinin VG, Golovina TA, Tolochko TA, Larionov AV. Cytogenetic effects of excessive radon exposure depending. *Ecological genetics.* 2017; 15(4): 33-40. doi: 10.17816/ecogen15433-40. Russian (Тимофеева А.А., Минина В.И., Дружинин В.Г., Головина Т.А., Толочко Т.А., Ларионов А.В. Цитогенетические эффекты сверхнормативного воздействия радона в зависимости от индивидуальной дозы активных рибосомных генов //Экологическая генетика. 2017. № 4. С. 33-40.)
15. Viktorova TV, Khusnutdinova EK, Viktorov VV et al. Analysis of chromosome aberrations and nucleolar-forming chromosome regions in workers in the production of pyromellitic dianhydride: On the possible adaptive role of Ag-NOR variants. *Russian Journal of Genetics.* 1994; 30(7): 992-998. Russian (Викторова Т.В., Хуснутдинова Э.К., Викторов В.В. и др. Анализ хромосомных aberrаций и ядрышкообразующих районов хромосом у рабочих производства пиромеллитового диангирида: О возможной адаптивной роли вариантов Ag-ЯОР //Генетика. 1994. Т. 30, № 7. С. 992-998.)



Статья поступила в редакцию 29.08.2018 г.

Горохова Л.Г., Коновалова Н.Г., Загородникова О.А., Рукавицына Е.Д.  
 Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний,  
 Новокузнецкий институт (филиал) ФГБОУ ВО Кемеровский государственный университет,  
 Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей –  
 филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России,  
 г. Новокузнецк, Россия

## РАННЯЯ АБИЛИТАЦИЯ ДЕТЕЙ С СИНДРОМОМ ДАУНА В ДОМАШНИХ УСЛОВИЯХ

**Предмет исследования (наблюдения).** Ранняя абилитация детей с синдромом Дауна.

**Цель исследования** – проанализировать эффективность ранней абилитации детей с синдромом Дауна в домашних условиях.

**Методы исследования.** Контроль развития ребенка командой специалистов в начале исследования и в эпилептические периоды: шесть, девять месяцев и в возрасте одного года.

**Основные результаты.** К концу первого года жизни задержка в психомоторном развитии у шестерых детей отмечалась на два эпилептических срока, а у четырех – на один.

**Область их применения.** Процесс абилитации детей с синдромом Дауна. Отделения детской неврологии, центры медико-психолого-педагогического сопровождения детей.

**Выводы.** Создание абилитационной среды в семье обеспечивает двигательное, эмоциональное и речевое развитие ребенка с синдромом Дауна. Команда специалистов должна сопровождать семью в процессе абилитации, помогать родителям больных детей адаптироваться к особым потребностям ребенка, а также к новой родительской роли.

**Ключевые слова:** синдром Дауна; дети; родители; абилитация.

Gorokhova L.G., Konovalova N.G., Zagorodnikova O.A., Rukavitsyna E.D.  
 Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases,  
 Novokuznetsk Institute (Branch) of the Kemerovo State University,  
 Novokuznetsk State Institute of Postgraduate Medicine, Novokuznetsk, Russia

### EARLY ABILITATION OF BABIES WITH DOWN'S SYNDROME AT HOME

**Subject.** Early abilitation of babies with Down's syndrome.

**Objective** – to analyze the effectiveness of early abilitation of babies with Down's syndrome at home.

**Methods.** Control of baby's development by a team of the specialists at the beginning of this study and in epicrisis periods: at the age of six, nine and twelve months.

**Results.** By the end of the first year of life, the delay in psychomotor development was noted in six babies for two epicrisis terms, and in four babies – for one.

**Area of application.** The process of abilitation of babies with Down's syndrome. Departments of pediatric neurology, centers for medical, psychological and pedagogical support of children.

**Conclusions.** Creation of an abilitation environment in the family provides the motor, emotional and speech development of babies with Down's syndrome. The team of the specialists should accompany the family in the abilitation process, help the sick babies' parents to adapt to the special baby's needs as well as to a new parent's role.

**Key words:** Down's syndrome; babies; parents; abilitation.

Практически до конца XX столетия в нашей стране доминировала стратегия воспитания детей с ограниченными возможностями в специализированных сегрегационных учреждениях. Последние десятилетия наблюдается изменение подхода к содержанию, воспитанию и обучению детей с умственной отсталостью, в частности с синдромом Дауна. Уровень достижений в направлении деинституализации варьирует в разных странах в зависимости от начала гуманистических преобразований и социально-экономического потенциала государства. В период, когда в США и странах Европы получило распространение научно подтвержденное мнение о том, что пребывание детей и взрослых с особыми потреб-

ностями в учреждениях интернатного типа не является лучшим и единственным выбором, все большее число детей с инвалидностью стали воспитываться в семьях.

Дети с синдромом Дауна и их родители представляют собой постоянную группу пациентов, нуждающихся в междисциплинарном сопровождении. Наряду с растущим количеством обращений в программы раннего вмешательства родителей, воспитывающих детей с синдромом Дауна в семье, по-прежнему большинство детей с этим диагнозом передаются в дома ребенка. В условиях депривации, в отсутствии близкого социального окружения дети с синдромом Дауна не могут полностью реализовать потенциал своих возможностей.

Болезнь Дауна – самая распространенная на сегодняшний день хромосомная патология. Невзирая на возможности пренатальной диагностики, частота заболевания в популяции достигает 0,97-1,4‰ [1, 2]. Существуют цитогенетические варианты синдрома Да-

#### Корреспонденцию адресовать:

КОНОВАЛОВА Нина Геннадьевна,  
 654080, г. Новокузнецк, ул. Тольятти, д. 42, кв. 13.  
 Тел.: +7-903-908-18-61.  
 E-mail: konovalovang@yandex.ru

уна: полная трисомия 21 вследствие нерасхождения хромосом в мейозе составляет около 95 % всех случаев, на мозаичные формы трисомии 21 (47, +21/46) приходится порядка 2 %, еще 3-4 % возникают по типу Робертсоновских транслокаций между акроцентриками (D/21 и G/21) [1].

Больные дети имеют характерный вид: монголоидные черты лица, брахицефалия, плоский затылок, мегалоглоссия, маленькие, деформированные ушные раковины, складка на шее, пониженный мышечный тонус, характерные складки на ладонях [3]. Фенотипические признаки позволяют с большой долей вероятности предположить синдром Дауна сразу после родоразрешения и назначить исследование кариотипа. Установленный диагноз диктует необходимость начала абилитационного процесса, поскольку при правильном лечении, обучении и воспитании такие дети могут стать полноценными членами семьи [4, 5]. Причем результаты абилитации тем лучше, чем раньше начата работа с ребенком [6].

Абилитация ребенка с синдромом Дауна — задача для команды специалистов разного профиля. Она реализуется в санаториях, реабилитационных центрах, центрах медико-психолого-педагогической поддержки. Везде специалисты работают с детьми курсами. Но, по мнению большинства специалистов, успех обеспечивает абилитационная среда, в которой ребенок пребывает постоянно [7].

Для полноценной абилитации недостаточно кратковременного пребывания ребенка в абилитационной среде, например, только на время коррекции в условиях медико-психолого-педагогического центра или на время получения курса лечения в детском санатории. Необходимо создать абилитационную среду в месте постоянного проживания ребенка. Если ребенок будет находиться в такой среде с младенческого возраста, ее воздействие на дальнейшее развитие ребенка будет более эффективно.

**Цель работы** — проанализировать эффективность ранней абилитации детей с синдромом Дауна в домашних условиях.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Наблюдали 10 детей обоего пола с четырехмесячного возраста до трех лет с синдромом Дауна, родители которых обратились в центры медико-психолого-педагогической поддержки г. Новокузнецка. Родители были обучены проведению занятий с детьми

по индивидуальной программе, разработанной для каждой семьи, с учетом состояния ребенка, условий его проживания. Программа предусматривала постановку задач в направлении двигательного, речевого, психомоторного развития. В процессе работы специалистов с детьми родители тоже проходили специальное обучение, что позволило им создать дома абилитационную среду. Родителям были выданы формы для ведения дневника с целью регулярной фиксации динамики развития ребенка. Особое значение придавалось психологической поддержке матери, семьи в целом.

Критерии включения в исследование: наличие синдрома Дауна у ребенка и согласие родителей на участие в исследовании. Критерии исключения: коморбидная патология, служащая противопоказанием к проведению занятий с ребенком, отказ родителей от участия в исследовании. Работа одобрена этическим комитетом факультета дошкольной и коррекционной педагогики Новокузнецкого института (филиала) ФГБОУ КемГУ (протокол № 1 от 10.01.16).

При построении индивидуальных программ работы с детьми исходили из того, что только комплексный медико-психолого-педагогический подход способен обеспечить успех абилитационного процесса. Под наблюдение были взяты дети в возрасте четырех месяцев. Контроль развития ребенка проводили в начале исследования и в соответствующие эпикризные периоды: шесть, девять месяцев и в возрасте одного года. Работа специалистов, в группу которых входили невролог, психолог, специалист по лечебной физкультуре и дефектолог, включала занятия с детьми, обучение родителей, выдачу рекомендаций для самостоятельной работы дома как во время прохождения курса занятий со специалистами, так и в межкурсовой период.

Развитие детей с болезнью Дауна имеет особенности, которые определили акценты абилитационной работы. Для синдрома Дауна характерна гипоплазия мозжечка, следствием чего выступают общая мышечная гипотония, трудности формирования координации движений, от выполнения простых локомоторных и мануальных функций до артикуляции и фонации. Избирательно страдает гиппокамп, в результате чего нарушаются связи различных мозговых структур между собой. Как следствие, страдают память, внимание, обучаемость [3]. Мышление тугоподвижно, дети трудно переключаются с одного вида деятельности на другой; однако они склонны к подражанию,

### Сведения об авторах:

ГОРОХОВА Лариса Геннадьевна, канд. биол. наук, ведущий науч. сотрудник, лаборатория экспериментальных гигиенических исследований, ФГБУ КППЗ; доцент, кафедра естественнонаучных дисциплин и методики преподавания, Новокузнецкий институт (филиал) ФГБОУ ВО КемГУ, г. Новокузнецк, Россия. E-mail: ponomarikova@mail.ru

КОНОВАЛОВА Нина Геннадьевна, доктор мед. наук, профессор, кафедра теории и методики спортивных дисциплин, Новокузнецкий институт (филиал) ФГБОУ ВО КемГУ; профессор, кафедра неврологии, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия. E-mail: konovalovang@yandex.ru

ЗАГОРОДНИКОВА Ольга Александровна, канд. мед. наук, доцент, кафедра педиатрии, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия.

РУКАВИЦЫНА Елена Дмитриевна, олигофренопедагог, ст. преподаватель, кафедра специальной педагогики, психологии и теоретических основ обучения, Новокузнецкий институт (филиал) ФГБОУ ВО КемГУ, г. Новокузнецк, Россия.

легко поддаются внушению. Эмоциональный дефект, как правило, менее глубокий, чем интеллектуальный [4].

Исходя из перечисленных особенностей, родители в работе опирались на рефлекторную активность, которую вызывали в облегченных, затем — в обычных и, наконец, в усложненных условиях; механическую память; подражание и положительные эмоции [8]. Формируя локомоторную и поструральную активность, следили за симметрией формирования поз и движений.

Длительность домашних занятий составляла от 5 до 20 минут, в зависимости от самочувствия и настроения ребенка, 4-8 раз в день во время любого общения: игры, смены одежды, подготовки к кормлению, сборов на прогулку, во время самой прогулки.

Двигательное развитие включало формирование поструральной, локомоторной активности, мануальных функций в порядке, определенном онтогенезом здорового младенца.

Для формирования контроля положения головы использовали следующие рефлексы: ориентировочный, вестибулотонические и орального автоматизма. При общении с ребенком стимулировали ориентировочный рефлекс, поочередно размещая по разным сторонам от головы яркие, звучащие, любимые ребенком игрушки. Перед едой несколько раз стимулировали рефлексы орального автоматизма, вызывая повороты и наклоны головы. Проходя мимо ребенка, лежащего на животе, стимулировали рефлекс Галанта путём точечных надавливаний и штрихом [9]. Стимулировали вестибулотонические рефлексы в вертикальном положении ребенка на руках у взрослого, спинкой к груди взрослого, страхуя голову от запрокидывания и фиксируя грудную клетку. Взрослый делал наклоны малой амплитуды и повороты, затем усложняли условия, удерживая ребенка в полувертикальном положении.

Для формирования рефлекторного ползания ребенка укладывали на живот, головой в сторону левой руки взрослого, правая рука фиксировала грудь и приподнимала правый бок. При этом ребенок рефлекторно сгибал правую ножку, левую ладонь взрослого подставляли под стопу правой ножки, согнутой в колене и надавливали на подошву, вызывая рефлекторное разгибание правой ножки, одновременно перемещая ребенка вперед, приподнимали левый бок, вызывая рефлекторное сгибание левой ножки, повторяли действия с левой ножкой.

Для формирования переворотов стимулировали вестибулотонические рефлексы: перекачивая ребенка с боку на бок в положении лежа на спине, кружились с ребенком на руках у взрослого поочередно вправо и влево, поддерживали ребенка в положении на груди и на спине в воздухе с опорой ногами о тело взрослого — «парение». Из положения на спине потягивали ребенка за ручку, провоцируя его сопротивление и переход в положение опоры на противоположный локоть, задерживали в этом положении, удерживая за таз или туловище в течение 6-10 сек., после чего позволяли вернуться в исходное положение. Удерживая ребенка на весу одной рукой под грудь, другой — под живот, создавали «парение», переворачивали в положение полубока, стимулируя асимметричный шейнотонический рефлекс, с отведением ручки в сторону и раскрытием ладони опускали ребенка до опоры ладони на поверхность, удерживали в этом положении, позволяя балансировать. Выкладывали ребенка на живот с валиком под грудь; в этом положении точно стимулировали межлопаточную область, стимулируя опорную функцию рук. Вызывали локомоторные рефлексы с рук: из положения опоры на обеих ладонях переваливали ребенка то на одну, то на другую руку.

При формировании подъема на четвереньки и ползания стимулировали локомоторные рефлексы: клали руку взрослого под грудку ребенка, лежащего на животе, переворачивали ребенка на бок, провоцируя рефлекторное сгибание противоположной ножки, переваливали в положение опоры на одно колено, не позволяя опираться всем весом. Ребенок рефлекторно выставлял вперед другое колено, в этот момент ребенка переваливали на выставленное колено.

Для занятия с ребенком родители использовали фитбол. Располагая ребенка спиной на мяче, перекачивали фитбол, тем самым провоцировали ребенка осуществить перевороты на бок, на живот, перевод через сторону в положение сидя. Продолжая перекачивать фитбол с ребенком в положении животом на мяче, провоцировали перевороты на бок, удержание в этом положении, переход на четвереньки, формировали опору на кисти, локомоторный рефлекс с рук, отведение руки и ноги.

Психомоторное развитие включало стимуляцию тактильного, зрительного, слухового восприятия, формирование различных видов схвата, начиная от плоскостного, заканчивая щипцовым, зрительно-мотор-

#### Information about authors:

GOROKHOVA Larisa Gennadyevna, candidate of biological sciences, leading researcher, laboratory for experimental hygienic researches, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases; docent, chair of natural and scientific disciplines and teaching methods, Novokuznetsk Institute (Branch) of the Kemerovo State University, Novokuznetsk, Russia. E-mail: ponomarikova@mail.ru

KONOVALOVA Nina Gennadyevna, doctor of medical sciences, professor, chair for the theory and methodology of sports disciplines, Novokuznetsk Institute (Branch) of the Kemerovo State University; professor, neurology chair, Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians, Novokuznetsk, Russia. E-mail: konovalovang@yandex.ru

ZAGORODNIKOVA Olga Aleksandrovna, candidate of medical sciences, docent, pediatrics chair, Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians, Novokuznetsk, Russia.

RUKAVITSYNA Elena Dmitrievna, oligophrenopedagogue, senior lecturer, chair for special pedagogy, psychology and theoretical foundations of education, Novokuznetsk Institute (Branch) of the Kemerovo State University, Novokuznetsk, Russia.

