

СОДЕРЖАНИЕ

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Бондаренко А.Л., Барамзина С.В.

НСV-ЦИРРОЗ ПЕЧЕНИ: КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА, ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ЕГО
ФОРМИРОВАНИЯ НА ЭТАПЕ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С 3

Комарова В.С., Хлыбова С.В., Зайцева Е.Г.

ТЕЧЕНИЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ МАЛОГО ТАЗА НА ФОНЕ
ДЛИТЕЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ВНУТРИМАТОЧНЫХ КОНТРАЦЕПТИВОВ
(НА ПРИМЕРЕ СЛУЧАЯ ИЗ ПРАКТИКИ) 8

Разин М.П., Игнатъев С.В., Галкин В.Н.

КОНСЕРВАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ МЯГКИХ ТКАНЕЙ
У ДЕТЕЙ В СТАДИИ ИНФИЛЬТРАЦИИ 14

Сухоруков В.П., Русинов В.М., Южанин В.Б., Гоголев Н.В.

ВАРИАНТЫ ТРАНСФУЗИОЛОГИЧЕСКОЙ ТАКТИКИ ПРИ РЕЗЕКЦИЯХ ПЕЧЕНИ
НА НОВОМ ЭТАПЕ ИХ РАЗВИТИЯ 16

Шлейсснер Э.

ГИПЕРТЕНЗИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ И ПРЕЭКЛАМПСИЯ 21

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА И КЛИНИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА

Косых А.А., Кудрявцев В.А., Козвонин В.А., Кудрявцева Ю.В.

ОТНОСИТЕЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ В ОЦЕНКЕ СОСТОЯНИЯ ПАРЕНХИМЫ
И СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ ПЕЧЕНИ
ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ УСЛОВИЯХ 28

Коротаяева К.Н., Циркин В.И., Вязников В.А.

ВЛИЯНИЕ АЦЕТИЛХОЛИНА НА АМПЛИТУДУ ВЫЗВАННЫХ ЭЛЕКТРОСТИМУЛЯЦИЕЙ
СОКРАЩЕНИЙ ИЗОЛИРОВАННОГО МИОКАРДА КРЫСЫ 32

Новичков Е.В.

СПОСОБ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ БЕЗРЕЦИДИВНОГО ПЕРИОДА
У БОЛЬНЫХ СЕРОЗНЫМ РАКОМ ЯИЧНИКОВ 37

Подлевских Т.С., Попова И.В., Токарев А.Н., Беляков В.А.

ПРЕДИКТОРЫ РИСКА И ДИАГНОСТИКА ВНУТРИЖЕЛУДОЧКОВЫХ
КРОВОИЗЛИЯНИЙ У НОВОРОЖДЕННЫХ 41

ОБЗОРЫ

Россихина Е.В., Смирнова А.И., Колеватых Е.П.

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ 45

Филимонова О.Г., Симонова О.В., Чупраков П.Г.

ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ И ОСОБЕННОСТИ ВЕГЕТАТИВНОЙ РЕГУЛЯЦИИ
У БОЛЬНЫХ РЕВМАТИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ 50

ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ И ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ, ЭКОЛОГИЯ И ГИГИЕНА ЧЕЛОВЕКА

Трушков В.Ф., Галкин А.А., Перминов К.А.

ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ОБЪЕКТОВ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ 58

Чагаева Н.В., Попова И.В., Токарев А.Н., Кашин А.В., Петров Б.А., Беляков В.А.

МОНИТОРИНГ ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ ДЕТЕЙ	63
---	----

ВОПРОСЫ МЕДИЦИНСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ

Мильчаков Д.Е.

ВЗГЛЯД СТУДЕНТОВ НА ПАТОЛОГИЧЕСКУЮ АНАТОМИЮ КАК НА ДИСЦИПЛИНУ, ПРЕПОДАВАЕМУЮ В МЕДИЦИНСКОМ ВУЗЕ	69
--	----

Сахарова Л.Г., Слотин В.Е., Поляков А.Г.

РАЗВИТИЕ КУЛЬТУРЫ МЕЖКОНФЕССИОНАЛЬНЫХ ОТНОШЕНИЙ У СТУДЕНТОВ МЕДИЦИНСКОГО ВУЗА.....	71
---	----

А.Л. Бондаренко, С.В. Барамзина

НСV-ЦИРРОЗ ПЕЧЕНИ: КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА, ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ЕГО ФОРМИРОВАНИЯ НА ЭТАПЕ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С

A.L. Bondarenko, S.V. Baramzina

HCV- LIVER CIRROSIS: CLINICS, DIAGNOSTICS, PROGNOSTIC CRITERIA OF ITS FORMATION AT STAGE OF CHRONIC HEPATITIS C

*ГОУ ВПО Кировская государственная
медицинская академия*

Изменение клинико-биохимических показателей изучено у 131-го больного (из них 101 с ХГС, 30 – с НСv-циррозом печени), иммуногенетических и иммунологических данных – у 71-го больного с ХГС, у 16 – с циррозом. Выявлены особенности течения НСv-цирроза печени. Установлены иммуногенетические маркеры неблагоприятного течения хронического гепатита С и цирроза печени. При всех формах хронической НСv-инфекции выявлено угнетение Т-клеточного звена иммунитета. У больных с НСv-циррозом по сравнению с хроническим гепатитом С отмечалась наиболее выраженная и стойкая иммунодепрессия (снижение абсолютного и относительного содержания CD3, CD4, CD8, CD16-клеток), которая чаще выявлялась у лиц с HLA-A25, A1-A25, Cw2-Cw4.

Ключевые слова: хронический гепатит С, НСv-цирроз печени, иммуногенетические маркеры, иммунологические показатели.

The authors investigated changes in clinical and biochemical parameters of 131 patients (101 patients with chronic hepatitis C and 30 patients with HCV-liver cirrhosis) and ones in immunological and immunogenetic dates of 71 patients with chronic hepatitis C and 16 patients with cirrhosis. Peculiarities in the course of HCV-liver cirrhosis are revealed. Immunogenetic markers for the unfavorable course of chronic hepatitis C and liver cirrhosis are established. In all the forms of a chronic HCV-infection oppression of a T cell link of immunity is found. Patients with HCV-cirrhosis in comparison with those with chronic hepatitis C showed more expressed and persistent immunodepression (decrease in absolute and relative contents of CD3, CD4, CD8, CD16-cells), which more often occurred in patients with HLA-A25, A1-A25, Cw2-Cw4.

Key words: chronic hepatitis C, HCV-liver cirrhosis, immunological and immunogenetic parameters.

Введение

В последние годы в Российской Федерации сложилась крайне неблагоприятная эпидемическая ситуация в отношении НСv-инфекции. Наблюдается повсеместный значительный рост показателей заболеваемости хроническим гепатитом С (ХГС), имеющим высокую социально-экономическую значимость (3,2 на 100 тыс. населения в 1994 г. и 18,3 – в 2009 г. в России; в Кировской области соответственно 2,9 и 21,1). Регистрация хронического гепатита С в РФ началась с 2000 г. С этого времени ежегодно наблюдается рост числа больных хроническим гепатитом С. В целом показатель заболеваемости ХГС в России и Кировской области выше, чем острой НСv-инфекцией. Это связано с преобладанием в клинике острого гепатита С безжелтушных форм, которые трудно диагностируются.

Удельный вес гепатита С (ГС) в структуре острых вирусных гепатитов в РФ также вырос за эти годы с 2,3% до 19,8%. Данная ситуация связана не только с улучшением диагностики ГС, но и с истинным ростом числа заболевших за счет инфицирования внутривенных потребителей наркотиков. Гепатит С сохраняет свои лидирующие позиции и среди парентеральных вирусных гепатитов. В настоящее время более 200 млн. человек на земном шаре инфицированы ВГС. В Западной Европе, США, России НСv выходит в лидеры в качестве этиологического фактора поражения печени. Предполагается, что к 2015–2020 гг. число инфицированных НСv в мире удвоится [2, 6].

Также следует отметить, что необычайно высок уровень носителей анти-НСv (14–24 на 100 тыс. в Кировской области и 41–124 на 100 тыс. в России). Как известно, показатель истинного носительства не может превышать 5% от числа всех носителей. Таким образом, лица, входящие в эту группу, являются недостаточно обследованными (по разным причинам), и их основную массу можно отнести к больным ХГС. В таком случае истинная заболеваемость хроническими формами НСv-инфекции будет намного выше, чем отражается в официальной статистике.

Цель исследования: Изучить клинико-биохимические особенности НСv-цирроза печени, выявить иммунологические и иммуногенетические факторы формирования цирроза на этапе хронического гепатита С, а также использовать неинвазивный инструментальный метод для определения уровня фиброза печени.