ного и слухо-моторного взаимодействия. Для этого каждый раз, проходя мимо ребенка, поглаживали его по спинке сверху вниз, от основания шеи к кончикам пальцев рук, от крестца к кончикам пальцев ног. Во время проведения занятий, при каждой смене одежды делали детям легкий массаж, включавший поглаживания тела по массажным линиям. Играли в пальчиковые игры («Сорока-ворона», «Пальчик-пальчик, где ты был» и другие), показывали детскими пальчиками части лица взрослого и ребенка, катали детскими ручками мячики разной текстуры и размеров. Вкладывали ребенку в руки звучащие игрушки, провоцировали его удерживать эти игрушки, перекладывать их из руки в руку, передавать взрослому и забирать себе снова; перебирали детскими ручками различные крупы, кедровые, грецкие орехи, шишки в коробочках, рисовали по песку, красили красками. Обращали внимание на цветовые предпочтения ребенка и проявление им интереса к различным предметам, в последующем делали акцент в работе именно на эти предметы и цвета. Раскладывали интересные для ребенка предметы вокруг него и стимулировали его показать пальцем, что именно он хочет взять, тем самым формировали ему указательный жест. По мере освоения манипуляций помощь уменьшали, но взрослые постоянно контролировали ребенка в процессе его занятий с мелкими предметами в течение всего периода наблюдения.

Предречевое развитие включало стимуляцию слухового восприятия и подготовку речевого аппарата. Первое достигалось использованием звучащих игрушек, проговариванием всех действий при общении с ребенком, четкой артикуляцией при произношении каждого звука, провокацией достигали повторения ребенком отдельных слогов. Взрослые повторяли за ребенком произнесенные им звуки, артикулируя так же как он, и тем самым стимулировали его произнести их еще раз.

В предречевом развитии большую роль играет тренировка мускулатуры. Стимуляцию рефлексов орального автоматизма: хоботкового, поискового Куссмауля, ладонно-ротового Бакина — проводили незадолго перед каждым кормлением, поскольку эти рефлекссы ярче проявляются натощак. Родители легко осваивали игры с соской, в которые играли в перерывах между кормлениями. Ребенку предлагали соску, когда он начинал сосать, соску смещали вверх, вниз, вправо, влево, по диагонали, по кругу в разные стороны. Задачей ребенка было удерживать соску, когда взрослые смещали и тянули ее с такой силой, чтобы ребенок имел возможность все-таки ее удерживать, но, в то же время, чтобы это ему стоило усилий и равномерно развивало движения языка и мышц окрестности рта во всех направлениях.

Глотательный рефлекс стимулировали несколько раз отдельно от остальных непосредственно перед кормлением путем легкого поглаживания передней поверхности шеи в направлении сверху вниз. До тех пор, пока у ребенка были нарушения координации сосательного и глотательного рефлекссов, глотательный рефлекс стимулировали также в перерывах

между кормлением. Это позволяло избежать затекания молочной смеси в нос и профилактировало аспирацию в дыхательные пути.

Эмоциональному развитию детей способствовало то, что взрослые общались с ними регулярно, все свои действия сопровождали проговариванием и ласковыми прикосновениями, доброжелательно разговаривая с ребенком лицом к лицу, придавали лицу радостное выражение с широко открытыми глазами, улыбкой, на что ребенок тоже начинал отвечать осознанной улыбкой. Родственники поддерживали любые попытки ребенка проявить инициативу, отмечали и развивали интерес, общались с ним «на равных», поддерживали и одобряли самостоятельные действия ребенка, выражали положительные эмоции в случае проявления детской инициативы, интереса. Ребенка хвалили за каждое достижение: сумел удержать игрушку, издал звук, улыбнулся, перевернулся... Неодобрительные реакции в адрес ребенка не практиковались и были недопустимыми.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Мы проанализировали стартовое психомоторное развитие детей, вошедших в группу наблюдения в возрасте четырех месяцев. Развитие трех младенцев соответствовало нижней границе возрастного коридора, они контролировали положение головы, переворачивались со спины на бок, удерживали вложенные в руку предметы, осознанно улыбались. При этом у них сохранялся низкий мышечный тонус, открытый рот, слюнотечение, язык выступал из полости рта, однако эти дети не имели проблем, связанных со вскармливанием. Первая девочка в этом возрасте могла сосать смесь из бутылочки при условии кормления с участием взрослого. Двое других детей самостоятельно сосали смесь из бутылочки без активной помощи со стороны близких людей.

Родители остальных семерых участников группы испытывали большие трудности при кормлении своих детей. Со слов взрослых, сосательный рефлекс присутствовал у всех детей, а трудности при кормлении были связаны с плохим удержанием соски во рту и нарушением координации сосания и глотания, вследствие чего смесь вытекала изо рта и из носа, часто наблюдались поперхивания, вплоть до эпизодов кратковременного апноэ.

Четверо детей до трехмесячного возраста находились в условиях госпитализации и кормились через зонд. Психомоторное развитие задерживалось на один эпикризный срок. У двоих из этих детей отмечалась грубая задержка в психоэмоциональном развитии в связи с длительным пребыванием в отделении реанимации новорожденных без родителей.

Все родители и дети находились под наблюдением специалистов, которые занимались с детьми, обучали членов семей и давали им «домашние» задания. Родители дисциплинированно выполняли полученные задания. В результате в семьях была организована реабилитационная среда, которая определила вектор развития детей.

Все дети к шестимесячному возрасту могли одновременно самостоятельно удерживать голову в положении на животе и при вертикализации тела, реагировали на громкие звуки и яркие предметы в поле их зрения, уверенно сосали смесь из бутылочки.

К девяти месяцам жизни дети осваивали перевороты со спины на живот и с живота на спину. После введения прикормов (каши, овощное пюре) маленькие пациенты научились глотать и могли удерживать пищу во рту. К этому же возрасту у всех обследованных сформировались эмоциональные реакции на родственников, звуковые и зрительные стимулы.

К году у всех без исключения присутствовало эмоциональное гуление, дети могли удерживать позу сидя без дополнительной опоры спиной, самостоятельно вставали на четвереньки. Из этого положения пятеро детей могли сделать несколько шагов к интересующему их предмету, остальные — раскачивались, стоя на четвереньках. Четверо детей освоили стояние у опоры, могли сделать несколько приставных шагов вдоль нее. Все ребята осознанно брали и удерживали заинтересовавшие их игрушки в двух руках, как одновременно, так и попеременно. Дети предпочитали играть яркими звучащими игрушками, по разному реагировали на звуки, издаваемые разными предметами, музыкальными инструментами (барабан, бубен, мегаллофон...).

Дети были научены есть с ложки и пить из чашки с помощью родителей. Абсолютно всем детям для тренировки жевательных мышц предлагалось детское печенье, которое они с удовольствием ели.

Словарный запас, соответствующий годовалому ребенку, не имел никто, но отдельные слоги «ма-мама», «ба-ба-ба», «дай» могли произносить шестеро из наблюдаемой группы. Все дети без исключения периодически держали рот приоткрытым, изредка высовывали язык. Слюнотечения не отмечалось ни у кого.

Таким образом, к концу первого года жизни задержка в психомоторном развитии у шестерых детей отмечалась на два эпикризных срока, а у четырех — на один.

## ОБСУЖДЕНИЕ

В последнее десятилетие в России наметилась тенденция, при которой количество младенцев и детей раннего возраста с особыми потребностями, оставляемых в семьях и не передающихся на воспитание в дома ребенка, увеличивается. Все более востребован-

ными становятся службы сопровождения маленьких детей из групп риска и их родителей, а также области знаний, сопряженные с организацией не только медицинской, но и психолого-педагогической помощи семье, воспитывающей младенца с особыми потребностями [10].

Развитие ребенка раннего возраста в большой мере определяется его окружением. Однако для успешного развития «особого» ребенка, в частности с синдромом Дауна, необходима специальная работа с родителями: обучение формированию двигательных, коммуникативных, речевых навыков с учетом особенностей таких детей. К аналогичному заключению пришли коллеги, исследовавшие связь развития общения у ребенка раннего возраста с синдромом Дауна с характеристиками его семейного окружения [11, 12]. По мнению зарубежных исследователей, широко распространенные в США и в странах Западной Европы и Скандинавии программы раннего вмешательства, а именно абилитации для детей с особыми потребностями от рождения до трех лет и их родителей, показали свою эффективность и позитивное влияние на развитие особого ребенка, его взаимодействие с близкими взрослыми и повысили качество социальной адаптации этих детей [13].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты нашей работы нельзя назвать неожиданными, они подтверждают факт, что создание абилитационной среды в семье обеспечивает двигательное, эмоциональное и коммуникативное развитие ребенка с синдромом Дауна. Для создания такой среды необходимо активное участие всех членов семьи (бабушек, дедушек, старших братьев и сестер) и, в первую очередь, родителей ребенка на занятиях со специалистами, а также регулярные самостоятельные занятия дома по несколько раз в день.

Все семьи без исключения отметили важную роль команды специалистов, которая сопровождала ребенка и семью в процессе абилитации и помогла, в том числе родителям, пережить тяжелые негативные чувства и постепенно адаптироваться к специфическим потребностям их «особых» детей, а также к новой родительской роли.

## Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Buslaeva EN, Maksimova NI. Clinical and cytogenetic characteristics of the most common chromosomal diseases using the example of Down's syndrome. *European Research*. 2016; (11): 77-79. Russian (Буслаева Е.Н., Максимова Н.И. Клинико-цитогенетические характеристики наиболее распространенных хромосомных болезней на примере синдрома Дауна // *European Research*. 2016. № 11. С. 77-79.)
2. Mamedzade GT. Medical and social aspects of the formation of fetal chromosomal diseases and their prevention (at the example of Down's syndrome). *Fundamental researches*. 2011; (2): 106-111. Russian (Мамедзаде Г.Т. Медико-социальные аспекты формирования хромосомных болезней плода и их профилактика (на примере синдрома Дауна) // *Фундаментальные исследования*. 2011. № 2. С. 106-111.)

3. Grigoryev KI, Vykhristyuk OF, Donin IM, Zavadenko AN. Down's syndrome: comorbidity and program objectives in the work of pediatrician with such children. *Difficult patient*. 2017; 15(1-2): 64-70. Russian (Григорьев К.И., Выхристюк О.Ф., Донин И.М., Заваденко А.Н. Синдром Дауна: коморбидность и программные цели в работе врача-педиатра с такими детьми //Трудный пациент. 2017. Т. 15, № 1-2. С. 64-70.)
4. Yevtushenko OS, Yevtushenko SK, Lisovsky YeV, Poroshina YeV, Aleshnikova LYa, Yevdushchenko TG. Cerebrocurin in complex rehabilitation of children with Down's disease in specialized rehabilitation center. *Child's health*. 2008; (3): 63-66. Russian (Евтушенко О.С., Евтушенко С.К., Лисовский Е.В., Порошина Е.В., Алешникова Л.Я., Евдущенко Т.Г. Цереброкурин в комплексной реабилитации детей с болезнью Дауна в условиях специализированного центра реабилитации //Здоровье ребенка. 2008. № 3. С. 63-66.)
5. Poroshina EV, Yevdushchenko TG., Yevtushenko OS, Yanovskaya NV. Rehabilitation of children with Down's disease in a specialized rehabilitation center. *International Neurological Journal*. 2014; (3): 168-169. Russian (Порошина Е.В., Евдущенко Т.Г., Евтушенко О.С., Яновская Н.В. Реабилитация детей с болезнью Дауна в условиях специализированного реабилитационного центра //Международный неврологический журнал. 2014. № 3. С. 168-169.)
6. Anisimova IS. Some aspects of early care for children with Down's syndrome. *Social integration and the development of ethno-cultures in the Eurasian space*. 2017; (5-2): 18-21. Russian (Анисимова И.С. Некоторые аспекты ранней помощи детям с синдромом Дауна //Социальная интеграция и развитие этнокультур в евразийском пространстве. 2017. № 5-2. С. 18-21.)
7. Zolotkova EV, Uchaikina OYu. Psychological and pedagogical support of social adaptation of preschool children with Down's syndrome. In: Psychological and pedagogical support of children with disabilities in the context of educational modernization: monograph. Ryabova NV, Gamaunova AN, editors. Saransk, 2016. P. 30-74. Russian (Золоткова Е.В., Учайкина О.Ю. Психолого-педагогическое сопровождение социальной адаптации дошкольников с синдромом Дауна //Психолого-педагогическое сопровождение детей с ограниченными возможностями здоровья в условиях модернизации образования: монография /под ред. Н.В. Рябовой, А.Н. Гамаюновой. Саранск, 2016. С. 30-74.)
8. Zagorodnikova OA, Kirillova SV, Kovaleva SA, Konovalova NG, Fedorova VV. Rehabilitation of infants with perinatal pathology of the central nervous system. Novokuznetsk, 2011. 221 p. Russian (Загородникова О.А., Кириллова С.В., Ковалева С.А., Коновалова Н.Г., Федорова В.В. Реабилитация младенцев с перинатальной патологией центральной нервной системы. Новокузнецк, 2011. 221 с.)
9. Zagorodnikova OA, Konovalova NG. Method of Galant's reflex formation in infants with spinal disorders. RF patent for invention No. 2581272 dated 23.03.2016; claimed 28.04.2015; publ. 20.04.2016. Bulletin № 11. Russian (Загородникова О.А., Коновалова Н.Г. Способ формирования рефлекса Галанта у младенцев со спинальными нарушениями: патент РФ на изобретение № 2581272 от 23.03.2016; заявл. 28.04.2015; опубл. 20.04.2016. Бюл. № 11.)
10. Palmov OI. Mental development of children with Down's syndrome in the process of early intervention: cand. psychol. sci. abstracts diss. St. Petersburg, 2006. 25 p. Russian (Пальмов О.И. Психическое развитие детей с синдромом Дауна в процессе раннего вмешательства: автореф. дис. ... канд. психол. наук. Санкт-Петербург, 2006. 25 с.)
11. Ayvazyan EB, Odinkova GYu. Relationship of communication development in the child of an early age with Down's syndrome with the characteristics of his family environment. In: *Almanac of the Kazan Federal University: the materials of the X International Scientific and Educational Conference «Actual problems of special psychology and correctional pedagogy: theory and practice»*. Kazan, 2016. Part 1. P. 16-20. Russian (Айвазян Е.Б., Одинокова Г.Ю. Связь развития общения у ребенка раннего возраста с синдромом Дауна с характеристиками его семейного окружения //Альманах Казанского федерального университета: матер. X Междунар. науч.-образоват. конф. «Актуальные проблемы специальной психологии и коррекционной педагогики: теория и практика». Казань, 2016. Часть 1. С. 16-20.)
12. Esirova TP, Kobyakova EA, Merkovskaya AV. Complex development of children with Down's syndrome. Novosibirsk, 2015. 36 p. Russian (Есипова Т.П., Кобякова Е.А., Мерковская А.В. Комплексное развитие детей с синдромом Дауна. Новосибирск, 2015. 36 с.)
13. Guralnick MJ. Developmental and systems linkages in early intervention for children with Down syndrome. In: *Down syndrome: A review of current knowledge*. Rondal JA, Perera J, Nadel L, editors. London: C. Whurr., 1999. P. 51-63.





Статья поступила в редакцию 4.07.2018 г.

Левченко К.Ф., Баранов А.И.  
 Медицинский центр «Гранд Медика»,  
 Новокузнецкий клинический онкологический диспансер,  
 НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава РФ,  
 г. Новокузнецк, Россия

## ВАКУУМНАЯ АСПИРАЦИОННАЯ БИОПСИЯ В ДИАГНОСТИКЕ И МАЛОИНВАЗИВНОМ ЛЕЧЕНИИ ВНУТРИПРОТКОВЫХ ПАПИЛЛОМ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ

В статье описано применение метода вакуумной аспирационной биопсии (ВАБ) при внутрипротоковых папилломах молочных желез для диагностических и лечебных целей. Диагностика внутрипротоковых папиллом сегодня неоднозначна и вызывает много вопросов и дискуссий. Терапевтический аспект применения ВАБ вызывает еще больше вопросов у специалистов разных стран. Однако ВАБ имеет неоспоримые плюсы в диагностике и лечении внутрипротоковых изменений молочных желез. ВАБ постепенно вытесняет избыточно радикальные подходы в лечении разных нозологий молочных желез и внутрипротоковые изменения не являются исключением.

**Ключевые слова:** вакуумная аспирационная биопсия; внутрипротоковая папиллома; атипичная гиперплазия; доброкачественные заболевания; молочная железа; диагностика.

Levchenko K.F., Baranov A.I.  
 Medical Center «Grand medica»,  
 Novokuznetsk Clinical Oncology Center,  
 Novokuznetsk State Institute of Postgraduate Medicine, Novokuznetsk, Russia

### VACUUM-ASSISTED BREAST BIOPSY IN THE DIAGNOSIS AND MINIMALLY INVASIVE TREATMENT INTRADUCTAL PAPILLOMAS OF THE BREAST

The article describes the application of the method of vacuum-assisted breast biopsy (VAB) in intraductal papillomas of the breast for diagnostic and therapeutic purposes. Diagnosis of intraductal papillomas ambiguous and raises many questions and discussions. The therapeutic aspect of VAB application raises even more questions among specialists from different countries. However, VAB has undeniable advantages in the diagnosis and treatment of intraductal changes of the breasts. VAB is gradually replacing the overly radical approaches in the treatment of various diseases of breasts and intraductal changes are no exception.