Материалы и методы

Клинические и биохимические параметры исследовались у 30 больных НСv-циррозом печени в возрасте от 22 до 78 лет, находившихся на лечении в Кировской городской инфекционной и областной клинической больницах за период с 2000–2009 гг. Группу сравнения составил 101 больной хроническим гепатитом С (ХГС). Среди обследованных

больных ХГС мужчин было 54 (53,4%), женщин – 47 (46,6%). Диагностика ХГС и цирроза печени основывалась на клинико-анамнестических данных, повышении активности аминотрансфераз в течение 6 и более месяцев, результатах фиброэластометрии и пункционной биопсии печени, обнаружении в крови сумм.анти-HCV, анти-HCV IgM (метод ИФА), анти-NS3, NS5, NS4 и RNA HCV методом ПЦР. Для исключения других вирусных гепатитов определяли весь спектр маркеров методами ИФА и ПЦР (DNA HBV, HBsAg, анти-HBs, HBeAg, анти-HBe, анти-HBcor сумм., анти-HBcor IgM, RNA HDV, анти-HDV IgM, RNA HGV, анти-HGV). Для диагностики тяжести портальной гипертензии большинству больных проводились ФГДС и ректороманоскопия.

Иммунологические и иммуногенетические параметры изучены у 87 больных (из них 71 с ХГС, 16 – с HCV-циррозом печени). Исследование показателей клеточного иммунитета осуществляли в комплементзависимом цитотоксическом тесте (M. Niks с соавт.) при помощи моноклональных антител ОКТ3, ОКТ4, ОКТ8, ОКТ16, ОКТ21 фирмы «Ortho» (США). Изучение HLA-фенотипа проводили в лимфоцитотоксическом тесте по Terasaki. Группу сравнения при исследовании HLA-антигенов составили 795 здоровых доноров, а при изучении показателей клеточного иммунитета – 30 здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту.

Эластометрия печени с применением аппарата «Фиброскан» проведена у 10 больных с ХГС и 14 пациентов с циррозом печени. Эластометрия печени позволяет оценить наличие фиброза печени, генерируя вибрационные импульсы, и путем компьютерного анализа судить об изменении ее эластических свойств и темпов прогрессирования процесса [2, 4].

Необходимо отметить, что по данным неоднократных исследований показатели уровня фиброза при эластометрии сопоставимы по чувствительности и специфичности с биопсией печени, фибро- и акти-тестами [2, 4, 5].

Аппарат «Фиброскан» (Echosens, Франция) представлен ультразвуковым преобразовательным датчиком, в который установлен источник колебаний средней амплитуды и низкой частоты. Генерируемые датчиком колебания передаются на подлежащие исследуемые ткани печени и создают упругие волны, подвергающие модуляции отраженный ультразвук. Скорость распространения упругих волн определяется эластичностью печеночной ткани. Суммарный объем подвергающейся исследованию ткани составляет в среднем 6 см³, что многократно превышает таковую при пункционной биопсии [2, 4, 5].

Процедура исследования

Исследование на аппарате «Фиброскан» осуществляется в положении пациента на спине с максимальным отведением правой руки. Трансдюсер датчика устанавливается в шестом-восьмом межреберьях по срединно-подмышечной линии в проекции правой доли печени. Точное позиционирование датчика проводится с помощью окна ультразвуковой

визуализации. Для исследования выбирается участок печени, свободный от сосудов, диаметром более 5 мм, однородной структуры. Зона фокусировки датчика 25–65 мм от поверхности кожи. После правильной установки датчика выполняется 10 достоверных замеров, по результатам которых программой вычисляется результирующая величина эластичности печени. Полученная величина выражается в килопаскалях (кПа). Допустимый интерквартильный коэффициент (IQR) – не более 1/4 показателя эластичности.

Оценивают уровень фиброза по следующим критериям:

F0 – 5кПа, F1 – 6,8 кПа, F2 – 8,5 кПа, F3 – 10 кПа, F4 – 18 кПа цирроз класс А, 24 кПа цирроз класс В.

Существенные преимущества современного метода неинвазивной диагностики по сравнению с биопсией печени – простота, информативность на любой стадии фиброза, возможность проследить за динамикой процесса, удобство применения как скрининг-метода для пациентов из групп риска. Возможность использования данного метода в амбулаторных условиях принципиально важна для определения ранних стадий заболевания с целью своевременного назначения терапии и предотвращения дальнейшего прогрессирования фиброза [1].

Результаты и обсуждение

Клинико-биохимические показатели оценивали у 30 пациентов с HCV-циррозом печени. Данная форма HCV-инфекции встречалась у 20 мужчин (66,6%) и 10 женщин (33,4% случаев). По возрасту больные распределились следующим образом: от 22 до 30 лет – 3 человека (10%), 30–59 лет – 15 (50%), 60–78 лет – 12 (40% случаев). Группу сравнения составил 101 пациент с хроническим гепатитом С.

Ведущим механизмом передачи вируса гепатита С при циррозе являлся парентеральный (86,6% случаев). Возможное инфицирование в быту наблюдалось в единичных случаях. Роль неоднократных оперативных вмешательств в трансмиссии HCV при циррозе является самой значимой в плане риска инфицирования. Все вмешательства были полостными. В данной группе пациентов важное значение в передаче инфекции имели переливания крови, внутривенное введение лекарственных средств, лечение у стоматолога. Заражение от известного полового партнера имело место у 1 больной. Причины остались не установленными в 6,6% случаев.

Течение цирроза печени, обусловленного вирусом гепатита С, в большинстве случаев было скрытым, первыми признаками заболевания нередко являлись рецидивирующие кровотечения и перемежающаяся желтуха. В 75% случаев у больных имело место медленно-прогрессирующее течение болезни (формирование цирроза происходило более 10 лет), в 25% – цирроз развился менее чем за 10 лет с момента предполагаемого инфицирования. В 50% наблюдалась клиническая компенсация цирроза, в 30% –

субкомпенсация и в 20% случаев – декомпенсация цирроза.

Критериями для постановки диагноза цирроза печени является наличие симптомов портальной гипертензии, гиперспленизма и печеночно-клеточной недостаточности. Именно эти симптомы и доминировали в клинике у пациентов с HCV-циррозом (табл. 1). В сравнении с хроническим гепатитом С, при циррозе достоверно чаще отмечались следу-

ющие синдромы: астенический, диспепсический, гиперспленизма, печеночно-клеточной недостаточности, портальной гипертензии. Больные с циррозами часто предъявляли жалобы на недомогание и слабость, тупые боли в правом подреберье, увеличение размеров живота. Только в группе лиц с циррозом печени отмечалось снижение веса на 5–6 кг, частое появление синяков на теле и повторные пищеводные кровотечения. У 1/4 части пациентов рецидивы

Таблица 1

Сравнительная клиничко-лабораторная характеристика хронического гепатита С и цирроза печени

Клиничко-лабораторные данные	ХГС, N=101		Цирроз, N=30	
	N	P±m%, M±m	N	P±m%, M±m
1. Синдромы и симптомы:				
а) астенический	51	50,5±9,6*	28	93,3±3,9
б) диспепсический	48	47,5±9,4*	25	83,3±3,8
в) гиперспленизма	7	6,9±2,1**	22	73,3±7,1
г) печ. клеточной недостаточности	2	1,9±0,8***	27	90,0±3,6
д) печеночной энцефалопатии	1	0,9±0,7*	7	23,3±4,2
е) портальной гипертензии	-	-	28	93,3±3,9
Боли в области печени	45	44,5±9,1*	23	76,6±5,7
Кожный зуд	15	14,8±3,9*	10	33,3±6,1
Похудание	-	-	5	16,6±3,9
2. Объективные данные:				
Желтуха	29	28,7±8,5*	15	50,0±5,9
Венозная сеть на теле	-	-	10	33,3±4,2
Асцит	-	-	7	23,3±3,9
Отеки	-	-	3	10,0±3,7
Пальмарная эритема	-	-	13	43,3±3,3
Телеангиоэктазии	2	1,9±0,8*	8	26,6±6,9
Рецидивирующие кровотечения	-	-	12	40,0±6,4
Размеры печени По Курлову (см)	101	10,0±0,3×9,3±0,3×8,5±0,4	30	10,1±0,7×9,4±0,9×8,6±0,9
3. Лабор. данные:				
Общий билирубин (мкмоль/л)	101	28,1±10,9	30	45,1±11,2
ГГТП (мкмоль/ч. л)	26	44,0±18,0**	30	167,2±10,3
Протромбин (%)	101	79,4±3,5*	30	65,9±4,3
Гемоглобин (г/л)	101	147,7±5,7*	30	115,5±9,8
Моноциты (%)	101	4,6±0,8*	30	9,4±2,1
Тромбоциты (10 ⁹ /л)	101	190±5,5*	30	111±6,7
СОЭ (мм/ч)	101	5,3±2,0*	30	16,1±4,3
4. Инструментальные методы исследования:				
УЗИ и сканирование:				
Гепатомегалия (%)	31	64,5±8,2	14	46,6±7,9
Спленомегалия (%)	18	17,8±4,1***	27	90,0±4,6
Биопсия (ИГА)	15	5,1±0,9*	4	10,1±0,9
Фиброэластометрия печени (кПа)	10	7,5±2,9*	14	21,6±4,3

Примечание: *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001.

кровотечений были по 2–3 раза в год. Это приводило к развитию выраженной анемии, госпитализации больных и неоднократным гемотрансфузиям. У 13,3% больных была проведена спленэктомия по поводу спленомегалии и угрозы разрыва селезенки. Трое обследованных перенесли операции по перевязке варикозно-расширенных вен пищевода.

Необходимо отметить, что симптомы портальной гипертензии у больных были выражены значительно и появлялись намного раньше печеночно-клеточной недостаточности, что связано в большинстве случаев с развитием микронодулярного цирроза.