**Key words:** vacuum-assisted breast biopsy; intraductal papilloma; atypical hyperplasia; benign diseases of the breasts; diagnostics.

Внутрипротоковая папиллома (цистаденопапиллома) является доброкачественной эпителиальной опухолью протоков молочных желез. Чаще всего эта опухоль выявляется у женщин в предменопаузальном периоде [34, 41]. Внутрипротоковая папиллома в структуре доброкачественных опухолей молочных желез составляет порядка 0,8-1 % [34, 27]. Папилломы могут встречаться как в главных протоках, так и в периферических отделах молочных желез [42]. У молодых женщин в большинстве случаев папилломы множественные (папилломатоз), в подростковом возрасте встречается такое состояние, как «ювенильный папилломатоз» [1]. Нейштад Э.Л. и др. [34] отмечают, что развитие карциномы в цистаденопапилломе практически не бывает, однако имеются данные о повышенном риске малигнизации и высоком риске рецидива при множественных периферических папилломах [35].

Доброкачественные и злокачественные папиллярные поражения очень трудно морфологически диф-

ференцировать [10, 51]. Отсутствие значимых различий в симптомах при диагностике папиллом, а также возраст как критерий, классифицирование по шкале BI-RADS не позволяют достоверно дифференцировать доброкачественные, нетипичные и злокачественные изменения [18, 15, 22].

При морфологической верификации наиболее трудна дифференциальная диагностика внутрипротоковой папилломы и папиллярной карциномы по материалу, полученному при трепанбиопсии (core-биопсии) [28]. Из-за малого объема выборки материала при трепанбиопсии папиллом возможно пропустить фокусы с атипией или злокачественные изменения в папилломах ввиду их гетерогенной структуры [38, 54]. Недооценка папиллом в плане наличия злокачественного процесса при core-биопсии составляет по разным данным 17-24 % [9, 46].

Результаты гистологии после трепанбиопсии (core-биопсии) и после хирургического удаления папиллом имеют различный процент обновления результатов [56, 57] и, по данным литературы, имеют существенный разбег: при атипичной гиперплазии от 0 до 62 %, при плоских эпителиальных атипиях от 0 до 21 %, при карциноме in situ от 0 до 60 % [4, 24, 26, 31, 32, 39, 47].

Микропапилломы, по данным Jaffer S. et al. [16], имеющие размер менее 2 мм, не имеют обновления

#### Корреспонденцию адресовать:

ЛЕВЧЕНКО Кирилл Федорович,  
 654007, г. Новокузнецк, ул. Кузнецкстроевский, д. 11,  
 ООО «Гранд Медика».  
 Тел.: +7-951-582-16-29.  
 E-mail: kemnano@rambler.ru

результатов гистологии, и в таком случае нуждаются только в динамическом наблюдении, а не в удалении.

Большое количество исследователей отмечает необходимость выполнения хирургического удаления папиллярных поражений молочных желез даже ввиду предварительной трепанобиопсии (core-биопсии) под визуальным контролем [7, 11, 25, 30, 40, 48].

Ряд авторов считают, что доброкачественные папилломы без признаков атипии [8, 58], имеющие не большой размер [17] или диагностированные с помощью вакуумной аспирационной биопсии [7, 45], должны подвергаться не хирургическому лечению, а наблюдению с динамическим контролем посредством следователи [50, 52] рекомендуют хирургическое удаление даже доброкачественных папиллом.

Вакуумная аспирационная биопсия (ВАБ) впервые была одобрена для клинического использования в США в 1995 году [37]. Показаниями для применения метода с диагностической целью являются не пальпируемые, подозрительные на рак новообразования молочных желез, классифицируемые по системе BI-RADS как категории 4 и 5 [13, 55], пальпируемые подозрительные на рак молочной железы новообразования и микрокальцинаты [23, 36]. С лечебной целью ВАБ рассматривается как метод тотальной биопсии или резекции патологических изменений молочных желез не подозрительных на рак объемом до 8 см<sup>3</sup>, такие как фиброаденомы молочных желез, рецидивирующие кисты, а также внутрипротоковые и внутрикистозные изменения [13].

Имеются данные, которые свидетельствуют о том, что использование ВАБ позволят достаточно точно дифференцировать папиллярные поражения с атипией и без нее [19, 59], и важным здесь является то, что при ВАБ с использованием зонда G11 возможно получить материала в пять раз больше, чем при трепанобиопсии (core-биопсии) иглой G14 [2]. Трепанобиопсия (core-биопсия) папиллярных поражений характеризуется большим количеством ложноотрицательных заключений и частотой обновления гистологических заключений, чем ВАБ [20]. Кроме того, использование ВАБ при DCIS и атипичной протоковой гиперплазии сопровождается менее интенсивными темпами обновления результатов гистологии [5, 12]. Папилломы с эпителиальной атипией, верифицированные посредством трепанобиопсии (core-биопсии) под контролем УЗИ иглой G14, являются показанием к обязательному хирургическому удалению

ввиду высокого риска злокачественных изменений (примерно 1 пациент из двух). Папилломы без эпителиальной атипии, верифицированные иглой G14, не исключают злокачественные изменения, которые могут быть верифицированы посредством хирургического удаления (риск – примерно у одного из 8 пациентов), поэтому рекомендуется их хирургическое удаление или удаление с помощью ВАБ [3].

По данным Yang Y. et al. [57], ни одна из диагностированных методом ВАБ папиллом не имела признаков малигнизации на протяжении 24 мес. наблюдения.

Небольшие папиллярные поражения, удаленные полностью зондами G8-11, при ВАБ исключают необходимость хирургического вмешательства [19, 29]. Хирургическое лечение доброкачественной папилломы может не требоваться после ВАБ с использованием зонда G11, однако при атипичной картине должно выполняться стандартное хирургическое лечение [7]. Moon S.M. et al. [33] отмечают, что оккультные доброкачественные папиллярные поражения могут удаляться посредством вакуумной аспирационной биопсии или наблюдаться, если атипия при биопсии не была обнаружена. Доброкачественные папиллярные поражения, которые диагностируются и удаляются методом ВАБ, не требуют дальнейшего диагностического повторного хирургического иссечения, если хирурги уверены, что эти поражения были полностью удалены [14], однако в таком случае требуется долгосрочное наблюдение [44]. По данным Kim M.J. et al. [19], после ВАБ папиллярных изменений у 85 % на рентгенограммах они более не визуализировались.

ВАБ рассматривается как менее инвазивный метод, который дешевле и быстрее в исполнении, чем другие методы [49].

Важным является вопрос отбора пациентов с внутрипротоковыми папилломами для выполнения ВАБ и хочется остановиться на изученных факторах, которые могут повлиять на выбор объема вмешательства. Ряд авторов отмечают, что пациенты старше 50 лет с папилломой имели достоверно более высокий риск развития рака ( $p = 0,001$ ), также высокий риск наблюдался при выделениях из соска ( $p = 0,05$ ), наличии микрокальцинатов ( $p = 0,02$ ), поэтому авторы склоняются к хирургическому варианту лечения при наличии указанных факторов риска [43]. По данным Yang Y. et al. [57], злокачественные изменения при папилломах диагностировались, в основном, у лиц старше 45 лет. По мнению Jung S.Y. et al. [17], фак-

#### Сведения об авторах:

ЛЕВЧЕНКО Кирилл Федорович, врач онколог, маммолог, ООО «Гранд Медика», г. Новокузнецк, Россия. E-mail: kemnano@rambler.ru  
 БАРАНОВ Андрей Игоревич, доктор мед. наук, зав. кафедрой хирургии, урологии, эндоскопии, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАН-ПО Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия. E-mail: bar106@yandex.ru

#### Information about authors:

LEVCHENKO Kirill Fedorovich, doctor oncologist, mammologist, Medical Center «Grand medica», Novokuznetsk, Russia. E-mail: kemnano@rambler.ru  
 BARANOV Andrey Igorevich, doctor of medical sciences, head of department of surgery, urology and endoscopy, Novokuznetsk State Institute of Improvement of Doctors, Novokuznetsk, Russia. E-mail: bar106@yandex.ru

торами риска злокачественного процесса при папилломе выступали пальпаторно определяемая масса ( $p = 0,001$ ), объемные изменения на маммограммах ( $p = 0,04$ ), поэтому пациенты с низким риском развития злокачественного процесса могут избежать немедленного хирургического лечения по поводу папилломы и подвергаться внимательному контролю.

Holley S.O. et al. [15] указывают, что на установление патоморфологом диагноза «Доброкачественная папиллома» влияет объем материала, и здесь в выгодном свете предстает ВАБ как метод забора достаточного количества материала. Кроме того, дополнительные комментарии по нозологии делают заключение патоморфолога более объективным. Поэтому участие патоморфолога в диагностике позволяет избежать многих проблем и выбрать тактику не оперативного лечения, а наблюдения.

Вопрос с применением ВАБ в диагностике внутрипротоковых папиллом вполне изучен и имеет до-

казательную базу, что позволяет рекомендовать этот метод. Однако вопрос с использованием ВАБ для лечения внутрипротоковых папиллом молочных желез остается открытым. Ряд авторов серьезно рассматривают ВАБ как альтернативу хирургическому лечению внутрипротоковых папиллом [21, 53], другие исследователи не считают ВАБ альтернативой хирургического лечения [6, 46, 50, 52]. В заключении хочется сказать, что использование ВАБ в лечении папиллом возможно, но должно быть дифференцированным, учитывать факторы риска, и должно быть основано на результатах комплексной диагностики.

#### Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Vysotskaya IV, Letyagin VP. Benign diseases of the breasts. М.: СИМК, 2013. P. 32. Russian (Высоцкая И.В., Летягин В.П. Доброкачественные заболевания молочных желез. М.: СИМК, 2013. С. 32.)
2. Berg WA, Krebs TL, Campassi C, Magder LS, Sun CC. Evaluation of 14- and 11-gauge directional, vacuum-assisted biopsy probes and 14-gauge biopsy guns in a breast parenchymal model. *Radiology*. 1997; 205: 203-208.
3. Bianchi S, Bendinelli B, Saladino V, Vezzosi V, Brancato B, Nori J et al. Non-malignant breast papillary lesions – b3 diagnosed on ultrasound-guided 14-gauge needle core biopsy: analysis of 114 cases from a single institution and review of the literature. *Pathol Oncol Res*. 2015; 21(3): 535-546.
4. Burbank F. Stereotactic breast biopsy of atypical ductal hyperplasia and ductal carcinoma in situ lesions: improved accuracy with directional, vacuum-assisted biopsy. *Radiology*. 1997; 202: 843-847.
5. Cassano E, Urban LA, Pizzamiglio M, Abbate F, Maisonneuve P, Renne G et al. Ultrasound-guided vacuum-assisted core breast biopsy: experience with 406 cases. *Breast Cancer Res Treat*. 2007; 102: 103-110.
6. Chang JM, Cho N, Moon WK, Park JS, Chung SY, Jang M. Does ultrasound-guided directional vacuum-assisted removal help eliminate abnormal nipple discharge in patients with benign intraductal single mass? *Korean J Radiol*. 2009; 10(6): 575-80.
7. Chang JM, Han W, Moon WK, Cho N, Noh DY, Park IA et al. Papillary lesions initially diagnosed at ultrasound-guided vacuum-assisted breast biopsy: Rate of malignancy based on subsequent surgical excision. *Ann Surg Oncol*. 2011; 18: 2506-2514.
8. Chang JM, Moon WK, Cho N, Han W, Noh DY, Park IA et al. Risk of carcinoma after subsequent excision of benign papilloma initially diagnosed with an ultrasound (US)-guided 14-gauge core needle biopsy: A prospective observational study. *Eur Radiol*. 2010; 20: 1093-1100.
9. Cyr AE, Novack D, Trinkaus K, Margenthaler JA, Gillanders WE, Eberlein TJ et al. Are we overtreating papillomas diagnosed on core needle biopsy? *Ann Surg Oncol*. 2011; 18: 946-951.
10. Fenoglio C, Lattes R. Sclerosing papillary proliferations in the female breast. A benign lesion often mistaken for carcinoma. *Cancer*. 1974; 33: 691-700.
11. Grady I, Gorsuch H, Wilburn-Bailey S. Ultrasound-guided, vacuum-assisted, percutaneous excision of breast lesions: an accurate technique in the diagnosis of atypical ductal hyperplasia. *J Am Coll Surg*. 2005; 201: 14-17.
12. Gendler LS, Feldman SM, Balassanian R, Riker MA, Frencher SK, Whelan DB et al. Association of breast cancer with papillary lesions identified at percutaneous image-guided breast biopsy. *Am J Surg*. 2004; 188: 365-370.
13. Hai-Lin Park, So Yong Chang, Jung Yin Huh, Ji Young Kim. Is Further Diagnostic Surgery Necessary for the Benign Papillary Lesions that Are Diagnosed by Large Volume Vacuum Assisted Breast Biopsy? *J Breast Cancer*. 2010; 13(2): 206-211.
14. Hahn M, Krainick-Strobel U, Toellner T, Gissler J, Kluge S, Krapfl E et al. Interdisciplinary consensus recommendations for the use of vacuum-assisted breast biopsy under sonographic guidance: first update 2012. *Ultraschall Med*. 2012; 33(4): 366-371.
15. Holley SO, Appleton CM, Farria DM, Reichert VC, Warrick J, Allred DC et al. Pathologic outcomes of nonmalignant papillary breast lesions diagnosed at imaging-guided core needle biopsy. *Radiology*. 2012; 265(2): 379-384.
16. Jaffer S, Bleiweiss IJ, Nagi C. Incidental intraductal papillomas (<2 mm) of the breast diagnosed on needle core biopsy do not need to be excised. *Breast J*. 2013; 19: 130-133.
17. Jung SY, Kang HS, Kwon Y, Min SY, Kim EA, Ko KL et al. Risk factors for malignancy in benign papillomas of the breast on core needle biopsy. *World J Surg*. 2010; 34: 261-265.
18. Kil WH, Cho EY, Kim JH, Nam SJ, Yang JH. Is surgical excision necessary in benign papillary lesions initially diagnosed at core biopsy? *Breast J*. 2008; 17: 258-262.
19. Kim MJ, Kim EK, Kwak JY, Son EJ, Park BW, Kim SI et al. Nonmalignant papillary lesions of the breast at US-guided directional vacuum-assisted removal: a preliminary report. *Eur Radiol*. 2008; 189: 1774-1783.
20. Kim MJ, Kim SI, Youk JH, Moon HJ, Kwak JY, Park BW et al. The diagnosis of non-malignant papillary lesions of the breast: comparison of ultrasound-guided automated gun biopsy and vacuum-assisted removal. *Clin Radiol*. 2011; 66(6): 530-535.