При осмотре у больных с циррозом достоверно чаще, чем при ХГС, выявлялись телеангиоэктазии, пальмарная эритема, капиллярит на щеках, геморрагическая сыпь на голених. В 18,3% случаев имели место носовые кровотечения и кровоподтеки на конечностях. Желтушность кожи и склер, обложенность языка при циррозе встречались чаще, чем при гепатите.

Симптомы портальной гипертензии закономерно обнаруживались только в группе больных с циррозами. В 33,3% случаев определялось расширение вен в области живота и груди, а в 23,3% и 10% случаев соответственно – асцит и отеки голеней. Живот при осмотре у 7 пациентов был значительно увеличен из-за асцита. Печень при пальпации была очень плотной консистенции, в 33,3% случаев с мелко-бугристой поверхностью. В 76,6% случаев отмечалась нерезкая болезненность края печени при пальпации, в 46,6% – умеренная гепатомегалия (табл. 1.).

При лабораторном обследовании уровень общего билирубина у больных с циррозами был незначительно повышен, преобладала прямая фракция. Активность аминотрансфераз также превышала норму и составила для АЛТ – $91,3 \pm 33,2$ Ед., АСТ – $54,6 \pm 21,6$ Ед. Различий в выраженности цитолитического синдрома при циррозе и хроническом гепатите С не выявлено. Содержание ГГТП при циррозе достоверно повышалось, а щелочной фосфатазы было $725,3 \pm 124$ мкмоль/л. Более значимые нарушения биосинтеза белка также закономерно отмечались в группе HCV-циррозов. У пациентов с циррозом имело место достоверное по сравнению с гепатитом С снижение содержания протромбина.

Уровни общего белка и сулемовой пробы также были ниже нормы ($69,8 \pm 7,6$ г/л и $1,6 \pm 1,0$ Ед.). У пациентов с циррозом отмечалась выраженная диспротеинемия с повышением глобулинов за счет β - и γ -фракций. Содержание альбуминов составило $39,3 \pm 7,6\%$, глобулинов – $60,7 \pm 8,9\%$, β -глобулинов – $11,5 \pm 3,1\%$.

Уровень γ -глобулинов также повышался при циррозе ($28,8 \pm 4,8\%$), а снижение индекса А/Г было самым выраженным $0,8 \pm 0,3$. Именно за счет значительного дисбаланса белков, появления средних молекул у больных циррозами можно объяснить достоверное, в сравнении с гепатитом С, ускорение СОЭ (табл. 1).

В общем анализе крови у пациентов с циррозом по сравнению с группой ХГС наблюдалось досто-

верное снижение гемоглобина и моноцитоз. Уровни эритроцитов и лейкоцитов значительно не отличались от нормы $4,1 \pm 0,3 \times 10^{12}$ /л. и $5,6 \pm 1,1 \times 10^9$ /л., однако были ниже по сравнению с больными хроническим гепатитом С. В данной группе больных наблюдалось достоверное снижение уровня тромбоцитов и относительный лимфоцитоз – $39,2 \pm 7,8\%$ (табл. 1).

Суммарные анти-HCV были обнаружены у всех пациентов с HCV-циррозами, в 73,3% случаев наблюдалась репликация вируса с наличием анти-HCV IgM и/или RNA HCV. Неструктурные белки NS3, NS5 и NS4 были выявлены в 18,3% случаев. В 43,3% случаев у больных с HCV-циррозом печени выявлялись маркеры вируса гепатита В: анти-HBs – в 13,3%, анти-HBc сумм. – в 43,3% случаев.

Согласно результатам УЗИ печени, умеренная гепатомегалия имела место в 46,6% случаев у больных с HCV-циррозом. Увеличение печени отмечалось преимущественно за счет левой доли. Достоверно чаще по сравнению с больными гепатитом С у пациентов с циррозом наблюдалась спленомегалия как отражение портальной гипертензии, с увеличением поперечного и продольного размеров селезенки. У половины больных имелись признаки расширения сосудистого рисунка печени и увеличения размеров воротной вены. Грубые диффузные изменения печени с нарушением ее структуры отмечались у всех больных. Эхогенность органа в половине случаев была повышена, в 73,3% наблюдалась неоднородная, крупнобугристая структура. В 23,3% случаев в брюшной полости определялась свободная жидкость.

В ходе проведения фиброэластометрии печени (14 больных) результирующая величина эластичности органа составила от 18 кПа до 27 кПа, в среднем $21,6 \pm 2,3$ кПа, что соответствует уровню фиброза F4, и достоверно выше, чем у больных с ХГС.

При проведении компьютерной томографии у пациентов выявлялись неровные контуры и нарушение сегментарного строения печени, выраженная коллатеральная сеть. Для диагностики тяжести портальной гипертензии большинству больных проводились ФГДС и ректороманоскопия. В 43,3% случаев у пациентов определялось расширение вен пищевода различных степеней: I–II степень выявлена в 26,6%, а II–III – в 18,3% случаев.

Морфологическое исследование биоптатов печени выявляло грубые структурные изменения балочного и долькового строения печени. Зона портальных трактов в большинстве случаев была расширена, с выраженной лимфо-эозинофильной инфильтрацией, проникающей вглубь паренхимы. Целостность перипортальной пластинки во многих участках нарушалась, выявлялись ступенчатые некрозы, зернистая и гидрическая дистрофии гепатоцитов. Отмечалось вращение грубой соединительной ткани в балочную строу на портальных и перипортальных уровнях, формирование ложных долек, пролиферация желчных протоков. В отдельных случаях имела место гипертрофия печеночных клеток с полиморфизмом ядер. Индекс Knodell составил $6,1 \pm 2,3$ балла, а степень фиброза по Desmet – $4,0 \pm 0,9$ баллов.

В развитии HCV-цирроза большое место занимают этиологические (вирус HCV) и генетические факторы, особенности иммунореактивности [3].

С целью изучения роли генетических и иммунологических факторов в формировании печени HCV-этиологии мы исследовали HLA-антигены и показатели клеточного иммунитета у больных с ХГС и циррозом печени. Нами установлено, что предрасположенность к ХГС ассоциирована с антигенами A29, A30, B18, B35, Cw2 и сочетаниями A10-B40, A1-B35, A9-B8; к HCV-вирусному циррозу – B18, Cw2, Cw4; гаплотипами – A1-B41, A3-B18, A10-B40.

Риск формирования HCV-цирроза значительно повышается у носителей A30, Cw4, B40, Cw2, A25, B18. По сравнению с больными ХГС, при циррозе достоверно выше был уровень антигена Cw4. По всей видимости, перечисленные специфичности можно отнести к провоцирующим в плане формирования вирусного цирроза у больных с ХГС. Необходимо отметить, что антигены A25, A30, Cw2, A10-B40 были характерны для ХГС с высокой активностью и репликацией HCV-вируса. Данные характеристики

способствуют быстрой трансформации гепатита С в цирроз.

Ведущей функцией системы HLA является регуляция иммунного ответа. Особенности клеточного иммунитета при HCV-циррозе обуславливают скорость развития необратимых изменений в печени. Нами установлено, что при циррозе печени развивается более выраженный по сравнению с ХГС иммунодефицит Т-системы, который проявлялся снижением по сравнению с контролем относительного содержания CD3- $(55,5 \pm 0,6 - 67,3 \pm 0,3\%, p < 0,001)$, CD4- $(28,9 \pm 0,7 - 34,7 \pm 0,4\%, p < 0,001)$, CD8- $(21,4 \pm 0,3 - 25,7 \pm 0,3\%, p < 0,001)$, CD16-клеток, абсолютного количества CD3- $(1,13 \pm 0,1 - 1,4 \pm 0,05 \cdot 10^9/\text{л}, p < 0,01)$, CD16- $(0,23 \pm 0,03 - 0,33 \pm 0,03 \cdot 10^9/\text{л}, p < 0,05)$, повышением В-лимфоцитов $(14,5 \pm 0,7 - 11,3 \pm 0,4\%, p < 0,001)$. Низкий уровень CD4-клеток обуславливает нарушение синтеза интерлейкинов, рост и созревание Т-киллеров и NK-клеток, что не позволяет осуществлять элиминацию HCV и ведет к прогрессированию фиброза. В свою очередь, пониженный уровень CD8-клеток способствует увеличению содержания В-лимфоцитов, продукции ими антител и развитию

Таблица 2

Отдельные гаплотипы, фенотипы локусов А, В, С и показатели RR, EF, PF у пациентов с ХГС и HCV-циррозом печени

Гаплотипы, фенотипы	Здоровые N=795, Зайцева Г.А., 1989	ХГС, N=71			Цирроз печени, N=16		
		%	RR	EF	%	RR	EF
A1	22,9	22,5	0,9	-	37,5	2,1	0,2
A25	5,53	11,3	2,26	0,06	18,75	4,3	0,1
A29	1,13	5,6**	6,8	0,06	-	-	-
A30	0,5	5,6•	11,7	0,05	6,25	17,0	0,05
B18	11,32	22,5°	2,3	0,1	31,25*	3,7	0,22
B35	22,78	32,4*	1,9	0,15	37,5	1,8	0,17
Cw2	10,9	29,6•	3,5	0,2	37,5°	5,1	0,29
Cw4	26,1	38,0	1,7	0,16	75,0•#	7,8	0,7
A1-B41	0,17	2,8°	19,1	0,03	6,3°	51,3	0,06
A1-B35	0,27	8,5•	31,5	0,08	6,3	30,7	0,06
A3-B18	0,35	5,6•	15,1	0,05	18,8•	58,7	0,2
A3-B41	0,08	-	-	-	6,3°	51,3	0,06
A9-B8	0,02	2,8•	57,2	0,01	-	-	-
A10-B40	0,14	5,6•	35,3	0,05	6,3°	51,3	0,06
A25-B41	0,09	-	-	-	6,3°	51,3	0,06
A1-A25	0,5	4,2°	8,9	0,04	12,5•	30,3	0,1
B8-B16	0,1	-	-	-	6,3*	51,3	0,06
B18-B41	0,1	2,8°	17,1	0,03	6,3*	51,3	0,06
B18-Cw4	-	7,0	-	-	31,3 #	-	-
Cw2-Cw4	-	5,6	-	-	18,8	-	-
A2-B35-Cw4	-	1,4	-	-	18,8 #	-	-

Примечание: * – $p < 0,05$; ° $p < 0,01$; • – $p < 0,001$ – по сравнению со здоровыми, # – $p < 0,05$ – с больными хроническим гепатитом С.

аутоиммунных реакций. У носителей A25, A1-A25 и Cw2-Cw4, которые часто встречались при циррозе, имелись значительные нарушения клеточного иммунитета. Так, у лиц с A25⁺ и A1-A25⁺ по сравнению с лицами, не имеющими данные специфичности, наблюдалась выраженная Т-лимфоцитопения с достоверным снижением относительного содержания CD8-лимфоцитов, повышение CD21-клеток. У Cw2-Cw4⁺-лиц, по сравнению с Cw2-Cw4⁻, установлено достоверное снижение относительного содержания NK-клеток и повышение уровня В-лимфоцитов, что затрудняет освобождение гепатоцитов от вируса.

Выводы

1. На территории России и Кировской области в последние годы наблюдался рост заболеваемости хроническими формами HCV-инфекции, что приводит к закономерному увеличению числа больных с HCV-циррозом печени.

2. В группе больных с HCV-циррозом были выявлены значительные изменения клинко-лабораторных показателей, которые указывают на серьезные нарушения белково-синтетической и дезинтоксикационной функции печени. По сравнению с хроническим гепатитом С у пациентов с циррозом достоверно чаще выявлялись симптомы астении, диспепсии, портальной гипертензии, печеночно-клеточной недостаточности и холестаза. У пациентов с циррозом наблюдалось большее снижение альбуминов, повышение γ -глобулинов, ускорение СОЭ.

3. Морфологические данные в группе с циррозами свидетельствовали о глубоком изменении структуры печени с формированием ложных долек и выраженном развитии коллатерального кровообращения. Выраженный фиброз также был выявлен при использовании фиброэластометрии печени у больных данной группы. Неинвазивный метод определения уровня фиброза печени помогает своевременной диагностике HCV-цирроза.

4. Выявленные характеристики HLA-фенотипа могут быть использованы в качестве прогностических критериев развития цирроза печени у больных хроническим гепатитом С. Генетически детерминированные особенности иммунного ответа являются одними из факторов предрасположенности к развитию HCV-цирроза печени.

Список литературы

1. Абдурахманов Д.Т. Противовирусная терапия и регресс фиброза печени при хроническом вирусном гепатите // Клиническая гепатология. № 5. 2009. С. 20–25.
2. Ивашкин В.Т. Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей. 2-е изд. М.: ООО «Издательство «М-Вести». 2005. 536 с.
3. Игнатова Т.М., Абдуллаев С.М. Роль генетических факторов в развитии и прогрессировании хронических заболеваний печени // Клиническая гепатология. № 3. 2007. С. 3–10.
4. Павлов Ч.С., Ивашкин В.Т. Биопсия печени: методология и практика сегодня // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2006. Т. 16. № 4. С. 65–78.

5. Павлов Ч.С., Ивашкин В.Т., Шульпекова Ю.О. Современные представления о патогенезе, диагностике и лечении фиброза печени // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. № 2. Т. 15. 2005. С. 13–20.

6. Шахгильдян И.В., Михайлов М.И., Онищенко Г.Г. Парентеральные вирусные гепатиты (эпидемиология, диагностика, профилактика). М. ФГОУ ВУНМЦ Росздрава, 2003. 349 с.

Сведения об авторах

Бондаренко Алла Львовна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой инфекционных болезней Кировской государственной медицинской академии, e-mail: bondarenko@kirovgma.ru.

Барамзина Светлана Викторовна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры инфекционных болезней Кировской государственной медицинской академии, e-mail: sw3837@mail.ru.

УДК 618.11/141-002: 615.477.87

В.С. Комарова, С.В. Хлыбова, Е.Г. Зайцева

ТЕЧЕНИЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ МАЛОГО ТАЗА НА ФОНЕ ДЛИТЕЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ВНУТРИМАТОЧНЫХ КОНТРАЦЕПТИВОВ

(на примере случая из практики)

V.S. Komarova, S.V. Khlybova, E.G. Zaitseva

COURSE OF PELVIC INFLAMMATORY DISEASES IN CONTEXT OF LONG USE OF INTRAUTERINE DEVICES (example of a clinical case)

ГОУ ВПО Кировская ГМА Росздрава

Кафедра акушерства и гинекологии ИПО

Кировская областная клиническая больница

В статье подчеркивается актуальность проблемы течения воспалительных заболеваний органов малого таза и их осложнений на фоне применения внутриматочной контрацепции на примере случая из практики гинекологического отделения КОКБ.

Ключевые слова: воспалительные заболевания органов малого таза, внутриматочная контрацепция.

The authors emphasize the problem of the course of pelvic inflammatory diseases and their complications in context of long use of intrauterine devices giving a clinical case from the practice of gynecological department, Kirov Regional Clinical Hospital.

Key words: pelvic inflammatory disease, intrauterine contraceptive devices.

Проблема воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ) у женщин в течение многих лет обсуждается акушерами-гинекологами и не теряет актуальности в настоящее время, так как ВЗОМТ оказывают существенное влияние на здоровье женщин репродуктивного возраста.

Пациентки с воспалительными заболеваниями половых органов составляют 60–65% амбулаторных и до 30% стационарных больных [6, 10]. В последние годы отмечается рост ВЗОМТ на 13% среди женщин репродуктивного возраста и на 25% среди женщин с внутриматочными контрацептивами (ВМК), причем в три раза увеличилась частота тубоовариальных образований воспалительной этиологии [6].

Основным этиологическим фактором развития воспаления, без сомнения, является микробная инвазия. Чаще всего это микроорганизмы гноеродной флоры: кишечная палочка, вульгарный протей, стафилококки, стрептококки. Большую значимость приобретают такие возбудители, как энтерококки, бактероиды, возбудители заболеваний, передающихся половым путем (хламидии, микоплазмы, уреаплазмы, трихомонады, гарднереллы, вирусы) и др. [7]. При этом обнаружение комбинации нескольких анаэробных или аэробных микроорганизмов коррелирует со значимым повышением риска ВЗОМТ, особенно осложненных. Отмечена роль фузобактерий и пептострептококков в развитии ВЗОМТ у женщин, применяющих ВМК [13].

Общепринято наиболее частой причиной абсцедирования в малом тазе считать, кроме специфических инфекций, так называемые провоцирующие факторы. Это понятие включает в себя физиологическое (роды, особенно кесарево сечение, менструация) или ятрогенное (аборт, диагностическое выскабливание, гистероскопия, гистеросальпингография, операции, ЭКО и внутриматочная контрацепция) ослабление или повреждение естественных барьерных механизмов, что способствует открытию входных ворот для патогенной микрофлоры и дальнейшему ее распространению.

Первое место среди провоцирующих факторов занимают ВМК и аборты. При этом ВМК обуславливают более половины случаев развития воспалительных процессов. Второй по частоте причиной гнойного воспаления малого таза считают осложнения предыдущих операций. Третье место занимают самопроизвольные роды [6]. Не исключается также роль фоновых заболеваний и других факторов риска, таких как экстрагенитальные заболевания, некоторые вредные привычки, определенные сексуальные наклонности, социально обусловленные состояния.

Традиционно к гнойным заболеваниям внутренних половых органов относят гнойный сальпингит, пиосальпинкс, гнойные тубоовариальные образования, пиометру.

По клиническому течению, как правило, выделяют следующие формы гнойного воспаления: острое, подострое, хроническое. Различают также фазы хронического гнойного процесса – обострение и ремиссия. На основании патоморфологических исследований выделяют две основные формы

воспалительных заболеваний: осложненные и неосложненные. Воспалительные изменения обратимы, как правило, только при гнойном сальпингите или сальпингоофорите, когда при ранней терапии можно рассчитывать на выздоровление больной и восстановление функции ее репродуктивной системы. Все остальные формы гнойных заболеваний являются, по существу, осумкованными абсцессами, т.е. осложненными формами – это пиосальпинкс, пиовар и гнойное тубоовариальное образование [6].