21. Ko ES, Han H, Lee BH, Choe du H. Sonographic changes after removing all benign breast masses with sonographically guided vacuum-assisted biopsy. *Acta Radiol.* 2009; 50(9): 968-974.
22. Lam WW, Chu WC, Tang AP, Tse G, Ma TK. Role of radiologic features in the management of papillary lesions of the breast. *AJR Am J Roentgenol.* 2006; 186(5): 1322-1327.
23. Lee SH, Kim EK, Kim MJ, Moon HJ, Yoon JH. Vacuum-assisted breast biopsy under ultrasonographic guidance: analysis of a 10-year experience. *Ultrasonography.* 2014; 33(4): 259-266.
24. Liberman L, Dershaw DD, Glassman JR, Abramson AF, Morris EA, LaTrenta LR et al. Analysis of cancers not diagnosed at stereotactic core breast biopsy. *Radiology.* 1997; 203: 151-157.
25. Liberman L, Tornos C, Huzjan R, Bartella L, Morris EA, Dershaw DD. Is surgical excision warranted after benign, concordant diagnosis of papilloma at percutaneous breast biopsy? *AJR Am J Roentgenol.* 2006; 186: 1328-1334.
26. Londero V, Zuiiani C, Linda A, Vianello E, Furlan A, Bazzocchi M. Lobular neoplasia: core needle breast biopsy underestimation of malignancy in relation to radiologic and pathologic features. *Breast.* 2008;17:623-630.
27. Mammology: national leadership /ed. AD Kaprin, NI Rogkova. 2 edition, revised augmented. M.: GEOTAR-Media, 2016. P. 294. Russian (Маммология: национ. руков-во /под ред. А.Д. Каприна, Н.И. Рожковой. 2-е изд. перераб. доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. С. 294.)
28. Mammology: national leadership /ed. AD Kaprin, NI Rogkova. 2 edition, revised augmented. M.: GEOTAR-Media, 2016. P. 197. Russian (Маммология: национ. руков-во /под ред. А.Д. Каприна, Н.И. Рожковой. 2-е изд. перераб. доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. С. 197.)
29. Maxwell AJ. Ultrasound-guided vacuum-assisted excision of breast papillomas: review of 6-years experience. *Clin Radiol.* 2009; 64: 801-806.
30. Mercado CL, Hamele-Bena D, Oken SM, Singer CI, Cangiarella J. Papillary lesions of the breast at percutaneous core-needle biopsy. *Radiology.* 2006; 238: 801-808.
31. Mesurole B, Perez JC, Azzumea F, Lemercier E, Xie X, Aldis A et al. Atypical ductal hyperplasia diagnosed at sonographically guided core needle biopsy: frequency, final surgical outcome, and factors associated with underestimation. *AJR Am J Roentgenol.* 2014; 202: 1389-1394.
32. Middleton LP, Grant S, Stephens T, Stelling CB, Sneige N, Sahin AA. Lobular carcinoma in situ diagnosed by core needle biopsy: when should it be excised? *Mod Pathol.* 2003; 16: 120-129.
33. Moon SM, Jung HK, Ko KH, Kim Y, Lee KS. Management of Clinically and Mammographically Occult Benign Papillary Lesions Diagnosed at Ultrasound-Guided 14-Gauge Breast Core Needle Biopsy. *J Ultrasound Med.* 2016; 35(11): 2325-2332.
34. Neyshtadt EL, Vorob'eva OA. Pathology of the breast. SPb.: Publishing Foliant, 2003. P. 79. Russian (Нейштадт Э.Л., Воробьева О.А. Патология молочной железы. СПб.: ООО «Изд-во Фолиант», 2003. С. 79.)
35. Ouchi N, Abe R, Kasai M. Possible cancerous change of intraductal papillomas of the breast. A 3- D reconstruction study of 25 cases. *Cancer.* 1984; 54: 605-611.
36. Park HL, Min SY, Kwon SH, Song JY, Shin H, Nam SJ et al. Nationwide survey of use of vacuum-assisted breast biopsy in South Korea. *Anticancer Res.* 2012; 32(12): 5459-5464.
37. Parker SH, Dennis MA, Stavros AT, Johnson KK. Ultrasound-guided mammtomeotomy: a new breast biopsy technique. *J Diagn Med Sonogr.* 1996; 12(2): 113-118.
38. Philpotts LE. Percutaneous breast biopsy: emerging techniques and continuing controversies. *Semin Roentgenol.* 2007; 42: 218-227.
39. Rakha EA, Lee AH, Jenkins JA, Murphy AE, Hamilton LJ, Ellis IO. Characterization and outcome of breast needle core biopsy diagnoses of lesions of uncertain malignant potential (B3) in abnormalities detected by mammographic screening. *Int J Cancer.* 2011; 129: 1417-1424.
40. Rizzo M, Lund MJ, Oprea G, Schniederjan M, Wood WC, Mosunjac M. Surgical follow-up and clinical presentation of 142 breast papillary lesions diagnosed by ultrasound-guided core-needle biopsy. *Ann Surg Oncol.* 2008; 15: 1040-1047.
41. Rosen PP. Rosen's breast pathology. 1st edn. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997.
42. Rosen PP. Rosen's breast pathology. 2nd edn. Philadelphia: LippincottWilliams&Wilkins, 2001.
43. Sakr R, Rouzier R, Salem C, Antoine M, Chopier J, Daran E et al. Risk of breast cancer associated with papilloma. *Eur J Surg Oncol.* 2008; 34(12): 1304-1308.
44. Seely JM, Verma R, Kielar A, Smyth KR, Hack K, Taljaard M et al. Benign Papillomas of the Breast Diagnosed on Large-Gauge Vacuum Biopsy compared with 14 Gauge Core Needle Biopsy – Do they require surgical excision? *Breast J.* 2017; 23(2): 146-153.
45. Shamonki J, Chung A, Huynh KT, Sim MS, Kinnaird M, Giuliano A. Management of papillary lesions of the breast: Can larger core needle biopsy samples identify patients who may avoid surgical excision? *Ann Surg Oncol.* 2013; 20: 4137-4144.
46. Shin HJ, Kim HH, Kim SM, Yang HR, Sohn JH, Kwon GY et al. Papillary lesions of the breast diagnosed at percutaneous sonographically guided biopsy: comparison of sonographic features and biopsy methods. *AJR Am J. Roentgenol.* 2008; 190: 630-636.
47. Sohn VY, Arthurs ZM, Kim FS, Brown TA. Lobular neoplasia: is surgical excision warranted? *Am Surg.* 2008; 74: 172-177.
48. Sydnor MK, Wilson JD, Hijaz TA, Massey HD, Shaw de Paredes ES. Underestimation of the presence of breast carcinoma in papillary lesions initially diagnosed at core-needle biopsy. *Radiology.* 2007; 242: 58-62.
49. Tang AP, Tse GM, Lam WW. Differentiation between Benign and Malignant Papillary Lesions of Breast: Excisional Biopsy and Stereotactic Vacuum-assisted Biopsy (Methodology). In: Hayat MA, ed. *Methods of Cancer Diagnosis, Therapy and Prognosis: Breast Carcinoma.* 1st edn. Dordrecht, Netherlands: Springer, 2008: 73-97.
50. Tatarian T, Sokas C, Rufail M, Lazar M, Malhotra S, Palazzo JP et al. Intraductal Papilloma with Benign Pathology on Breast Core Biopsy: To Excise or Not? *Ann Surg Oncol.* 2016; 23(8): 2501-2507.
51. Tavassoli FA, Schnitt SJ. Pathology of the breast. New York: Elsevier, 1992. P. 193-227.
52. Tran HT, Mursleen A, Mirpour S, Ghanem O, Farha MJ. Papillary Breast Lesions: Association with Malignancy and Upgrade Rates on Surgical Excision. *Am Surg.* 2017; 83(11): 1294-1297.
53. Torres-Tabanera M, Alonso-Bartolome P, Vega-Bolivar A, Sanchez-Gomez SM, Lag-Asturiano E, Sainz-Miranda M et al. Percutaneous microductectomy with a directional vacuum-assisted system guided by ultrasonography for the treatment of breast discharge: experience in 63 cases. *Acta Radiol.* 2008; 49(3): 271-276.

54. Ueng SH, Mezzetti T, Tavassoli FA. Papillary neoplasms of the breast. *Arch Pathol Lab Med.* 2009; 133: 893-907.
55. Wang ZL, Liu G, Huang Y, Wan WB, Li JL. Percutaneous excisional biopsy of clinically benign breast lesions with vacuum-assisted system: comparison of three devices. *Eur J Radiol.* 2012; 81(4): 725-730.
56. Wen X, Cheng W. Nonmalignant breast papillary lesions at core-needle biopsy: A meta-analysis of underestimation and influencing factors. *Ann Surg Oncol.* 2013; 20: 94-101.
57. Yang Y, Fan Z, Liu Y, He Y, Ouyang T. Is Surgical Excision Necessary in Breast Papillomas 10 mm or Smaller at Core Biopsy. *Oncol Res Treat.* 2018; 41(1-2): 29-34.
58. Youk JH, Kim EK, Kwak JY, Son EJ, Park BW, Kim SI. Benign papilloma without atypia diagnosed at US-guided 14-gauge coreneedle biopsy: Clinical and US features predictive of upgrade to malignancy. *Radiology.* 2011; 258: 81-88.
59. Zografos GC, Zagouri F, Sergentanis TN, Nonni A, Michalopoulos NV, Kontogianni P et al. Diagnosing papillary lesions using vacuum-assisted breast biopsy: should conservative or surgical management follow? *Onkologie.* 2008; 31: 653-656.



Статья поступила в редакцию 18.07.2018 г.

Панов А.А., Ланшаков В.А.

НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России,  
г. Новокузнецк, Россия

## ФАКТОРЫ РОСТА ОБОГАЩЕННОЙ ТРОМБОЦИТАМИ АУТОПЛАЗМЫ В РЕКОНСТРУКТИВНОЙ ИМПЛАНТОЛОГИИ ДЕГЕНЕРАТИВНО–ДИСТРОФИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ СУХОЖИЛИЙ

В статье представлен анализ литературы по лечению повреждений сухожилий в аспектах биоимплантологии, регенеративной медицины, реконструктивной хирургии и выбору оптимального сочетания пластических и биологических материалов для ревитализации сухожилия в ходе реконструктивного лечения.

**Заключение.** Несмотря на значительные успехи в регенеративной хирургии и биоимплантологии имеется ряд нерешенных вопросов в воссоздании структуры сухожилия, выборе оптимального скаффолда и стимуляторов заживления.

**Ключевые слова:** дегенеративно-дистрофическое заболевание; скаффолд; обогащенная тромбоцитами аутоплазма; факторы роста.

**Panov A.A., Lanshakov V.A.**

Novokuznetsk State Institute of Postgraduate Medicine, Novokuznetsk, Russia

### PLATELET-RICH PLASMA GROWTH FACTORS IN RECONSTRUCTIVE IMPLANTIOLOGY OF MUSCULOSKELETAL DEGENERATIVE-DYSTROPHIC DISEASES

The article presents an analysis of the literature on the treatment of tendon injuries in the aspects of bioimplantology, regenerative medicine, reconstructive surgery and the choice of the optimal combination of plastic and biological materials for tendon revitalization in the course of reconstructive treatment.

**Conclusions.** Despite significant advances in regenerative surgery and bioimplantology, there are a number of unresolved issues in the reconstruction of the tendon structure, the selection of the optimal scaffold.

**Key words:** degenerative-dystrophic disease; scaffold; platelet-rich autoplasm; growth factors.

Восстановление дефекта дегенеративно измененного сухожилия до сих пор имеет много нерешенных вопросов. Несмотря на развитие хирургических техник, совершенствование шовного материала, ключевым моментом продолжает оставаться васкуляризация восстанавливаемого участка.

Основные моменты реконструкции сухожилия:

- замещение дефекта,
- воссоздание объема и прочности сухожилия,
- обеспечение ревитализации, реваскуляризация дефекта.

Дегенеративные дистрофические изменения сухожилий осложняют повреждения эффектом «минус-ткани» и затрудняют тенорафию. Возникает необходимость замещения дефекта. Золотой стандарт замещения дефекта сухожилия – аутопластика. Пластика собственными тканями не сопряжена с риском инфекционных или иммунологических реакций. Восполнение дефекта при помощи кровоснабжаемого ауто сухожилия ограничивается локализацией удобных к перемещению участков. Свободный участок перемещаемого сухожилия сохраняет связь между матриксом и клеточными элементами, несет в себе жизнеспособные теноциты, сосуды стромы [12].

Аллосухожилия представляют собой коллагеновый матрикс, в течение 6-8 месяцев подлежащий реваскуляризации и последующей замене на собственную

ткань, однако процедура лиофилизации аллоткани оказывает неоднозначное влияние на структуру аллотрансплантатов [2].

Для успешного кровоснабжения сухожилия важен сохраненный паратенон. Ключевым моментом в восстановлении сухожилия, так или иначе, будет реваскуляризация замещенного дефекта.

С позиции имплантологии, замещаемый дефект ткани восстанавливают при помощи комбинации скаффолда, клеточных компонентов, факторов роста.

Скаффолд, как несущая база для реконструкции, в свою очередь может быть биодеградируемым или биоинертным. В реконструктивных вмешательствах на кости биодеградируемые материалы восполняют дефект, который затем замещается собственной костной тканью (бета-трикальцийфосфат, Chronos). Также для замещения костных дефектов применяется КоллапАн, сочетание гидроксиапатита, коллагена и антимикробных средств [10].

Скаффолд – трехмерная пористая или волокнистая матрица, обеспечивающая механический каркас для клеток [34]. В идеале скаффолд имеет ряд свойств для формирования полноценной замещаемой ткани. Такими свойствами являются: наличие адгезивной поверхности, способствующей пролиферации и дифференцировке клеток; биосовместимость и отсутствие иммунологического отторжения; нетоксичность; биодеградация, скорость которой соответствовала бы росту собственной ткани или биоинертности; оптимальный размер пор для пространственного распределения клеток, васкуляризации, а также диффузии питательных веществ и удаления продуктов жизнедеятельности [34]. Основные материалы для скафф-

#### Корреспонденцию адресовать:

ПАНОВ Алексей Александрович,  
654080, г. Новокузнецк, ул. Кирова, д. 91, кв. 56.  
Тел.: 8 (3843) 32-47-41; +7-913-323-98-81.  
E-mail: mangust98114@rambler.ru

фолдов — природные полимеры, синтетические полимеры и керамика. При синтезе скаффолда очень редко применяют один материал, чаще используют комбинацию [22].

Для восполнения дефекта кости ее разгружают при помощи металлоконструкций. Для восполнения дефекта сухожилия требуется фиксировать его концы на несколько месяцев. При этом полное выключение подвижности сегмента приводит к контрактурам и гипотрофии. Имобилизация сухожилия должна быть прицельной и позволять стимулировать его васкуляризацию и рост регенерата малыми нагрузками.

В пластике костных дефектов нет единых предпочтений по материалу для замещения, и используется сочетание биодеградируемых материалов-скаффолдов и аутологичных клеток [23].

В настоящее время в биотехнологии и генной инженерии исследуются биоматериалы на основе природных белков, таких как фиброин шелка, спидроин паутины. Привлекает их высокая прочность и способность к биодеградированию [1]. Фиброин шелка рассматривают как вариант покрытия нитей из ПЭТФ или материал для создания протезов сухожилий [32].

Исследуются белки из сочленений прыгательных ног блох и крыла стрекозы, а именно — резилин. Расправляясь, сжатый резилин отдает 97 % запасенной энергии, белок эластин, входящий в состав связок у млекопитающих — 85-90 %, лучшая резина — лишь 80 %. Белок резилин весьма стабилен: он сохраняет свою структуру и свойства и при воздействии низких температур, и при нагревании до 125°C, на его свойства не влияют ни спирты, ни такие сильные денатурирующие агенты, как формалин [17].

Данные исследования являются наукоемкими и трудоемкими, однако демонстрируют возможности генной инженерии и дают перспективы в регенеративной медицине.

У биодеградируемых материалов для сухожилий есть в настоящее время один существенный недостаток: время деградации и характер потери прочности материалом. Процесс потери прочности не контролируется и определяется площадью поверхности шовного материала с кровоснабжаемой тканью. Участки с большей васкуляризацией, таким образом, дадут большую интенсивность потери прочности шовного материала. В ходе заживления шовный материал вместе с сухожилием проходит фазы воспаления, когда альтерация и эксудация сменяются ревазуляризацией. Высок риск формирования несостоятельности сухожилия. Кроме того, белок спидроин в ходе биодеградации образует белок серицин, сильный аллерген для человека и млекопитающих.

Пока синтетических биодеградируемых имплантатов для сухожилий не создано, успешно применяется биоинертный полиэтилентерефталат. Этот не-

рассасывающийся синтетический материал в виде псевдомонофиламентной (плетеной) нити с покрытием из фторкаучука, силикона или полибутилата наиболее часто применяется в качестве шовного для сухожилий под названиями «Фторэст», «Этибонд» или «Суржидак». Бесшовная трубка из полиэтилентерефталатных нитей шахматного плетения представляет собой эндопротез сухожилий и связок (Дона-М) [8]. Полиэтилентерефталат биоинертен, репаративные процессы протекают в непосредственном контакте с его поверхностью. При этом прочностные свойства имплантатов из полиэтилентерефталата позволяют заместить сухожилия с высокой нагрузкой, такие как пяточное, переднюю крестообразную связку [14].

Другой биоинертный материал, применяемый для реконструктивных вмешательств на сухожилиях — сверхэластичный никелид титана.

Основная функция скаффолда в реконструктивной хирургии — заполнение дефекта и создание базы для клеточных компонентов и факторов роста. Микропористая структура никелида титана использовалась в качестве инкубатора клеточной культуры [6], а именно: клетки аллогенного костного мозга, гепатоциты, клетки поджелудочной железы [11]. По сути, конструкция из никелида титана применялась в качестве скаффолда [7]. Резонно было бы предложить использовать микропористую поверхность сверхэластичных имплантатов аналогичным образом.

#### Получение аутогенных стимуляторов регенерации

Стимуляторы регенерации, применяемые в реконструктивной хирургии, включают костные морфогенетические белки (англ. bone morphogenetic proteins), получаемые с помощью генной инженерии [26], мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки (ММСК), получаемые из костного мозга, жировой ткани или пульпы зуба [36]. Синтетические материалы по остеоиндуктивным и остеокондуктивным свойствам уступают аутоматериалам и алломатериалам [16]. Таким образом, пластика костных дефектов объединяет сложные технологии, ключевыми компонентами которых являются скаффолды, аутологичные стволовые клетки и биоактивные вещества [18]. Синтез скаффолда — сочетание несущей конструкции с микропористой поверхностью, насыщение скаффолда прогениторными клетками и включение в структуру скаффолда биоактивных веществ — важные моменты биоинженерии. Биоактивные вещества не только индуцируют тканевую дифференцировку, но и привлекают новые стволовые клетки носителя, а также стимулируют ангиогенез. В группу данных веществ входят в основном различные ростовые факторы (TGF- $\beta$ , в том числе и BMP, IGF, FGF, PDGF, VEGF и др.) [25, 29, 37].