При несвоевременном лечении и дальнейшем развитии процесса появляются такие осложнения, как вскрытие абсцесса в полые органы и переднюю брюшную стенку с образованием простых и сложных генитальных свищей и микроперфорации абсцесса с образованием межкишечных и поддиафрагмальных абсцессов, параметрита, аппендикулярного инфильтрата (абсцесса), гнойно-инфильтративного оментита, перитонита и сепсиса. Летальность при этом, по литературным данным, достигает 15% [6].

Внутриматочная контрацепция наряду с гормональной является наиболее эффективным методом предохранения от нежелательной беременности и рекомендуется к широкому применению. По данным ВОЗ, в мире более 100 млн. женщин используют ВМК. По данным Минздрава, 19% женщин России прибегают к внутриматочной контрацепции.

Россия пережила пик популярности ВМК у врачей и пациенток в 80-е годы XX века, оставивший после себя, с одной стороны, прогрессивное снижение числа абортов, а с другой – изменение структуры заболеваний органов малого таза [8].

Частота воспалительных осложнений применения ВМК, по данным различных авторов, значительно варьирует – от 0,2% до 29,9% случаев. Нередко воспаление на фоне ВМК протекает латентно, тогда как переход его в стадию гнойного процесса отличается особой тяжестью [6, 2].

В настоящее время нет единого мнения о механизмах, способствующих увеличению частоты воспалений органов малого таза на фоне применения внутриматочных контрацептивов. Есть данные, что в области соприкосновения контрацептива с эндометрием отмечается увеличение проницаемости сосудов и инфильтрация полиморфноядерными лейкоцитами – асептическим воспалением организм реагирует на инородное тело. Электронная микроскопия эндометрия у носительниц ВМК обнаруживает воспалительные изменения в его поверхностных слоях. ВМК также стимулирует выработку простагландинов в полости матки, что опять же вызывает асептическое воспаление и постоянное сокращение матки. Известен так называемый «фитильный» или «капиллярный» эффект нитей ВМК, способствующий распространению микроорганизмов из влагалища и шейки матки в вышележащие отделы репродуктивной системы [6, 9, 12].

Отмечено, что в структуре воспалительных осложнений внутриматочной контрацепции преобладают эндомиометриты (31,8%) и сочетанные поражения матки и придатков (30,9%) [1, 11].

Относительный риск ВЗОМТ на фоне ВМК

обычно рассчитывается по формуле: Относительный риск возникновения ВЗОМТ = ВЗОМТ у женщин с ВМК / Риск возникновения ВЗОМТ у женщин в популяции. Если отношение равно единице, то данный контрацептив не является причиной ВЗОМТ. Если больше единицы, то ВМК может вызвать воспаление. Если риск меньше единицы, то контрацептив предотвращает развитие патологии [9].

Различные типы ВМК отличаются по степени возможного риска. Так, Краснопольский В.И. и соавт. (2001) приводят сведения, что наиболее опасны в этом отношении ВМК типа Dalkon, снятые с производства (они вызывали ВЗОМТ в 5 раз чаще, чем другие). Для прогестерон-содержащих ВМК риск повышается в 2,2 раза, для медьсодержащих ВМК – в 1,9 раза, для Saf-T-Coil – в 1,3 раза и в 1,2 раза – для петли типа Lippes. В то же время Прилепская В.Н. и соавт. (2010) говорят, что для ВМС первого поколения показатели риска развития ВЗОМТ, по данным некоторых ранних исследований, находились в интервале 1,5–2,6. В более поздних экспериментах были предложены следующие показатели риска: у женщин с медьсодержащими ВМК – 1,8, у пациенток с инертными контрацептивами – 3,3. Результаты многоцентрового рандомизированного сравнительного исследования, проведенного в 5 европейских странах [14], свидетельствуют о том, что левоноргестрелвысвобождающая внутриматочная терапевтическая система (ЛНГ-ВМС) способствует профилактике ВЗОМТ.

Важнейший показатель для любого внутриматочного контрацептива – длительность применения. Стандартная, установленная производителем максимальная длительность применения любого внутриматочного контрацептива ограничена 5-ю годами. На практике же под влиянием социально-экономических факторов, различных мотивационных факторов, ошибочного отношения пациенток к ВМК как к удобному и бессрочному методу предупреждения нежелательной беременности реальные сроки применения контрацептива нередко превышают рекомендованные [8]. Часто пациентки мотивируют несвоевременное удаление ВМК забывчивостью, отсутствием времени для визита к врачу, невниманием к собственному здоровью.

По мнению многих исследователей, наибольшее количество воспалительных осложнений наблюдается в первые три месяца с момента введения контрацептива, а именно в первые 20 дней. Это подтверждается результатами 12 рандомизированных и одного нерандомизированного исследований под руководством ВОЗ. Большой риск ВЗОМТ в этот период связывают с транзитным микробным обсеменением полости матки в процессе введения ВМК. Уровень такого загрязнения одинаков при введении контрацептивов первого и второго поколения. При этом флора обычно полимикробна, так как заносится из влагалища и цервикального канала. Микроорганизмы могут быть обнаружены уже через 12 часов после введения ВМК, но на протяжении последующих недель их количество снижается, а по прошествии месяца полость матки вновь становится стерильной [9]. Однако установлено [8], что с увеличением

длительности ношения ВМК в матке более 8 лет в 4–7 раз по сравнению с предыдущим периодом увеличивается частота хронического эндометрита, в 5–15 раз – частота гиперпластических процессов эндометрия, особенно после 40 лет. Остается открытым вопрос о связи возраста и риска развития ВЗОМТ на фоне ВМК. Есть данные, что после 2 лет ношения ВМК у 16–19-летних девушек тазовые инфекции возникают в 10 раз чаще, чем у 30–39-летних женщин. В то же время Viberger I. et al. (2005) сообщают, что пользователи ВМК старше 35 лет имеют риск воспалительных заболеваний малого таза в 4,2 раза выше, чем более молодые женщины. Не доказано, что периодическая замена контрацептива снижает риск гнойных осложнений.

И.К. Богатова и соавт. (1999) в своем исследовании установили корреляцию между длительностью ношения ВМК и тяжестью воспаления. Так, в структуре воспалительных заболеваний в течение первого года использования контрацептива сальпингоофорит диагностирован в 38,5% случаев, при этом больных с tuboовариальными образованиями не наблюдалось. При сроке применения ВМК от года до трех лет сальпингоофорит был обнаружен у 21,8% пациенток, tuboовариальные образования сформировались у 16,3%. При длительности ношения контрацептива от 5 до 7 лет сальпингоофорит и tuboовариальные образования составили 14,3 и 37,1% соответственно. Другие исследователи [11, 13] также показали, что риск образования tuboовариальных абсцессов выше, чем риск сальпингита у женщин, применяющих ВМК более 5 лет, по сравнению с женщинами, имеющими ВМК менее 5 лет.

В современной литературе и практике достаточно много внимания уделяется проблеме гнойных заболеваний малого таза на фоне ВМС. Описанный нами случай является достойной иллюстрацией к данному вопросу, как нельзя лучше подчеркивая его значимость.

Больная Л.Т.В., 50 лет, поступила в Кировскую областную клиническую больницу (КОКБ) 15.03.10 г. с жалобами на боли внизу живота, иррадирующие в паховые области, в поясницу, гнойные выделения из половых путей, запоры.

Заболела 10.02.10 г., когда начала ощущать озноб, дизурические явления, повысилась температура тела до 37,8 градусов. Принимала самостоятельно жаропонижающие средства, уроантисептик без эффекта. С 11.02.10 г. появились боли внизу живота, вздутие живота, задержка стула. Обратилась к гинекологу в ЦРБ. По УЗИ от 12.02.10 г.: матка размерами 38x32x36 мм, М-эхо 5,2 мм (I фаза менструального цикла). Слева визуализируется яичник 56x39 мм, расположенный близко к матке. Правый яичник размером 32x23 мм, с мелкими фолликулярными включениями. Заключение: признаки хронического аднексита слева. Получала антибактериальную, противовоспалительную терапию амбулаторно. Консультирована онкогинекологом КОКОД, СА-125 от 26.02.10 г. 16,0 Ме/мл. УЗИ в КОКОД от 09.03.10 г.: обнаружен ВМК в полости матки с частичным расположением в миометрии, объемное об-

разование правого яичника воспалительного генеза, миома матки. Выявлены ЭХО-признаки аденомиоза. Диагноз онкогинеколога: объемное образование правого яичника воспалительного генеза. Рекомендовано: противовоспалительное лечение по месту жительства, удаление ВМС с контролем в КОКОД после лечения. 10.03.10 г. вновь отметила повышение температуры тела до 38,4 градусов, боли внизу живота, гнойные выделения из половых путей. Стационарное лечение в гинекологическом отделении ЦРБ с 10.03 по 14.03.10 г. с диагнозом: Тубоовариальное образование справа. Получала лечение: цефотаксим, метрогил, гентамицин, витаминотерапию. Консультирована в КОКБ. УЗИ от 15.03.10 г. в КОКБ: матка размерами 57х46х54 мм. Миометрий неоднородный, по задней стенке в нижней трети визуализируется гипэхогенное образование 19 мм в диаметре (интерстициальный узел). Эндометрий: полость расширена до 8–10 мм, с жидкостью и взвесью. В полости матки обнаружен ВМК (петля типа Lippes). В эндоцервиксе выявлены анэхогенные включения диаметром 5–8 мм. Правый яичник размером 38х26х25 мм, левый яичник 24х14х15 мм. С обеих сторон видны извитые гипэхогенные образования с утолщенной стенкой и взвесью (справа диаметром 20–30 мм, слева 8–15 мм). Заключение: тубоовариальное образование справа. Гидросальпинкс слева. ВМК в полости матки. Миома матки. Рекомендована госпитализация.

Из акушерско-гинекологического анамнеза выяснено, что последние месячные были 21.12.2009 г. – в срок, без особенностей. Менструации с 15 лет, установились сразу, по 7 дней, через 30 дней, регулярные, обильные, безболезненные. Половая жизнь с 19 лет. Половых партнеров 10. Половой жизнью не живет в течение 8 лет. Беременностей 11. Первая беременность – неразвивающаяся, было произведено выскабливание полости матки, без осложнений. Родов 2 (срочные, самостоятельные, без осложнений).Abortов 8 (без осложнений). Контрацепция: ВМК использовала неоднократно, на срок более 5 лет. В 1984 г. введена петля Липпса, была попытка удаления в 1989 г. (со слов – в стационаре). Последний Т-образный ВМК использовался в период с 2004-го по 2007 г., удален амбулаторно. Гинекологические заболевания: сальпингоофорит, эрозия шейки матки (диатермокоагуляция произведена после вторых родов).

Из анамнеза жизни установлено, что пациентка перенесла корь, ветряную оспу, гепатит А, хронический тонзиллит (произведена тонзиллэктомия) в детстве, ОРЗ. Болеет хроническим гастродуоденитом, хроническим панкреатитом (в настоящее время ремиссия), полиостеоартрозом (ФНС 0). Страдает аллергией на домашнюю пыль, табачный дым. Наследственность отягощена по гипертензии (по материнской линии).

Особенности объективного статуса при поступлении: состояние пациентки средней степени тяжести. Температура тела 37,8 градусов. Язык суховат, обложен белым налетом. В легких везикулярное дыхание, хрипов нет. ЧД – 16 в минуту. Тоны сердца ясные, ритм правильный. АД 125/80 мм рт. ст. Пульс 80 ударов в минуту. Живот мягкий, не вздут,

при пальпации безболезненный. Печень не увеличена. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Последний стул 14.03.10 г. после введения свечи «Бисакодил». Газы отходят. Мочеиспускание нормальное. Гинекологический статус: наружные половые органы развиты правильно. Оволосение по женскому типу. Влагалище ёмкое. Шейка матки с наботиевыми кистами. Выделения гнойные, обильные. Матка несколько больше нормы, плотная, подвижная, чувствительная при пальпации. Сзади за маткой, больше справа, пальпируется нижний полюс плотного образования, неподвижного, болезненного.

Установлен клинический диагноз: Острый гнойный эндометрит. Острый двусторонний сальпингоофорит. Тубоовариальный абсцесс справа, пиосальпинкс слева на фоне ВМК. Миома матки.

Начато дополнительное обследование, инфузионная, антибактериальная терапия с целью подготовки к оперативному лечению. Предполагаемый объем операции – ампутация матки с придатками.

17.03.10 г. произведена нижнесрединная лапаротомия. В брюшной полости обнаружено: тело матки размерами до 6 нед. Левые придатки: яичник 3,0х2,0 см, воспалительно изменён, маточная труба превращена в пиосальпинкс 3,0х7,0 см, спаяна с яичником. Правые придатки превращены в тубоовариальное гнойное образование 10,0х6,0 см, интимно спаянное с сигмовидной кишкой и брюшиной заднего Дугласова пространства. При выделении правых придатков излился белесоватый гной в большом количестве (взят посев), при ревизии выявлен дефект сигмовидной кишки. Произведена экстирпация матки с придатками. К операционному столу приглашен абдоминальный хирург. Хирургом выявлено, что после разделения инфильтрата произошла обширная десерозация ректосигмоидного отдела с практически циркулярным отделением серозно-мышечной оболочки от подслизистого слоя на протяжении 8 см с перфорацией 3 см. Ткани прямой кишки ниже этого участка с выраженными инфильтративно-воспалительными изменениями, захватывающими весь верхнеампулярный отдел. Условия для реконструктивной операции отсутствуют. Сигмовидная кишка выведена в виде одностольной сигмостомы в левой боковой области, фиксирована. В заднее Дугласово пространство введены 2 дренажа, выведены через подвздошные области. Кровопотеря 400 мл.

Макропрепарат. Тело матки с шейкой, на разрезе полости матки – ВМК (петля типа Lippes) с внедрением в миометрий. Левые придатки с яичником 3,0х2,0 см, воспалительно изменённым, маточная труба превращена в пиосальпинкс 3,0х7,0 см. Резецированный участок кишки, вероятно, с правой трубой, правый яичник в виде пиовара (рис. 1–4).

Послеоперационный период протекал без осложнений.

Проведено обследование: общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, гемостазиограмма, электролиты крови, посев из цервикального канала, посев содержимого брюшной полости, мазок на гн, группа крови и резус-фактор (динамика основных лабораторных показателей от-



Рис. 1. Макропрепарат тела матки



Рис. 2. Матка, ВМК в полости матки



Рис. 3. Правые придатки



Рис. 4. Левые придатки

ражена в табл. 1–3), консультирована абдоминальным хирургом.

Посев из цервикального канала от 18.03.10 г. *Enterococcus faecium*. I степень – очень скудный рост. Устойчив ко всем исследованным антибиотикам. Посев содержимого брюшной полости от 19.03.10 г. *Staphylococcus aureus*. IV степень – обильный рост. Чувствителен к оксациллину, тетрациклину, миноциклину, эритромицину, клиндамицину, нитрофурантоину, котримоксазолу, рифампицину, ванкомицину, тейкоплакину, левофлоксацину. Устойчив к пенициллину. Мазок на gn от 15.03.10 г. Gn не обнаружен, Le (u) 20–30 в п/зр., (с) не густо покрывают поле зрения.

Патогистологическое исследование от 18.03.10 года. 1. Матка – шейка с фиброзом, в миометрии 2 узла лейомиомы, в полости матки спираль, эндометрий местами низкий с фиброзированной стромой, на других участках с воспалительным флегмонозным инфильтратом (гнойный эндометрит) с неглубокой инфильтрацией в миометрий. 2. Яичники с фиброзом стромы, воспалительным инфильтратом с обилием лимфоцитов. 3. Маточная труба – гидросальпинкс, перисальпингит. Вторая маточная труба с

хроническим воспалением во всех слоях (прилежала к кишке). 4. Участки фиброзно-жировой клетчатки с хроническим воспалением и стенка толстой кишки с хроническим воспалением во всех слоях. Заключение: гистологическая картина не противоречит клиническому диагнозу.

На основании жалоб, анамнеза, клинических и лабораторных данных, патогистологического заключения сформулирован окончательный диагноз: Острый гнойный эндомиометрит на фоне ВМК. Гнойное tuboovarianное образование справа. Воспалительный инфильтрат ректосигмоидного отдела толстой кишки. Острый параметрит. Лейомиома матки. Анемия 2 степени.

Получала инфузионную, антибактериальную, противовоспалительную, антианемическую терапию. Проведена профилактика тромбоэмболических осложнений, стрессовых язв желудка.

Выписана в удовлетворительном состоянии. Рекомендовано наблюдение гинеколога по месту жительства, половой покой 1 месяц, ограничение физических нагрузок, ношение бандажа. Ректороманоскопия, ирригоскопия по месту жительства, оперативное лечение – закрытие сигмостомы в пла-

Таблица 1

Динамика показателей общего анализа крови

Общий анализ крови	16.03.10	17.03.10	18.03.10	23.03.10	26.03.10
Эритроциты $\times 10^{12}/л$	3,99	3,5	3,71	2,88	2,79
Гемоглобин (г/л)	119	106	111	83	81
Гематокрит (%)	34,6	30,1	32	23,9	24,4
СОЭ (мм/час)	43		44	30	27
Лейкоциты $\times 10^9/л$	12,14	23,8	17,7	7,92	7,25
Тромбоциты $\times 10^9/л$	370	354	449	549	606
Эозинофилы	0		0	2	2
Палочкоядерные	2		7	5	2
Сегментоядерные	81		80	61	60
Метмиелоциты	-		-	1	1
Лимфоциты	9		4	23	25
Моноциты	8		9	8	10

Таблица 2

Динамика показателей гемостазиограммы

Гемостазиограмма	16.03.10	23.03.10	26.03.10
Протромбиновый индекс		87%	
Фибриноген	587 мг/дл	425 мг/дл	200 мг/дл

Таблица 3

Динамика показателей электролитного баланса крови

Электролиты крови	18.03.10	26.03.10
Ионы Na^+	136 ммоль/л	143 ммоль/л
Ионы K^+	4,1 ммоль/л	4,6 ммоль/л
Ионы Ca^{2+}	1,03 ммоль/л	
Ионы Cl^-	104 ммоль/л	106 ммоль/л

новом порядке. Решение вопроса о необходимости ЗГТ после стандартного обследования по месту жительства. Продолжить прием препаратов железа под контролем ОАК.