#### Сведения об авторах:

ПАНОВ Алексей Александрович, канд. мед. наук, доцент, кафедра травматологии и ортопедии, НГИУВ — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия. E-mail: mangust98114@rambler.ru

ЛАНШАКОВ Виталий Алексеевич, доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой травматологии и ортопедии, НГИУВ — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия.

Ввиду технических сложностей получения таких стимуляторов регенерации рассматриваются материалы менее инвазивные в процедуре получения и менее затратные в процессе подготовки к введению. Более тридцати лет ведутся научные исследования по воздействию тромбоцитарных факторов роста на процессы репаративной регенерации тканей. Костный морфогенетический протеин был получен в Калифорнийском университете менее затратным способом [38], а именно, обогащением аутоплазмы тромбоцитами.

Обогащенная тромбоцитами аутоплазма (ОТП, или англ. PRP, platelet-rich plasma) успешно применялась в кардиохирургии, челюстно-лицевой хирургии, спортивной травматологии, дерматологии. Имеются разработки по замещению дефекта хрящевой и костной ткани [3] и восстановлению сухожилий [13].

Главное свойство аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами — содержание тромбоцитов от 1 млн/мкл [21, 31]. При двухэтапном центрифугировании можно получить концентрацию тромбоцитов выше, но, во-первых, нет достоверных данных положительного эффекта более высокой концентрации тромбоцитов и, во-вторых, доказано, что при двухэтапном центрифугировании ультраструктура тромбоцитов повреждается сильнее, чем при одноэтапном [30]. Существует несколько способов получения PRP, все они сводятся к различиям массы клеток крови и разделению крови под действием центробежной силы при центрифугировании.

PRP содержит факторы роста, адгезивные молекулы и цитокины, стимулирующие репаративные и анаболические процессы в поврежденных тканях, а также обладающие противовоспалительным эффектом. В ходе активации PRP из альфа-гранул тромбоцитов высвобождаются: тромбоцитарный фактор роста (platelet-derived growth factor — PDGF), трансформирующий фактор роста (transforming growth factor beta — TGF- $\beta$ ), фактор роста эпителия (epithelium growth factor — EGF) и фактор роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor — VEGF) [15, 33].

Важно, что все факторы роста влияют на мембранные рецепторы, а не на ядро клетки, поэтому не оказывают канцерогенного действия [31].

Кроме перечисленных факторов роста, в плотных гранулах тромбоцитов содержатся серотонин, гистамин, допамин, АДФ, АТФ, кальций и катехоламины. Серотонин и гистамин привлекают макрофаги; макрофаги, в свою очередь, привлекают стволовые клетки из костного мозга в очаг повреждения [9].

### **Влияние цитокинов и факторов роста на репаративную регенерацию сухожилия**

Органотипическое заживление сухожилия включает два этапа: первый, включающий три фазы — аль-

терации и воспаления (начало — 24 часа с момента травмы или операции), экссудативного воспаления (1-4 суток с момента альтерации) и фибропластическую фазу (5-28 суток с момента альтерации); и второй этап — ремоделирование (29-112 суток) [35].

Начало фазы экссудативного воспаления запускает в очаге повреждения воспаление, в котором принимают участие эндогенные стимуляторы репаративной регенерации сухожильной ткани в эту фазу. К ним относятся цитокины, фактор некроза опухоли, эпидермальный, тромбоцитарный, фибробластический факторы роста, а также умеренные концентрации биологически активных веществ, ионов водорода, полиамины, антикейлоны и др. [27].

Как видно, воздействие на сухожилие обогащенной тромбоцитами аутоплазмы немаловажно для органотипического заживления в первые двое суток после альтерации, вне зависимости от причин, повлекших последнюю: повреждение сухожилия или оперативное вмешательство на поврежденном сухожилии, заживление идет по одному механизму. Фибропластическая фаза, продолжающая заживление, включает интенсивную васкуляризацию регенерата, появление большого количества незрелых фибробластов и трансформацию их в зрелые. Процесс упорядочивания коллагеновых волокон в регенерате идет параллельно снижению экссудативной реакции. Стимуляция ангиогенеза в фибропластической стадии готовит сухожилие к ремоделированию, когда примерно на тридцатые сутки формируется внеклеточный матрикс и упорядочиваются коллагеновые волокна [5].

Соотношение коллагена разных типов определяет саму возможность органотипического заживления сухожилия [20]. Фибриллогенез в стадии ремоделирования в условиях недостатка коллагена VI типа дает большое количество аномальных фибрилл с меньшим диаметром сечения. Формируется сухожилие с меньшей жесткостью, большей эластичностью и риском перерастяжения [27].

Разработка реабилитационных мер и практик для оптимизации стадии ремоделирования сухожилия является важным условием для органотипического заживления сухожилия [4]. Считается, что процесс органотипического заживления заканчивается в среднем к 112 суткам.

Воздействие на органотипическое заживление сухожилия — важный аспект получения состоятельного регенерата.

Если в клеточной терапии скаффолды служат, помимо несущей базы, еще и защитой внедряемых клеток от иммунной системы, для обогащенной тромбоцитами аутоплазмы иммунный конфликт исключен. Биоинертный никелид титана в виде текстильных и вязаных имплантатов действует как пластический материал с эффектом скаффолда.

#### **Information about authors:**

PANOV Alexey Aleksandrovich, candidate of medical sciences, docent, department of traumatology and orthopedic surgery, Novokuznetsk State Institute of Postgraduate Medicine, Novokuznetsk, Russia. E-mail: mangust98114@rambler.ru

LANSHAKOV Vitaliy Alekseevich, doctor of medical sciences, professor, head of department of traumatology and orthopedic surgery, Novokuznetsk State Institute of Postgraduate Medicine, Novokuznetsk, Russia.



В литературе неоднократно встречается термин «активация» по отношению к обогащенной тромбоцитами аутоплазме. Описывают активацию как дополнительное введение хлорида кальция (в системе АСР™ от Arthrex), человеческого тромбина (GPS от Biomet) или тромбина животного происхождения (SmartPrep от Harvest Technologies, Plymouth) [19, 24]. Ввиду самопроизвольной активации тромбоцитов в операционном поле, дополнительное введение активирующих агентов не вполне корректно и не является строго необходимым моментом [28].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обогащенная тромбоцитами аутоплазма — несложный в получении материал, успешно применяемый в качестве активатора репаративных процессов тканей с возможностью сочетания с биоинертными

синтетическими материалами. Легкость получения материала без проблем для донорского места или риска инфекционных или иммунных осложнений делает ОТП идеальным материалом для пластики. Сочетание обогащенной тромбоцитами аутоплазмы с текстильными и вязаными имплантатами из никелида титана дает богатые перспективы в лечении дегенеративных дистрофических повреждений сухожилий. Недостаточно изучены отдаленные результаты лечения повреждений сухожилий, требуются дальнейшие клинические и экспериментальные исследования.

## Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Agapova OI. Silk fibroin and spidroin bioengineering constructions for regenerative medicine and tissue engineering (review). *Modern Technologies in Medicine*. 2017; 9(2): 190-206. Russian (Агапова О.И. Биоинженерные конструкции на основе фиброина шелка и спидроина для регенеративной медицины и тканевой инженерии (обзор) //Современные технологии в медицине. 2017. Т. 9, № 2. С. 190-206.)
2. Belousov AE. Plastic, reconstructive and esthetic surgery. SPb.: Hippocrates, 1998. 744 p. Russian (Белусов А.Е. Пластическая, реконструктивная и эстетическая хирургия. — СПб.: Гиппократ, 1998. — 744 с.)
3. Brehov VL. Surgical treatment of patients with chondral and bone tissue defects using platelet-rich plasma: abstract dis ... kand. med. sciences. Kursk, 2007. 20 p. Russian (Брехов В.Л. Хирургическое лечение больных с дефектами костной и хрящевой тканей с применением богатой тромбоцитами аутоплазмы: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Курск, 2007. 20 с.)
4. Gershubrg MI, Popov SN, Ahmida AM. Physical rehabilitation after surgical treatment of calcaneal tendon rupture. *Curative physical training and sports medicine*. 2012; (7): 28-34. Russian (Гершбург М.И., Попов С.Н., Ахмида А.М. Физическая реабилитация после оперативного лечения разрыва ахиллова сухожилия у спортсменов //Лечебная физкультура и спортивная медицина. 2012. № 7. С. 28-34.)
5. Gorbach EN, Matveyeva EL, Romanenko SA, Nakoskina NV, Yemanov AA. Dermal extracellular matrix of experimental animals in Ilizarov technique calf elongation. *Orthopaedic Genius*. 2011; (3): 137-141. Russian (Горбач Е.Н., Матвеева Е.Л., Романенко С.А., Накоскина Н.В., Еманов А.А. Состояние внеклеточного матрикса кожи экспериментальных животных при удлинении голени по Илизарову //Гений ортопедии. 2011. № 3. С. 137-141.)
6. Gunter VE. Shape memory materials in medicine. Tomsk, 2014. 342 p. Russian (Гюнтер В.Э. Материалы с памятью формы в медицине. Томск, 2014. 342 с.)
7. Dambayev GT, Guenther VE, Khodorenko VN, Zagrebini LV, Smolyaninov ES, Cherdyntseva NV et al. Implant for surgical treatment of internal organs diseases: Pat. N 2143867 RF- 23/06/2000. Russian (Дамбаев Г.Ц., Гюнтер В.Э., Ходоренко В.Н., Загребин Л.В., Смольянинов Е.С., Чердынцева Н.В. и др. Имплантат для хирургического лечения заболеваний внутренних органов: Патент 2143867 Рос. Федерация. 2000. Бюл. № 1.)
8. Zagorodnij NV et al. Tendon and ligament endoprosthesis. Pat. N 2289361 RF 20/12/2006. Russian (Загородний Н.В. и др. Эндопротез для замещения поврежденных связок и сухожилий. Патент РФ N 2289361от 20/12/2006.)
9. Kazakova IA. Macrofag Mechanisms of the influence of macrophages on reparative regeneration: abstract dis. ... kand. biol. sciences. Ekaterinburg, 2014. 24 p. Russian (Казакова И.А. Механизмы влияния макрофагов на репаративную регенерацию: автореф. дис. ... канд. биол. наук. Екатеринбург, 2014. 24 с.)
10. Kesyan GA, Berchenko GN, Urazgil'deev RZ, Mikelaishvili DS, Shulashov BN. Combined application of platelet-rich plasma and biocomposite material collapse in complex treatment of patients with non-united fractures and pseudarthrosis of extremity long bones. *Vestnik travmatologii i ortopedii imeni N.N. Priorova*. 2011; (2): 26-32. Russian (Кесян Г.А., Берченко Г.Н., Уразгильдеев Р.З., Микелаишвили Д.С., Шулашев Б.Н. Сочетанное применение обогащенной тромбоцитами аутоплазмы и биокomпозиционного материала коллапан в комплексном лечении больных с длительно несрастающимися переломами и ложными суставами длинных костей конечностей //Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. 2011. № 2. С. 26-32.)
11. Kokorev OV, Khodorenko VN, Dambaev GT, Gunther VE. Functional characteristics of tissue equivalents of various tissues using porous-permeable incubators of titanium nickelide. *Bulletin of the East Siberian Scientific Center SBRAMS*. 2015; 2(102): 73-79. Russian (Кокорев О.В., Ходоренко В.Н., Дамбаев Г.Ц., Гюнтер В.Э. Функциональная нагрузка тканевых эквивалентов различных тканей с использованием пористо-проницаемых инкубаторов из никелида титана //Бюллетень ВШЦ СО РАМН. 2015. № 2(102). С. 73-79.)
12. Matev IB, Bankov SD. Rehabilitation of injuries of the hands. Sofia: Medicine and physical Education, 1981. 256 p. Russian (Матев И.Б., Банков С.Д. Реабилитация при повреждениях руки. София: Медицина и Физкультура, 1981. 256 с.)
13. Nakhapetyan TG. Experimental-morphological and clinical rationale for the use of platelet-rich autoplasm in surgical treatment of ruptures of the Achilles tendon: abstract dis. ... cand. med. sciences. M., 2013. 26 p. Russian (Нахапетян Т.Г. Экспериментально-морфологическое и клиническое обоснование применения обогащенной тромбоцитами аутоплазмы при хирургическом лечении разрывов ахиллова сухожилия: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2013. 26 с.)

14. Shormanov AM, Bakhteeva NKH, Norkin AI, Sadykov RSh, Chibrikov AG, Schukovskiy VV. The results of synthetic implants application in acl (anterior cruciate ligament) damage treatment. *Modern problems of science and education*. 2015; (5): 345. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=22683>. Russian (Шорманов А.М., Бахтеева Н.Х., Норкин А.И., Садыков Р.Ш., Чибриков А.Г., Щуковский В.В. Результаты применения синтетических имплантов в лечении повреждений передней крестообразной связки //Современные проблемы науки и образования. 2015. № 5; 345. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=22683>.)
15. Antonaides HN, Williams LT. Human platelet-derived growth factor: structure and functions. *Federation Proceedings*. 1983; 42: 2630-2634.
16. Bauer TW, Muschler GF. Bone graft materials. An overview of the basic science. *Clin Orthop Relat Res*. 2000; 10: 27.
17. Burrows M. Energy storage and synchronisation of hind leg movements during jumping in planthopper insects (Hemiptera, Issidae). *J. Exp. Biol*. 2010; 213: 469-478.
18. Chan BP, Leong KW. Scaffolding in tissue engineering: general approaches and tissue-specific considerations. *Eur Spine J*. 2008; 17(Suppl 4): 467-479.
19. Chih-Hwa C. Graft healing in anterior cruciate ligament reconstruction. *Sports Med, Arthroscopy, Rehabilitation, Therapy & Technology*. 2009; (1): 21.
20. Coupee C, Hansen P, Kongsgaard M et al. Lower strength of the human posterior patellar tendon seems unrelated to mature collagen cross-linking and fibril morphology. *J of Applied Physiology*. 2010; 108(1): 47-52.
21. Fernandez-Barbero JE et al. Flow cytometric and morphological characterization of platelet-rich plasma gel. *Clin. Oral Implants Res*. 2006; 17(6): 687-693.
22. Gleeson JP, O'Brien FJ. Composite scaffolds for orthopaedic regenerative medicine. *Advances in Composite Materials for Medicine and Nanotechnology*. 2011; 10: 33-59.
23. Grayson WL, Frohlich M, Yeager K, Bhumiratana S, Chan ME, Cannizzaro C et al. Engineering anatomically shaped human bone grafts. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010; 107(8): 3299-3304.
24. Harner CD, Olson E, Irgang JJ et al. Allograft versus autograft anterior cruciate ligament reconstruction: 3- to 5-year outcome. *Clin Orthop*. 1996; 324: 134-144.
25. Hofmann S, Garcia-Fuentes M. Bioactive scaffolds for the controlled formation of complex skeletal tissues. In: *Regenerative medicine and tissue engineering: cells and biomaterials*. Ed. by Eberli D. Rijeka: In Tech; 2011; p. 393-432, <http://dx.doi.org/10.5772/22061>.
26. Hustedt JW, Jegede KA, Badrinath R, Bohl DD, Blizzard DJ, Grauer JN. Optimal aspiration volume of vertebral bone marrow for use in spinal fusion. *Spine J*. 2013; 13(10): 1217-1222.
27. Izu Y, Ansoorge HL, Zhang G et al. Dysfunctional tendon collagen fibrillogenesis in collagen VI null mice. *Matrix biology*. 2011; 30(1): 53-61.
28. Lopez-Vidriero E, Krista AG, David AS et al. The Use of Platelet-Rich Plasma in Arthroscopy and Sports Medicine: Optimizing the Healing Environment. *Arthroscopy*. 2010; 26(2): 269-278.
29. Luginbuehl V, Meinel L, Merkle HP, Gander B. Localized delivery of growth factors for bone repair. *Eur J Pharm Biopharm*. 2004; 58(2): 197-208.
30. Maria JH et al. Effectiveness of Two Methods for Preparation of Autologous Platelet-Rich Plasma: An Experimental Study in Rabbits. *Eur. J. Dent*. 2010; 4(4): 395-402.
31. Marx R. Platelet-rich plasma: evidence to support its use. *Oral Maxillofac Surg*. 2004; 62(4): 489-496.
32. Naghashzargar E, Fare S, Catto V, Bertoldi S, Semnani D, Karbasi S, Tanzi MC. Nano/micro hybrid scaffold of PCL or P3HB nanofibers combined with silk fibroin for tendon and ligament tissue engineering. *J Appl Biomater Funct Mater*. 2015; 13(2): 156-168.
33. Schmitt JM et al. Bone morphogenetic proteins: An update on basic biology and clinical relevance. *J. Orthop. Res*. 1999; 17: 269-278.
34. Stella JA, D'Amore A, Wagner WR, Sacks MS. On the biomechanical function of scaffolds for engineering loadbearing soft tissues. *Acta Biomater*. 2010; 6(7): 2365-2381.
35. Strickland JW. Development of Flexor Tendon Surgery: Twenty-Five Years of Progress. *J. Hand Surgery*. 2000; 25(2): 214-235.
36. Strioga M, Viswanathan S, Darinskas A, Slaby O, Michalek J. Same or not the same? Comparison of adipose tissue-derived versus bone marrow-derived mesenchymal stem and stromal cells. *Stem Cells and Development*. 2012; 21(14): 2724-2752.
37. Sundelacruz S, Kaplan DL. Stem cell-and scaffold-based tissue engineering approaches to osteochondral regenerative medicine. *Semin Cell Dev Biol*. 2009; 20(6): 646-655.
38. Urist MR, Strates BS. Bone morphogenetic protein. *J. Dent. Res*. 1972; 50: 1392.