Заключение

Описанный нами пример подтверждает важность своевременной диагностики, активной, с обязательным хирургическим компонентом, тактики ведения больных с гнойным воспалением органов малого таза. Поздняя диагностика и длительное консервативное лечение в подобных случаях недопустимы, так как могут привести к инвалидизации и летальному исходу.

Лечение данных больных следует осуществлять только в крупных, хорошо оснащенных стационарах, а операции должны проводить высококвалифицированные акушеры-гинекологи, владеющие техникой

общехирургических вмешательств на кишечнике и мочевыводящих путях, либо имеющие возможность вызвать к операционному столу квалифицированного абдоминального хирурга.

Сроки применения каждой модели ВМК должны строго соблюдаться. Необходимо тщательное диспансерное наблюдение за женщинами, применяющими ВМК. Помимо регулярных осмотров оно должно включать анализ крови, УЗИ, бактериоскопию влагалищных выделений, санацию влагалища. При появлении признаков воспаления матки или придатков лечение следует начинать с удаления ВМК.

Успех лечения больных с гнойным воспалением органов малого таза определяется своевременной диагностикой и рациональной тактикой их ведения, т.е. патогенетически подобранной предоперационной подготовкой и адекватным хирургическим вмешательством по устранению гнойного очага.

Список литературы

1. Богатова И.К., Аминова И.П. Характеристика воспалительных заболеваний гениталий, возникших на фоне внутриматочной контрацепции // Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов. 1999. № 4. С. 62–65.
2. Загребина В.А., Иванчикова Н.Д. Внутриматочная контрацепция как фактор риска // Акушерство и гинекология. 1994. № 5. С. 18–21.
3. Загребина В.А., Исаева Е.Г., Новиков С.А. Диагностика и тактика ведения гнойных воспалительных заболеваний придатков матки при внутриматочной контрацепции // Российский медицинский журнал. 1997. № 2. С. 28–32.
4. Кисина В.И., Ковалык В.П. О тактике ведения больных с воспалительными заболеваниями мочеполовых органов // Cosilium medicum. 2004. Т. 6. № 7. С. 472–476.
5. Контрацепция (возможности и опасности) / Сенчук А.Я. [и др.]. М.: МЕДпресс-информ, 2005. 224 с.
6. Краснопольский В.И., Буянова С.Н., Щукина Н.А. Гнойная гинекология. М.: МЕДпресс, 2001. 288 с.
7. Маевская Н.Ф., Абрамченко В.В. Антибиотикотерапия у больных с воспалительными заболеваниями гениталий // Критические состояния в акушерстве и гинекологии. Материалы III Всероссийской научно-практической конференции. Петрозаводск, 2005. С. 126–128.
8. Пестова Т.Н., Брюхина Е.В., Пестов А.С., Голыничик А.И. Медико-социальные аспекты внутриматочной контрацепции и состояние здоровья женщин при ее сверхдлительном использовании // Гинекология. 2003. Т. 5. № 5. С. 210–212.
9. Прилепская В.Н., Тагиева А.В., Межевитунова Е.А. Внутриматочная контрацепция. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 176 с.
10. Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология: Руководство для врачей. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2005. 632 с.
11. Charonis G., Larsson P. Prolonged use of intrauterine contraceptive device as a risk factor for tubo-ovarian abscess // Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica. 2009. Vol. 88. № 6. P. 680–684.
12. Martínez F., López-Arregui E. Infection risk and intrauterine devices // Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica. 2009. Vol. 88. № 3. P. 246–250.
13. Viberger I., Odland V., Lazdane G., Kroica J. Microbiology profile in women with pelvic inflammatory disease in relation to IUD use // Infectious diseases in obstetrics and gynecology. 2005. Vol. 13. № 4. P. 183–190.
14. Toivonen J., Lukkainen T., Allonen H. Protective effect of intrauterine release of levonorgestrel on pelvic infection. Three years comparative experience of levonorgestrel- and copper-releasing intrauterine devices // Obstet Gynecol. 1991. Vol. 7. № 4. P. 261–264.
15. Viberger I., Odland V., Berglund L. «Older» age is a risk factor for pelvic inflammatory disease in intrauterine device users // Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica. 2005. Vol. 84. № 12. P. 1202–1207.

Сведения об авторах

Комарова Варвара Сергеевна – клинический ординатор кафедры акушерства и гинекологии ИПО Кировской ГМА, e-mail: margo302bis@rambler.ru.

Хлыбова Светлана Вячеславовна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии Кировской ГМА, e-mail: svekhlybova@yandex.ru.

Зайцева Елена Геннадьевна – врач-ординатор гинекологического отделения Кировской областной клинической больницы, e-mail: zaiceva-eg@yandex.ru.

М.П. Разин, С.В. Игнатиев, В.Н. Галкин КОНСЕРВАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ МЯГКИХ ТКАНЕЙ У ДЕТЕЙ В СТАДИИ ИНФИЛЬТРАЦИИ

M.P. Razin, S.V. Ignatiev, V.N. Galkin CONSERVATIVE TREATMENT OF SOFT TISSUE INFLAMMATORY DISEASES IN CHILDREN WITH THE INFILTRATION STAGE

*Кафедра хирургических болезней детского
возраста ГОУ ВПО*

Кировской ГМА Росздрава, г. Киров

Монотерапия гелем «Лиотон» проводилась 88 детям с воспалительными заболеваниями мягких тканей в стадии инфильтрации. Выявлен высокий клинический эффект применения препарата. Авторы рекомендуют использовать данную схему терапии.

Ключевые слова: воспалительные заболевания мягких тканей, дети.

Monotherapy with Lioton 1000® was performed in 81 children with soft tissue inflammatory diseases at the stage of infiltration. Clinical effect of the preparation proved to be high. The authors recommend the given therapeutic scheme.

Key words: soft tissue inflammatory diseases, children.

Введение

Гнойно-воспалительные заболевания мягких тканей (ГВЗМТ) у детей – часто встречающаяся патология. Традиционно от четверти до половины всех коек в экстренных детских хирургических отделениях бывают заняты больными с ГВЗМТ. Принципы комплексного лечения местных гнойных процессов сформулированы давно [1, 2]. Но широкая распространенность этих заболеваний, длительность, а иногда и неадекватность их лечения у детей обосновывают поиски новых, более эффективных методов терапии [3, 4]. Мы уверены, что приоритет в лечении больных этой группы следует отдавать консервативной терапии в стадии инфильтрации, когда можно добиться abortивного течения воспалительного процесса, это более приемлемо, чем ожидать абсцедирования процесса, во время которого будет показано оперативное лечение.

Традиционно с этой целью применялись гепариновая и троксевазиновая мази, полуспиртовые компрессы, физиолечение. Но привычные лекарственные формы гепарина для местного применения не обеспечивают получения желаемого результата, и топикальное лечение гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей у детей с их применением

скорее отдаляет абсцедирование, нежели предотвращает его. Физико-химическая структура мазевых носителей не позволяет действующему веществу, т.е. гепарину, проникать через кожу. Парентеральное же применение этого лекарственного вещества не обеспечивает избирательности его действия и исключает возможность высоких дозировок из-за риска системных гематологических реакций. Более 50 лет в медицине применяется гепарин, но только в настоящее время появляется возможность его более эффективного использования при местном применении. Нас заинтересовали характеристики геля «Лиотон 1000®» (производства компании «Берлин-Хеми / Менарини Фарма ГМБХ»).

Гепарин в составе геля «Лиотон 1000®» содержится в дозировке, в 3–10 раз превышающей дозировку в обычных мазевых препаратах. Уникальность состава геля «Лиотон 1000®», разработанного с применением галеновых технологий, связана с высоким содержанием натриевой соли гепарина на гелиевой матрице в виде медленно высвобождающейся формы [4, 5]. Даже при депонировании в мягких тканях больших количеств гепарина отсутствуют системные гематологические реакции [6]. Кроме того, гелевая основа позволяет действующему веществу гепарину проникать в 2,5 раза глубже, чем мазевая. Гель проникает через базальную мембрану, достигая терапевтической концентрации 1,1 Ед/мл в подкожной жировой клетчатке [7]. Гель «Лиотон 1000®» воздействует на различные патофизиологические механизмы тромботического и воспалительного процессов [7, 8]: блокирует биосинтез тромбина, угнетает активность гиалуро-нидазы (через блок синтеза арахидоновой кислоты), уменьшает агрегацию тромбоцитов [9], оказывает местное анальгезирующее действие [10]. Учитывая высокую клиническую эффективность геля «Лиотон 1000®» в лечении травматических повреждений [8, 11] и венозной патологии [11–14], мы применяли этот препарат у детей в лечении ГВЗМТ в стадии инфильтрации.

Материалы и методы

Под нашим наблюдением находился 81 больной ребенок с фурункулами, лимфаденитами, воспалительными инфильтратами, панарициями, маститами

в стадии инфильтрации. Эти больные не получали общей антибактериальной терапии, а местное лечение сводилось к монотерапии гелем «Лиотон 1000®» (аппликационно по 1 см 2 раза в день). Контрольную группу составили 88 больных детей с такими же заболеваниями, получавшие общепринятую терапию (повязки с гепариновой мазью, компрессы с 33–35% этиловым спиртом, физиопроцедуры).