Статья поступила в редакцию 27.06.2018 г.

Борщикова Т.И., Епифанцева Н.Н., Кан С.Л., Додонов М.В., Филимонов С.Н.

НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России,  
Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний,  
г. Новокузнецк, Россия,  
Кемеровский государственный университет,  
г. Кемерово, Россия

## МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ ВТОРИЧНОЙ ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПРИ ТЯЖЕЛОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ

В статье представлен обзор патофизиологических механизмов формирования вторичной иммунологической недостаточности при тяжелой черепно-мозговой травме: стресс-индуцированное изменение функционирования нейрогуморальной оси, увеличение уровней катехоламинов, цитокинов, активация апоптоза лимфоидных клеток.

**Ключевые слова:** тяжелая черепно-мозговая травма; системная воспалительная реакция; иммуносупрессия; цитокины; апоптоз.

**Borshchikova T.I., Epifantseva N.N., Kan S.L., Dodonov M.V., Filimonov S.N.**

Novokuznetsk State Institute of Postgraduate Medicine,  
Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, Russia  
Kemerovo State University, Kemerovo, Russia

### MECHANISMS FOR THE FORMATION OF THE SECONDARY IMMUNOLOGICAL FAILURE IN SEVERE CRANIOCEREBRAL INJURY

The article presents the review of pathophysiological mechanisms for the formation of the secondary immunological failure in severe craniocerebral injury: a stress-induced change in the functioning the neurohumoral axis, increase in the levels of catecholamines, cytokines, and activation of apoptosis of lymphoid cells.

**Key words:** severe craniocerebral injury; systemic inflammatory reaction; immunosuppression; cytokines; apoptosis.

Развитие иммуносупрессии в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы (ТЧМТ) обуславливает формирование гнойно-воспалительных осложнений, способствующих вторичному повреждению головного мозга, ухудшению неврологического восстановления и повышению летальности [44]. Большинство аналитических статей, описывающих механизмы иммунологической недостаточности при ТЧМТ, рассматривают отдельные аспекты ее формирования. По современным представлениям, иммунологическую недостаточность при ТЧМТ нельзя рассматривать изолированно от системной воспалительной реакции, неизбежно развивающейся в ответ на любое травматическое воздействие [31]. Нейроэндокринная взаимосвязь между центральной нервной системой и иммунной системой осуществляется с помощью многочисленных гормональных факторов и медиаторов, которые одновременно принимают активное участие в развитии системной воспалительной реакции.

Нейровоспалительный ответ при ТЧМТ включает стереотипные реакции врожденной иммунной системы, направленные на ограничение распространения повреждения ткани и восстановление гомеостатического баланса организма [31]. Ранее мозг рассматри-

вали как иммунопривилегированный орган, но в последние годы подтверждена теория контроля воспаления в центральной нервной системе иммунокомпетентными клетками периферической крови, мигрирующими в ткань мозга через гемато-энцефалический барьер (ГЭБ). Иммунокомпетентные клетки, проникая в ткань мозга, принимают активное участие в нейровоспалении. Пусковым моментом местной воспалительной реакции является поступление внутриклеточных компонентов поврежденных клеток (DAMPs – damage-associated molecular patterns) в паренхиму мозга. Эти молекулы «опасности» способствуют активации клеток микроглии и астроцитов, которые начинают активно синтезировать провоспалительные цитокины и запускают продукцию целого каскада медиаторов, вызывая развитие воспалительной реакции на местном и системном уровнях [16, 24].

Цитокины обладают аутокринным (влияние на саму клетку), паракринным (на рядом расположенные клетки) и эндокринным (дистантные или системные влияния) свойствами. Но в первую очередь они являются медиаторами межклеточного взаимодействия и способствуют привлечению периферических иммунных клеток в ткань мозга. В зависимости от степени участия в активации иммунокомпетентных клеток, цитокины принято подразделять на провоспалительные (IL1 $\beta$ , IL6, IL8, IL12, IL18, TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$ ), противовоспалительные (IL4, IL10, TGF- $\beta$ ) и регуляторные (IL2, IL4, IL5, IL7, IFN $\gamma$ ). Наиболее изучены эффекты провоспалительных цитокинов (TNF $\alpha$ , IL1 $\beta$ , IL6, IL8) [14, 21]. Так, синтез интерлейкина-1 $\beta$  (IL1 $\beta$ ) повышается в ткани мозга в те-

#### Корреспонденцию адресовать:

БОРЩИКОВА Тамара Ивановна,  
654041, г. Новокузнецк, ул. Сеченова, д. 26,  
ГАУЗ КО Новокузнецкий перинатальный центр.  
Тел.: 8 (3843) 324-951; +7-905-961-97-37.  
E-mail: tamara.borshchikova@mail.ru

чение первых трех часов после травматического воздействия, в связи с чем его относят к «ключевому» цитокину цереброваскулярной воспалительной реакции. Пик синтеза интерлейкина-6 (IL6) выявлен через 2-8 часов, фактор некроза опухоли- $\alpha$  (tumor necrosis factor alpha, TNF- $\alpha$ ) – через 3-8 часов после повреждения ткани мозга [6, 21, 30, 45]. Известно, что IL6 участвует в нейрогенезе, но он также необходим зрелым нейронам и глиальным клеткам в физиологических условиях их функционирования. В привлечении иммунокомпетентных клеток в очаг повреждения важную роль отводят интерлейкину-8 (IL8), способствующему повышению проницаемости ГЭБ [22]. При увеличении его синтеза накопление макрофагов и иммунокомпетентных клеток в поврежденной ткани мозга происходит быстрыми темпами [4, 30].

В экспериментальном исследовании Czigner A. и соавторов было показано проникновение лимфоцитов в ткань мозга через 30 минут, с максимальным повышением проницаемости ГЭБ через 45 минут – 3 часа после травматического воздействия [7]. Контролирует поступление иммунных клеток и траекторию миграции лимфоцитов к очагу повреждения целая система сигнализирующих молекул – хемокинов, небольших катионных белков (5-20 кДа), синтезирующихся в ответ на повреждение ткани головного мозга. Хемокины активно экспрессируются всеми клетками центральной нервной системы, в том числе и нейронами головного мозга (CX3CL1, CXCL14/BRAK, CCL2059, CCL21, CXCL12/SDF-1 и CCL2/MCP-1) [5]. Таким образом, с помощью цитокинов и хемокинов в мозге формируется сложная коммуникационная сеть между нейронами и клетками микроокружения, способствующая привлечению иммунокомпетентных клеток, основная задача которых состоит в развитии местного воспаления, целью которого является регенерация поврежденной ткани мозга. Одновременно включаются механизмы ограничения избыточности воспалительной реакции, в которых важная роль принадлежит противовоспалительным цитокинам, в том числе интерлейкину-10 (IL10) [6].

В результате повреждения ГЭБ первичные и вторичные медиаторы воспаления неизбежно поступают в кровотоки [6, 17, 28], способствуя развитию системной воспалительной реакции [29, 33]. Доказательства преимущественного синтеза провоспалительных цитокинов в очаге повреждения при травматическом повреждении головного мозга приведены в ряде исследований, выявивших высокий уровень цитокинов в спинномозговой жидкости в сравнении с их концен-

трацией в сыворотке крови [17]. В экспериментальной работе Зяблицев С.В. и соавторы показали динамичное увеличение провоспалительных цитокинов в кровотоке, начиная с первых часов после травмы [50]. В то же время установлено формирование дополнительного экстрацеллюлярного пула цитокинов за счет их синтеза иммунокомпетентными клетками. В исследовании De Simoni M.G. были выявлены перекрестные связи: интратекальное введение IL1 $\beta$  способствовало повышению IL6 в системном кровотоке [8]. В последующем были опубликованы научные исследования, подтверждающие экстрацеллюлярный синтез про- и противовоспалительных цитокинов при ТЧМТ [17, 28, 45]. Попадая в систему циркуляции, цитокины одновременно запускают системную воспалительную реакцию и активацию неспецифического иммунного ответа: повышение белков острой фазы воспаления, увеличение уровня лейкоцитов и т.д. [25, 45]. В настоящее время накопилось большое количество убедительных фактов, указывающих на неизбежность развития персистирующей воспалительной реакции при ТЧМТ.

Адекватный и регулируемый воспалительный ответ необходим организму для защиты от инфекций в условиях нарушения целостности тканей и гематоэнцефалического барьера. В системном кровотоке при ТЧМТ выявлен гетерогенный набор белков DAMPs: митохондриальные белки (mtDAMPs), ДНК ткани головного мозга, нуклеарный протеин HMGB1 (high mobility group box-1), белок S100 [23, 24]. Поступление молекул DAMPs в кровотоки является ключевым связующим звеном между повреждением, системным воспалительным ответом и синдромом полиорганной недостаточности [49].

Множественные провоспалительные сигналы DAMPs путем связывания толл-подобных рецепторов клеток TLR4 и TLR2 (Toll-like receptor) обеспечивают активацию врожденного иммунного ответа. Эволюционно рецепторы клеток TLR4 возникли для связывания липополисахарида клеточной стенки грамотрицательных бактерий, а TLR2 – для соединения с молекулярными структурами грамположительных бактерий, включая пептидогликаны, липотейхоевую кислоту, а также зимозана клеточной стенки дрожжей. Но одновременно эти рецепторы принимают участие в связывании DAMPs и запускают сложный транскрипционный процесс ранних провоспалительных генов цитокинов. Кроме того, молекулы DAMPs выступают мощными активаторами нейтрофилов, макрофагов и лимфоцитов, вызывают дегра-

#### Сведения об авторах:

БОРЩИКОВА Тамара Ивановна, канд. мед. наук, ассистент, кафедра анестезиологии и реаниматологии, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия. E-mail: tamara.borshchikova@mail.ru

ЕПИФАНЦЕВА Наталья Николаевна, канд. мед. наук, ассистент, кафедра клинической лабораторной диагностики, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия. E-mail: n.epifanceva@gm-clinic

КАН Сергей Львович, доктор мед. наук, зав. кафедрой анестезиологии и реаниматологии, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия. E-mail: kansergey1980@mail.ru

ДОДОНОВ Максим Владимирович, канд. биол. наук, доцент, кафедра патологической анатомии, ФГБОУ ВО КемГУ, г. Кемерово, Россия.

ФИЛИМОНОВ Сергей Николаевич, доктор мед. наук, профессор, директор, ФГБНУ НИИ КППГЗ, г. Новокузнецк, Россия. E-mail: fsn42@mail.ru

нуляцию нейтрофилов и выброс активных форм кислорода, что объясняет наличие оксидативного стресса при ТЧМТ.

Особенностью иммуносупрессии при ТЧМТ является снижение преимущественно Т-лимфоцитов, маркеров активации лимфоидных клеток и синтеза IgG [3]. Развитие иммунологической недостаточности при травматическом повреждении головного мозга в первую очередь связано с изменением центральной регуляции иммунокомпетентных органов. Так, в течение первых суток после травмы была выявлена зависимость величины внутричерепного давления

с уровнем провоспалительных цитокинов и снижением числа лимфоидных клеток в кровотоке [3, 14, 18, 40]. При этом характерными особенностями иммуносупрессии при ТЧМТ являются снижение преимущественно Т-субпопуляций лимфоцитов, переключение иммунного ответа в направлении Th1>Th2. Объяснение этого феномена основывается на концепции баланса Th1/Th2 клеток, предложенной Mosmann T.R. и соавторами в 1986 году. В соответствии с этой теорией, тип иммунного ответа определяется активацией клонов Th1- и Th2-лимфоцитов (рис. 1), различающихся по синтезу регуляторных цитокинов,

Рисунок 1

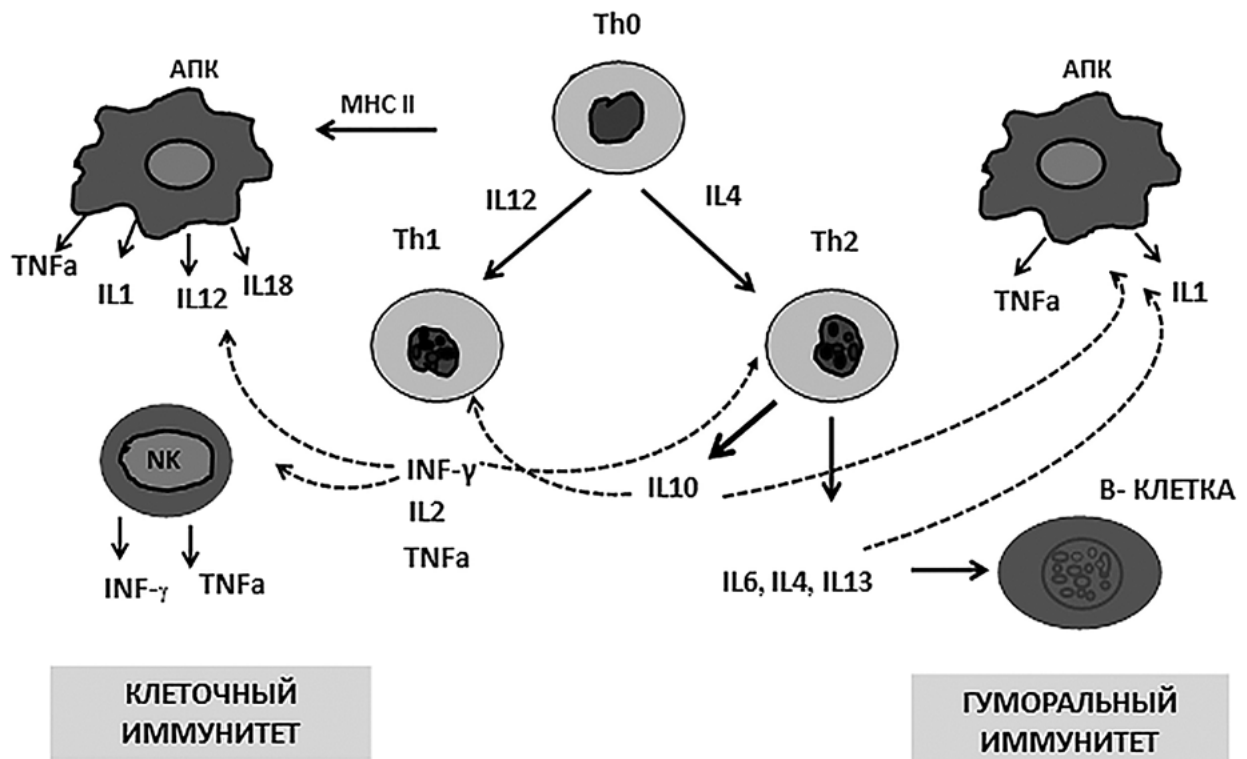
**Роль цитокинов в дифференцировке лимфоцитов при развитии Th1 и Th2 иммунного ответа**

Примечания: сплошная линия - индикатор стимулирующего влияния; прерывистая линия - индикатор ингибирующего влияния; АПК - антигенпрезентирующая клетка; Th0 - не дифференцированная Th1-клетка; HLA-II - главный комплекс гистосовместимости.

Figure 1

**The role of cytokines in the differentiation of lymphocytes in the development of Th1 and Th2 immune response**

Notes: a continuous line is the indicator of stimulating effect; a discontinuous line is the indicator of inhibitory effect; APC means antigen-presenting cell; Th0 is non-differentiated Th1-cell; HLA-II is the main histocompatibility complex.



**Information about authors:**

BORSHCHIKOVA Tamara Ivanovna, candidate of medical sciences, assistant, chair of anesthesiology and intensive-care medicine, Novokuznetsk State Institute of Postgraduate Medicine, Novokuznetsk, Russia. E-mail: tamara.borshchikova@mail.ru  
 EPIFANTSEVA Natalya Nikolaevna, candidate of medical sciences, assistant, chair for clinical laboratory diagnostics, Novokuznetsk State Institute of Postgraduate Medicine, Novokuznetsk, Russia. E-mail: n.epifanceva@gm-clinic  
 KAN Sergey Lyudovikovich, doctor of medical sciences, head of the chair of anesthesiology and intensive-care medicine, Novokuznetsk State Institute of Postgraduate Medicine, Novokuznetsk, Russia. E-mail: kansergey1980@mail.ru  
 DODONOV Maxim Vladimirovich, candidate of biological sciences, docent, chair of pathological anatomy, Kemerovo State University, Kemerovo, Russia.  
 FILIMONOV Sergey Nikolaevich, doctor of medical sciences, professor, director, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, Russia. E-mail: fsn42@mail.ru

обеспечивающих направление иммунного ответа по клеточному или гуморальному типу [31]. Активация Th1-лимфоцитов, секретирующих IL2 и IFN $\gamma$ , способствует развитию клеточного иммунного ответа, тогда как синтез Th2-цитокинов стимулирует гуморальное звено иммунитета. При этом Th1- и Th2-цитокины обладают взаимоингибирующим влиянием [31]. Интерлейкин-12 является чрезвычайно сильным индуктором синтеза IFN $\gamma$  и ингибирует синтез IL4, важного для дифференцировки и созревания Th2-клеток. В нормально функционирующем организме имеется баланс во взаимодействии между Th1- и Th2-цитокинами, но при ТЧМТ он смещается в направлении Th1>Th2 [41]. Изменение синтеза регуляторных цитокинов приводит к неблагоприятным последствиям функционирования иммунной системы в целом. При ТЧМТ в первые сутки у умерших пациентов отмечалось увеличение уровня IL12 в сыворотке крови [1], в то время как у выживших пациентов, напротив, отмечалось снижение IL12 наряду с IFN $\gamma$  [38]. Таоуфик У. и соавторы выявили при ТЧМТ преимущественный синтез IL12 в клетках микроглии [46].

Снижение регуляторных цитокинов при ТЧМТ ограничивает способность Th-лимфоцитов к дифференцировке, а снижение уровня IL2 включает программы апоптоза зрелых Т-клеток [12]. В исследовании Шолкиной М.Н. на второй неделе посттравматического периода не удавалось обнаружить в сыворотке крови IFN $\gamma$  и IL10 [40]. В исследовании Масловой Н.Н. и соавторов выявлено снижение синтеза IL4 [28]. В ранее опубликованной нами статье было показано, что недостаточность Т- и В-клеточного звеньев иммунитета опосредована повышением провоспалительных и недостаточностью Th1- и Th2-регуляторных цитокинов [3]. Поскольку в защите организма от инфекций ведущая роль принадлежит Th1-хелперам и моноцитам/макрофагам, то переключение пролиферации лимфоцитов в направлении Th1>Th2 не является оптимальным при ТЧМТ, так как ведет к понижению функциональной активности фагоцитарных клеток. Поскольку последние играют ведущую роль в элиминации условно-патогенных бактерий, изменение условий их функционирования является причиной развития гнойно-воспалительных осложнений при критических состояниях.

Данные литературы свидетельствуют о нейрогуморальной регуляции иммунного ответа по нескольким каналам: 1) нейроэндокринный канал, который осуществляется за счет кортикостероидов и адренокортикотропного гормона; 2) нейротрансмиттеры (ацетилхолин, катехоламины, нейропептиды); 3) катехоламины надпочечников. Повышение внутричерепного давления и церебральная ишемия приводят к увеличению уровня глюкокортикоидов и катехоламинов в сыворотке крови за счет активации симпатической нервной системы и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси. Boddie D.E. и соавторы установили зависимость степени повреждения симпаго-адреналовой и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой систем с выраженностью иммуносупрессии [2]. Этот феномен объясняет анатомические особенности ве-

гетативной иннервации лимфоидных органов (тимус, селезенка, костный мозг, лимфатические узлы, Пейеровы бляшки) симпатическими и парасимпатическими нервными волокнами [9]. В течение первых суток после травмы было выявлено клеточное опустошение тимуса и селезенки, сопровождающееся дистрофическими и метаболическими (угнетение синтеза ДНК и белка) изменениями в стромальных клетках. При этом количество «полюценных» лимфоцитов оставалось сниженным в течение продолжительного периода вследствие нарушения созревания их бластных форм. Изучение костномозгового лимфопоэза показало, что в первые сутки после травмы увеличивалось количество лимфобластов, но при осложненном течении травматической болезни активация лимфопоэза резко замедлялась, число «активных» Т-лимфоцитов существенно снижалось, и эта тенденция сохранялась длительное время [9].

Включение механизмов активации апоптоза зрелых лимфоидных клеток объясняет значимое снижение числа лимфоидных клеток при ТЧМТ [48]. В условиях прорыва ГЭБ и поступления «забарьерных» белков в кровотоки активация апоптотических процессов лимфоцитов направлена на ограничение иммунного ответа на мозговые антигены и неспецифической системной воспалительной реакции, несущих деструктивный потенциал для организма в целом. Попадание нейроспецифических аутоантигенов из поврежденной ткани головного мозга в кровь (молекул белка миелина и нейронов) и увеличение их концентрации к 5-6 суткам после травмы способствуют длительному поддержанию вторичного иммунодефицита и формированию «иммунологического паралича» [44]. Было показано, что титр противомозговых антител при ТЧМТ был повышенным в течение 2-3 недель посттравматического периода [44]. Таким образом, при ТЧМТ иммунная система функционирует в сложных условиях, когда наряду с преодолением механизмов толерантности ей необходимо инициировать раннюю фазу активации лимфоцитов с целью обеспечения выживаемости [44].

Немаловажную роль в регуляции числа лимфоидных клеток при ТЧМТ отводят гормональному влиянию. Высокие уровни кортизола и глюкокортикоидных гормонов также приводят к развитию иммуносупрессии. Накопленные в прошлые десятилетия знания указывают на важную роль катехоламинов в модуляции созревания и активации лимфоидных клеток. Катехоламины оказывают прямое влияние не только на дифференцировку и пролиферацию лимфоцитов, но также на синтез цитокинов и выраженность миграции иммунокомпетентных клеток. Были выявлены различия в степени иммуносупрессирующего потенциала для Т- и В-лимфоцитов, связанные с неравномерностью симпатической иннервации лимфатических органов: зоны созревания Т-клеток хорошо иннервированы, а фолликулярные области развития В-лимфоцитов иннервированы в меньшей степени [9]. Открытие воспринимающих рецепторов на мембране лимфоцитов объяснило суть механизма регулирования их функциональной активности катехоламинами.

Норадреналин и адреналин проявляют свои эффекты на лимфоидные клетки через адренергические рецепторы  $\alpha$  и  $\beta$  ( $\alpha$ -АР и  $\beta$ -АР). Установлено, что  $\beta$ -АР имеют три подтипа ( $\beta 1$ ,  $\beta 2$ ,  $\beta 3$ ), тогда как  $\alpha$ -АР — два подтипа ( $\alpha 1$ ,  $\alpha 2$ ). Цитотоксический эффект катехоламинов на лимфоциты обусловлен их взаимодействием с  $\beta$ -АР [13], оказывая влияние на динамику созревания лимфоидных клеток, вплоть до включения процессов апоптоза через NF- $\kappa$ B-зависимые механизмы. Плотность расположения  $\beta$ -АР на лимфоцитах располагается в следующем порядке: НК-клетки > моноциты/макрофаги > Т-супрессоры ~ В-клетки > Th-клетки [25]. В экспериментальном исследовании Sanders V.M. и соавт. показана экспрессия  $\beta 2$ -АР на Th1-клетках, но не на Th2-лимфоцитах [36]. Вышеперечисленные феномены объясняют модуляцию лимфоцитов в направлении Th1→Th2 в ответ на повышение уровня катехоламинов при ТЧМТ. Кроме того, блокирование катехоламинами экспрессии IL12 является еще одним фактором направления дифференцировки Th1→Th2 иммунного ответа [32]. По мнению Elenkov I.J. и соавт., ведущим механизмом блокирования синтеза IL12 и IL10 при ТЧМТ является стресс-индуцированный выброс глюкокортикоидов и катехоламинов [10]. От уровня катехоламинов зависит также скорость миграции лимфоидных клеток в очаг повреждения, запуск программы апоптоза лимфоцитов [43], экспрессия генов раннего реагирования на стресс, сопровождающаяся синтезом белков острой фазы воспаления и цитокинов [47].

Характерными особенностями иммуносупрессии при ТЧМТ являются: большее снижение экспрессии молекул дифференцировки на CD4+-клетках (Т-хелперы) в сравнении с CD8+-лимфоцитами (Т-супрессоры) [44, 45], изменение экспрессии главного комплекса гистосовместимости I и II типа на мембранах клеток, большая чувствительность к процессам апоптоза Т-хелперов [40]. Наряду с количественным изменением Т-клеток, были выявлены и их функциональные дефекты [35]. Quattrocchi и соавт. продемонстрировали снижение цитотоксической активности лимфокин-активированных киллеров (ЛАК-клеток) при ТЧМТ [35].

Самыми «чувствительными» клетками иммунной системы к экстремальным воздействиям признаны НК-клетки, что объясняется наибольшим числом  $\beta 2$ -АР на их поверхности. Поскольку на ранних стадиях воспаления НК-лимфоциты обладают способностью лизировать измененные клетки при отсутствии молекул гистосовместимости HLA-I (Human leukocyte antigens-I) и независимо от наличия антител и комплемента, то их снижение обуславливает повышенную восприимчивость пациентов к инфекциям, связанным с оказанием медицинской помощи [42]. При ТЧМТ выявлено абсолютное и относительное снижение количества НК-лимфоцитов в кровотоке [19, 42]. Kong X.D. и соавт. показали проникновение НК-клеток через ГЭБ, где они ограничивают способность микроглии представить антигены Т-лимфоцитам [19]. Кроме того, активность НК-клеток регулируется синтезом IL12 и IFN $\gamma$ , которые крайне важны для их жизнеспособности.

Последние годы характеризуются накоплением новых данных о механизмах развития иммуносупрессии при ТЧМТ. На рисунке 2 представлена схема, объединяющая известные механизмы иммунологической недостаточности, наряду с новыми открытиями в этой области. В патогенезе иммуносупрессии при ТЧМТ отводится немаловажная роль супрессорным клеткам миелоидного происхождения (MDSC — myeloid-derived suppressor cells) [15]. Повышение уровня хемокинов и цитокинов (TNF- $\alpha$ , IFN $\gamma$ , IL1 $\beta$ , IL6 и TGF- $\beta$ ) способствует ускорению экспансии MDSC в костном мозге и приводит к их накоплению на периферии. Эта гетерогенная популяция незрелых миелоидных клеток обладает супрессорной активностью в отношении Т-лимфоцитов, дендритных и натуральных киллерных клеток. Выброс глюкокортикоидов и катехоламинов стимулирует пролиферацию и накопление миелоидных супрессорных клеток в кровотоке, которые способны снижать функциональную способность Т-лимфоцитов путем уменьшения аргинина и синтеза активных форм кислорода при ТЧМТ [15].

Изучение НК-лимфоцитов показало их гетерогенность и функциональную неоднородность. Функциональная активность НК-клеток зависит от экспрессии CD16+-рецептора на их поверхности. В соответствии с его уровнем популяцию НК-лимфоцитов подразделяют на клетки с высоким, средним и низким уровнем экспрессии CD16+ рецептора (CD16<sup>BRIGHT</sup>, CD16<sup>DIM</sup>, CD16<sup>REG</sup> соответственно). Клетки CD16<sup>BRIGHT</sup> и CD16<sup>DIM</sup> путем генерации активных форм кислорода подавляют пролиферацию Т-клеток и за счет прямой цитотоксичности, вызывают апоптоз Т-лимфоцитов, что приводит к развитию лимфопении [15]. Феномен выброса гранулоцитов в ответ на стресс обеспечивает появление в системе циркуляции незрелых форм лимфоцитов, что приводит к образованию пула нейтрофилов, содержащего цитотоксические CD16<sup>BRIGHT</sup>- и иммунорегуляторные CD16<sup>DIM</sup>-клетки, обладающие супрессирующим потенциалом [15]. Таким образом, циркулирующие нейтрофилы характеризуются низкой антимикробной активностью, что приводит к повышенной восприимчивости к госпитальной инфекции и риску неблагоприятного исхода. В свою очередь наличие гнойно-воспалительных осложнений на фоне иммуносупрессии способствует усугублению посттравматического иммунодефицита [14].

В исследовании Черных В.А. и соавт. описан феномен мобилизации костномозговых предшественников CD34+CD45+ в кровотоки при ТЧМТ. Была выявлена взаимосвязь появления этих клеток в кровотоке с функционированием клеточного звена иммунитета и уровнем провоспалительных медиаторов [4]. Пациенты с ранней мобилизацией CD34+CD45+-клеток характеризовались меньшим содержанием в сыворотке крови провоспалительных медиаторов, большим абсолютным содержанием лимфоцитов (CD3+, CD4+, НК-клеток), более высоким уровнем пролиферативной активности Т-лимфоцитов и меньшей частотой гнойно-воспалительных осложнений [4].

Дополнительными факторами, вносящими свой вклад в пролонгирование посттравматического им-

Рисунок 2

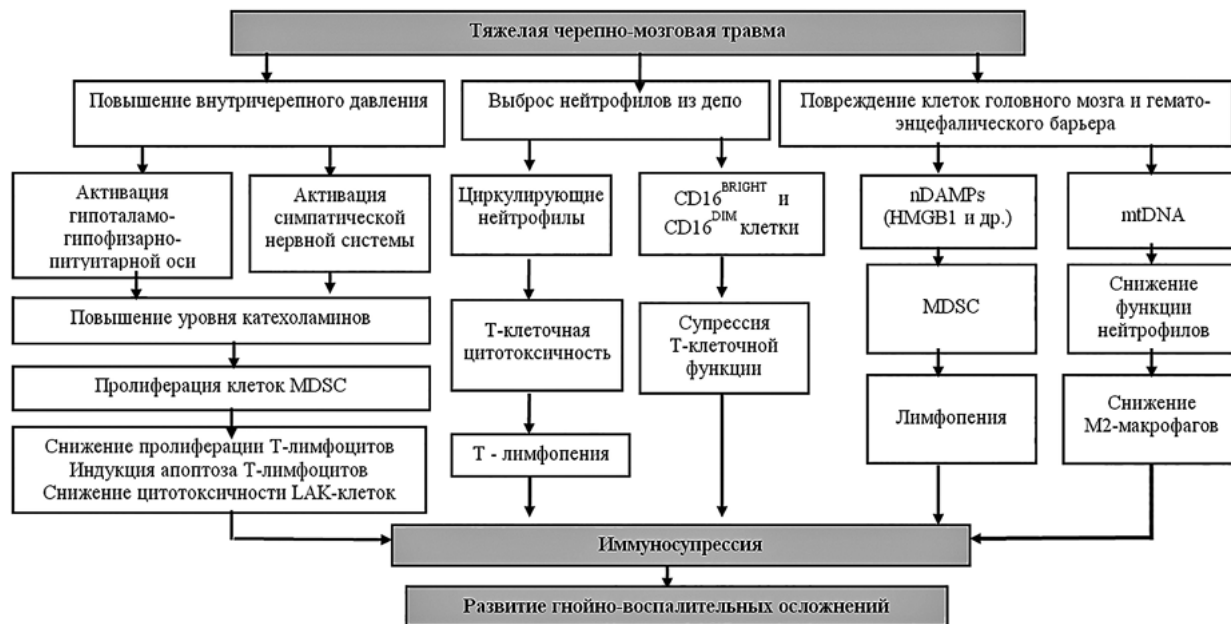
**Механизмы развития иммуносупрессии при тяжелой черепно-мозговой травме**

Примечания: CD16<sup>BRIGHT</sup> - иммунорегуляторные CD16-лимфоциты; CD16<sup>DIM</sup> - цитотоксические CD16-лимфоциты; DAMPs - молекулы поврежденных клеток; MDSC - миелоидная супрессорная клетка; mtDNA - митохондриальная ДНК; HMGB1 - нуклеарный протеин; LAK-клетки - лимфокин-активированные киллеры; M2 - противовоспалительные макрофаги.

Figure 2

**The mechanisms of development of immunosuppression in severe craniocerebral injury**

Notes: CD16<sup>BRIGHT</sup> - immunoregulatory CD16-lymphocytes; CD16<sup>DIM</sup> - cytotoxic CD16-lymphocytes; DAMPs - means molecules of the damaged cells; MDSC - means myeloid suppressor cell; mtDNA - denotes mitochondrial DNA; HMGB1 - a nuclear protein; LAK-cells - mean lymphokine-activated killer cells; M2 - anti-inflammatory macrophages.



мунодефицита при ТЧМТ, являются: действие анестетиков, переливание крови и ее компонентов, недостаточность послеоперационного питания.

Воспалительная реакция при ТЧМТ играет двойственную роль. С одной стороны, адекватный и контролируемый воспалительный ответ необходим для удаления клеточного детрита и запуска репаративных процессов в ткани мозга, с другой – персистирующая системная воспалительная реакция приводит к прогрессированию вторичных повреждений и развитию полиорганной недостаточности. Ограничение избыточности воспалительного ответа является важным патогенетическим условием для функционального восстановления организма. Поэтому в ответ на развитие системной воспалительной реакции активируются противовоспалительные механизмы, направленные на защиту клеток от влияния медиаторов воспаления, имеющих тканевой разрушительный потенциал [9, 20]. Активация парасимпатической нервной системы при ТЧМТ вносит свой вклад в поддержание иммуносупрессии [20]. В исследовании Shimonkevitz R. и соавт. показано уменьшение способности к антигенной презентации моноцитов и синтеза ими IL10 при ТЧМТ [39]. В работе Csuka E. и соавт. продемонстрировано отсутствие повышения IL10 в сыворотке крови при ТЧМТ [6]. Снижение способности моноцитов крови к антигенной презентации и уменьшение синтеза противовоспалительно-

го цитокина IL10 способствуют поддержанию воспалительного потенциала. Уровень IL10 при ТЧМТ можно рассматривать в качестве критерия выживаемости пациентов с травмой головного мозга [11, 37]. В целом быстрое развитие иммуносупрессии, высокий уровень провоспалительных и низкий уровень противовоспалительных цитокинов способствуют формированию гнойно-воспалительных осложнений и неблагоприятному исходу [26, 37, 45]. С этих позиций, увеличение активности n. vagus в результате повышения внутричерепного давления при ТЧМТ несет в себе механизм отрицательной обратной связи, обеспечивая поддержание иммуносупрессии и одновременно ограничивая развитие системного воспалительного ответа [20].

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Механизмы развития иммуносупрессии при ТЧМТ многофакторны и включают стресс-индуцирующее изменение регуляции нейрогуморальной оси «центральная нервная система – иммунная система». Выброс катехоламинов способствует не только уменьшению циркулирующего пула лимфоцитов в кровотоке, но и изменению их функциональной активности. В целом снижение числа лимфоцитов при ТЧМТ обусловлено их миграцией в очаг повреждения, гибелью клеток путем апоптоза и замедлением их созревания



в лимфопрлиферативных органах. Развитие иммуносупрессии создает благоприятные условия для присоединения госпитальных инфекций и активации условно-патогенной микрофлоры в результате транслокации через поврежденную стенку кишечника.

Представленные в обзоре данные свидетельствуют о необходимости разработки новых терапевтических стратегий, направленных на повышение функциональной активности клеток иммунной системы при тяжелой черепно-мозговой травме, что может способ-

ствовать снижению числа гнойно-воспалительных осложнений, в том числе связанных с оказанием медицинской помощи у этой категории больных.

#### Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Arand M, Melzner H, Kinzl L, Brückner UB, Gebhard F. Early inflammatory mediator response following isolated traumatic brain injury and other major trauma in humans. *Langenbecks Arch Surg.* 2001; 386(4): 241-248.
2. Boddie DE, Currie DG, Eremin O, Heys SD. Immune suppression and isolated severe head injury: a significant clinical problem. *British Journal of Neurosurgery.* 2003; 17(5): 405-417.
3. Borshchikova TI, Epifantseva NN, Churlyayev YuA., Klochkova-Abeljants SA, Shester IV, Osipova EA. Functional profile of cytokines and immunological dysfunction in neuroreanimation patients. *Cytokines and inflammation.* 2011; 10(2): 42-49. Russian (Борщикова Т.И., Епифанцева Н.Н., Чурляев Ю.А., Клочкова-Абельянц С.А., Шестера И.В., Осипова Е.А. Функциональный профиль цитокинов и иммунологическая дисфункция у нейрореанимационных больных // Цитокины и воспаление. 2011. Т. 10, № 2. С. 42-49.)
4. Chernykh VA, Pronkin NV, Shevelya EYa, Stupak VV, Rabinovich SS, Chernykh ER, Ostanin AA. Immunomodulating effect of circulating bone marrow progenitors as a possible mechanism of neuroprotection in case of craniocerebral trauma. *Medical immunology.* 2014; 16(6): 577-586. Russian (Черных В.А., Пронкина Н.В., Шевеля Е.Я., Ступак В.В., Рабинович С.С., Черных Е.Р., Останин А.А. Иммуномодулирующий эффект циркулирующих костномозговых предшественников как возможный механизм нейропротекции при черепно-мозговой травме // Медицинская иммунология. 2014. Т. 16, № 6. С. 577-586.)
5. Croitoru-Lamoury J, Guillemin GJ, Boussin FD, Moggetti B, Gigout LI, Chïret A et al. Expression of chemokines and their receptors in human and simian astrocytes: evidence for a central role of TNF alpha and IFN gamma in CXCR4 and CCR5 modulation. *Glia.* 2003; 41(4): 354-370.
6. Csuka E, Morganti-Kossmann MC, Lenzlinger PM, Joller H, Trentz O, Kossmann T. IL-10 levels in cerebrospinal fluid and serum of patients with severe traumatic brain injury: relationship to IL-6, TNF alpha, TGF-beta1 and blood-brain barrier function. *J. Neuroimmunol.* 1999; 101: 211-221.
7. Czigler A, Mihaly A, Farkas O, Buki A, Krisztin-Peva B, Dobo E et al. Kinetics of the cellular immune response following closed head injury. *Acta Neurochir (Wien).* 2007; 149(3): 281-289.
8. De Simoni MG, De Luigi A, Gemma L, Sironi M, Manfridi A, Ghezzi P. Modulation of systemic interleukin-6 induction by central interleukin-1. *Am J Physiol.* 1993; 265(4 Pt 2): R739-R742.
9. Elenkov IJ, Wilder RL, Chrousos GP, Vizi ES. The sympathetic nerve-an integrative interface between two supersystems: the brain and the immune system. *Pharmacol Rev.* 2000; 52(4): 595-638.
10. Elenkov IJ. Glucocorticoids and the Th1/Th2 balance. *Ann N Y Acad Sci.* 2004; 1024: 138-146.
11. Ferreira LC, Regner A, Miotto KD, Moura Sd, Ikuta N, Vargas AE, et al. Increased levels of interleukin-6, -8 and -10 are associated with fatal outcome following severe traumatic brain injury. *Brain Inj.* 2014; 28(10): 1311-1316.
12. Fleischer A, Duhamel M, Lopez-Fernandez LA, Munoz M, Rebollo MP, Alvarez-Franco F et al. Cascade of transcriptional induction and repression during IL-2 deprivation-induced apoptosis. *Immunol Lett.* 2007; 112(1): 9-29.
13. Flierl MA, Rittirsch D, Nadeau BA, Chen AJ, Sarma JV, Zetoune FS et al. Phagocyte-derived catecholamines enhance acute inflammatory injury. *Nature.* 2007; 449(7163): 721-725.
14. Griffin G.D. The injured brain: TBI, mTBI, the immune system, and infection: connecting the dots. *Mil Med.* 2011; 176(4): 364-368.
15. Hazeldine J, Lord JM, Belli A. Traumatic brain injury and peripheral immune suppression: primer and prospectus. *Front Neurol.* 2015; 6: 235.
16. Heil M, Land WG. Danger signals – damaged-self recognition across the tree of life. *Front Plant Sci.* 2014; 5: 578.
17. Helmy A, Carpenter KL, Menon DK, Pickard JD, Hutchinson PJ. The cytokine response to human traumatic brain injury: temporal profiles and evidence for cerebral parenchymal production. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2011; 31(2): 658-670.
18. Hergenroeder GW, Moore AN, McCoy JP Jr, Samsel L, Ward NH 3rd, Clifton GL, Dash PK. Serum IL-6: a candidate biomarker for intracranial pressure elevation following isolated traumatic brain injury. *J Neuroinflammation.* 2010; 7: 19.
19. Kong XD, Bai S, Chen X, Wei HJ, Jin WN, Li MS et al. Alterations of natural killer cells in traumatic brain injury. *Neurosci Bull.* 2014; 30(6): 903-912.
20. Kox M, Pompe JC, Pickkers P, Hoedemaekers CW, van Vugt AB, van der Hoeven JG. Increased vagal tone accounts for the observed immune paralysis in patients with traumatic brain injury. *Neurology.* 2008; 70(6): 480-485.
21. Kumar RG., Diamond ML, Boles JA, Berger RP, Tisherman SA, Kochanek PM et al. Acute CSF interleukin-6 trajectories after TBI: associations with neuroinflammation, polytrauma, and outcome. *Brain Behav Immun.* 2015; 45: 253-262.
22. Kushi H, Saito T, Makino K, Hayashi N. IL-8 is a key mediator of neuroinflammation in severe traumatic brain injuries. *Acta Neurochir.* 2003; 86: 347-350.
23. Liao Y, Liu P, Guo F, Zhang ZY, Zhang Z. Oxidative burst of circulating neutrophils following traumatic brain injury in human. *PLoS One.* 2013; 8(7): e68963.
24. Liesz A, Dalpke A, Mracsko E, Antoine DJ, Roth S, Zhou W et al. DAMP signaling is a key pathway inducing immune modulation after brain injury. *J Neurosci.* 2015; 5(2): 583-598.

25. Lu J, Goh SJ, Tng PY, Deng YY, Ling EA, Moochhala S. Systemic inflammatory response following acute traumatic brain injury. *Front Biosci.* 2009; 14: 3795-3813.
26. Maisel AS, Harris T, Rearden CA, Michel MC. Beta-adrenergic receptors in lymphocyte subsets after exercise. Alterations in normal individuals and patients with congestive heart failure. *Circulation.* 1990; 82(6): 2003-2010.
27. Maskin B, Gammella D, Solari L, Videta W, Barboza MF, Geliz L, Rondina C. Early release of the antiinflammatory cytokine IL10 in traumatic brain injury. *Medicina (B Aires).* 2001; 6(5 Pt 1): 573-576.
28. Maslova NN, Semakova EV, Meshkova RYa. State of cytokine status of patients in different periods of traumatic brain disease. *Immunopathology, allergology, infectology.* 2001; (3): 26-30. Russian (Маслова Н.Н., Семакова Е.В., Мешкова Р.Я. Состояние цитокинового статуса больных в разные периоды травматической болезни головного мозга //Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2001. № 3. С. 26-30.)
29. Møllergaard P, Aneman O, Sjøgren F, Saberg C, Hillman J. Differences in cerebral extracellular response of interleukin-1 $\beta$ , interleukin-6, and interleukin-10 after subarachnoid hemorrhage or severe head trauma in humans. *Neurosurgery.* 2011; 68(1): P. 12-19.
30. Morganti-Kossmann MC, Satgunaseelan L, Bye N, Kossmann T. Modulation of immune response by head injury. *Injury.* 2007; 38(12): 1392-1400.
31. Mosmann TR, Cherwinski H, Bond MW, Giedlin MA, Coffman RL. Two types of murine helper T cell clone. I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins. *J Immunol.* 1986; 136(7): 2348-2357.
32. Nizamutdinov D, Shapiro LA. Overview of traumatic brain injury: An immunological context. *Brain Sci.* 2017; 7(1): 11.
33. Panina-Bordignon P, Mazzeo D, Lucia PD, D'Ambrosio D, Lang R, Fabbri L, et al. Beta2-agonists prevent Th1 development by selective inhibition of interleukin 12. *J Clin Invest.* 1997; 100(6): 1513-1519.
34. Perez-Barcena J, Ibanez J, Brell M, Crespi C, Frontera G, Llompart-Pou JA et al. Lack of correlation among intracerebral cytokines, intracranial pressure, and brain tissue oxygenation in patients with traumatic brain injury and diffuse lesions. *Crit Care Med.* 2011; 39(3): 533-540.
35. Quattrocchi KB, Frank EH, Miller CH, Amin A, Isse BW, Wagner FC Jr. Impairment of helper T-cell function and lymphokine-activated killer cytotoxicity following severe head injury. *J Neurosurg.* 1991; 75(5): 766-773.
36. Sanders VM, Baker RA, Ramer-Quinn DS, Kasprovicz DJ, Fuchs BA, Street NE. Differential expression of the beta2-adrenergic receptor by Th1 and Th2 clones: implications for cytokine production and B cell help. *J Immunol.* 1997; 158(9): 4200-4210.
37. Schneider Soares FM, Menezes de Souza N, Liborio Schwarzbald M, Paim Diaz A, Costa Nunes J, Hohl A et al. Interleukin-10 is an independent biomarker of severe traumatic brain injury prognosis. *Neuroimmunomodulation.* 2012; 19(6): 377-385.
38. Schwulst SJ, Trahanas DM, Saber R, Perlman H. Traumatic brain injury-induced alterations in peripheral immunity. *J Trauma Acute Care Surg.* 2013; 75(5): 780-788.
39. Shimonkevitz R, Bar-Or D, Harris L, Dole K, McLaughlin L, Yukl R. Transient monocyte release of interleukin-10 in response to traumatic brain injury. *Shock.* 1999; 12: 10-16.
40. Sholkina MN. The state of cellular immunity in patients with severe craniocerebral trauma: cand. med. sci. abstracts diss. M., 2005. 32 p. Russian (Шолкина М.Н. Состояние клеточного иммунитета у пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2005. 32 с.)
41. Smrcka M, Mrljan A, Klabusay M. Immune system status in the patients after severe brain injury. *Bratisl Lek Listy.* 2005; 106(3): 144-146.
42. Sotosek Tokmadzic V, Laskarin G, Mahmutefendic H, Lucin P, Mrakovcic-Sutic I, Zupan Z et al. Expression of cytolytic protein-perforin in peripheral blood lymphocytes in severe traumatic brain injured patients. *Injury.* 2012; 43(5): 624-631.
43. Spaggiari GM, Contini P, Carosio R, Arvigo M, Ghio M, Oddone D et al. Soluble HLA class I molecules induced natural killer cell apoptosis through the engagement of CD8 evidence for a negative regulation exerted by members of the inhibitory receptor super family. *Blood.* 2002; 99(3): 376-381.
44. Starchenko AA. Clinical neuroimmunology of surgical diseases of the brain. St. Petersburg, 2001. 327 p. Russian (Старченко А.А. Клиническая нейроиммунология хирургических заболеваний головного мозга. СПб., 2001. 327 с.)
45. Sumnaya DB. Study of dynamics of pro- and anti-inflammatory humoral factors in cerebrospinal fluid and peripheral blood in an acute period of craniocerebral trauma (experimental and clinical study): Dr. med. sci. diss. Chelyabinsk, 2003. 320 p. Russian (Сумная Д.Б. Изучение динамики про- и противовоспалительных гуморальных факторов в спинномозговой жидкости и периферической крови в остром периоде черепно-мозговой травмы (экспериментально-клиническое исследование): Дис. ... д-ра мед. наук. Челябинск, 2003. 320 с.)
46. Taoufik Y, de Goer de Herve MG, Giron-Michel J, Durali D, Cazes E, Tardieu M et al. Human microglial cells express a functional IL-12 receptor and produce IL-12 following IL-12 stimulation. *Eur J Immunol.* 2001; 31(11): 3228-3239.
47. Thayer JF, Sternberg EM. Neural aspects of immunomodulation: focus on the vagus nerve. *Brain Behav Immun.* 2010; 24(8): 1223-1228.
48. Wang HC, Yang TM, Lin YJ, Chen WF, Ho JT, Lin YT et al. Serial serum leukocyte apoptosis levels as predictors of outcome in acute traumatic brain injury. *Biomed Res Int.* 2014; 2014: 720870. Published online 2014 Apr 17. doi:10.1155/2014/720870.
49. Zhang Q, Raouf M, Chen Y, Sumi Y, Sursal T, Junger W et al. Circulating mitochondrial DAMPs cause inflammatory responses to injury. *Nature.* 2010; 464(7285): 104-107.
50. Ziablitsev SV, Korovka SYa, Pischulina SV. Systemic manifestations of nonspecific inflammatory reaction in traumatic brain disease. *Trauma.* 2012; 13(4): 85-88. Russian (Зяблицев С.В., Коровка С.Я., Пищулина С.В. Системные проявления неспецифической воспалительной реакции при травматической болезни головного мозга //Травма. 2012. Т. 13, № 4. С. 85-91.)





*Медицина*  
в Кузбассе