Результаты и их обсуждение

Для сравнительной характеристики клинической эффективности различных схем лечения оценивались такие показатели, как исчезновение болевых ощущений, гиперемии, инфильтрации тканей. Результаты этих наблюдений представлены в таблице 1. При консервативном лечении воспалительных заболеваний мягких тканей в стадии инфильтрации большое значение имеет не только динамика регресса клинической симптоматики, но и удельный вес возможных случаев абсцедирования при проведении консервативной терапии. Случаи абсцедирования при проведении консервативной терапии ГВЗМТ в стадии инфильтрации представлены в таблице 2.

Таким образом, монотерапия гелем «Лиотон 1000®» приводит к более быстрому (в среднем в 2 раза) излечению местных гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей в стадии инфильтрации по сравнению с общепринятой терапией. Кроме того, при проведении консервативной терапии гелем «Лиотон 1000®» случаи абсцедирования встречаются в 12 раз реже, чем при лечении без применения этого препарата.

Заключение

Резюмируя результаты собственных клинических исследований, мы пришли к следующим выводам: применение геля «Лиотон 1000®» обеспечивает более быстрое излечение детей с ГВЗМТ в стадии инфильтрации и более эффективно по сравнению с общепринятой терапией, так как в подавляющем большинстве случаев приводит к abortивному течению патологического процесса и позволяет избежать оперативного вмешательства. Немаловажным является и тот факт, что лечение гелем «Лиотон 1000®» экономически целесообразно, так как является ста-

Таблица 1

Регресс клинической симптоматики при лечении ГВЗМТ в стадии инфильтрации (M±m)

Нозологическая форма	Число наблюдений, n	Исчезновение боли, дни	Исчезновение гиперемии, дни	Исчезновение инфильтрации, дни
Фурункул	18	1,9±0,11*	2,01±0,24*	3,2±0,26*
Инфильтрат	14	2,23±0,12*	2,7±0,43*	3,8±0,64*
Панариций	18	2,12±1,24	2,12±1,11	3,3±0,56*
Лимфаденит	19	2,3±0,78	2,91±0,32*	3,1±0,34*
Мастит	12	2,28±0,34*	2,22±0,12	3,1±0,77
Всего:	81	2,1±0,21*	2,2±0,22*	3,3±0,12*
Контроль:	88	4,12±0,17	5,34±0,22	6,08±0,31

«*» p<0,05

Случаи абсцедирования при проведении консервативной терапии ГВЗМТ

Лечение «Лиотоном»			Лечение без «Лиотона»	
Нозологическая форма	Число наблюдений, n	Количество нагноений, n	Число наблюдений, n	Количество нагноений, n (%)
Фурункул	18	—	21	2 (2,28)
Инфильтрат	14	—	14	1 (1,14)
Панариций	18	—	28	4 (4,55)
Лимфаденит	19	1	14	3 (3,4)
Мастит	12	—	11	3 (3,4)
Всего:	81	1 (1,2%)	88	13 (14,77%)

ционарзамещающей технологией. Таким образом, нам представляется обоснованным применение данного препарата для лечения ГВЗМТ у детей в стадии инфильтрации.

Список литературы

1. Детская хирургия. Национальное руководство / под редакцией Ю.Ф. Исакова, А.Ф. Дронова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 1168 с.
2. Исаков Ю.В. Хирургические болезни у детей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. 584 с.
3. Красовская Т.В., Белобородова Н.В. Хирургическая инфекция у новорожденных. М., 1993. 224 с.
4. Cappelli R. Trattamento delle flebopatie degli arti con un gel a base di eparina sodica // Farmacia. 1985. Vol. 9. P. 163–167.
5. Colombo L. et al. Esperienza clinica nella piccolo traumatologia sportiva con un gel contenente eparina ad alta concentrazione // Med. d. Sport. 1986. Vol. 39. P. 279–283.
6. De Angelis C.P. et al. Valutazione dei risultati ottenuti co il trattamento locale // Antol. Med. Ital. – 1985. Vol. 5. P. 1–6.
7. Силин Л.Л., Бровкин С.В. Применение гелевых препаратов гепарина в физиотерапии // Медицинская помощь. 2001. № 2. С. 18–19.
8. Virgillio V., Cavallaro S. Modulation of the formation of the amplification convertase of complement // Ricerca Medica. 1985. Vol. 11. P. 1–5.
9. Velluti C., Piso L., Piras G. Valutazione dei risultati ottenuti con il trattamento locale con eparina in gel nelle traumatiche degli atleti // La Riabilitazione. 1985. P. 19–29.
10. De Angelis C.P. Trattamento locale coin eparina in gel nelle lesioni traumatiche degli atleti // Ann. Med. Ital. 1985. Vol. 5. P. 338–443.
11. Duclos J.P. L'heparin: fabrication, structure, proprietes, analyses. Parigi. 1984.
12. Milio G., Ferrara F. L'impiego dell'eparina sodica in gel nelle flebopatie degli arti inferiori con impronta flogistica // Acta Card. Med. 1986. Vol. 3–7. № 2. P. 115–122.
13. Mapparodi E. et al. Utilita nella terapia flebologica dell'uso percutaneo di eparina // Giorn. Ital. di Angiol. 1986. Vol. 6. № 2. P. 125–129.

Сведения об авторах

Разин Максим Петрович – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой хирургических болезней детского возраста Кировской ГМА, e-mail: mprazin@yandex.ru.

Игнатьев Сергей Викторович – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры хирургических болезней детского возраста Кировской ГМА.

Галкин Валерий Николаевич – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры хирургических болезней детского возраста Кировской ГМА.

УДК 617-089:615.366,16-035

В.П. Сухоруков, В.М. Русинов, В.Б. Южанин,
Н.В. Гоголев

ВАРИАНТЫ ТРАНСФУЗИОЛОГИЧЕСКОЙ ТАКТИКИ ПРИ РЕЗЕКЦИЯХ ПЕЧЕНИ НА НОВОМ ЭТАПЕ ИХ РАЗВИТИЯ

V.P. Sukhorukov, V.M. Rusinov, V.B. Yuzhanin,
N.V. Gogolev

VARIANTS OF TRANSFUSIOLOGICAL TACTICS IN LIVER RESECTIONS AT THE NEW STAGE OF THEIR DEVELOPMENT

ГОУ ВПО Кировская ГМА Росздрава

Ранняя, упреждающая кровопотерю трансфузия свежемороженой плазмы в условиях умеренной гемодилюции снижает при обширных резекциях печени (РП) объем операционной кровопотери и необходимость в компенсирующих ее трансфузиях донорской эритроцитной массы. Положительный эффект гемодилюционного ИТО РП значительно возрастает при сочетании трансфузий аутокрови больного, резервированной после стабилизации анестезии перед началом операции, и ранних, упреждающих кровопотерю переливаний свежемороженой плазмы.

Ключевые слова: резекция печени, гемодилюция, свежемороженая плазма, аутогемотрансфузия.

Early transfusion of fresh frozen plasma prevents blood loss. It decreases operative blood loss in case of large liver resections. It also reduces the necessity of compensating transfusions of donor erythrocyte mass. The positive effects of hemo delusion of infusion transfusion provision of liver resection significantly increase when autohemotransfusion of the patient's reserved blood after stabilization of anesthesia before the beginning of surgery is combined with early blood loss preventive transfusions of fresh frozen plasma.

Key words: liver resection, hemodilution, fresh frozen plasma, autotransfusion.

Активная широкая разработка проблемы резекций печени при ее очаговых поражениях в нашей стране началась во второй половине XX века [9, 22, 24, 3, 1, 6, 11, 12].

К началу XXI века хирургическая гепатология при сравнении с предшествующим столетием ушла далеко вперед [5, 23, 16, 10, 13]. В гепатохирургических центрах был накоплен большой опыт резекций печени, удалось решить основные дискуссионные вопросы технического выполнения операций, стали применяться прогрессивные гепатохирургические технологии. Среди последних методы прецизионной топической диагностики очаговых поражений печени (УЗИ, РКТ, МРТ и др.), что позволило проводить целенаправленную предоперационную подготовку и составлять перед операцией оптимальный план ее выполнения. Стали применяться методы бескровного выполнения самой операции (разделение паренхимы печени с помощью ультразвуковых ножниц и деструктора-аспиратора, аргонплазменной и биполярной электрической коагуляции и др.). Приобретен опыт применения новых технологий.

В результате этих прогрессивных нововведений сократилось время операций, достигавшее ранее при расширенных РП (удаление 3 сегментов по Куино и более), по нашим данным, в отдельных случаях 16–17 часов и более. Уменьшилась операционная кровопотеря, объем которой при расширенных РП находился в границах 3,5–19 л, что требовало соответственного массивного объема восполняющих кровопотерю донорских гемотрансфузий [4]. Отпала необходимость в предотвращении и остановке профузных операционных кровотечений путем частых и длительных пережатий печеночно-двенадцатиперстной связки. При прежних гепатохирургических технологиях для повышения резистентности больных к выполняемой расширенной РП применялась либо операционная локальная абдоминальная гипотермия, либо умеренная общая гипотермия с предоперационным снижением температуры тела наркотизированного больного до 32–28°C, что проводилось в ванне с ледяной водой. Безопасность операционного периода достигалась применением гиперволемических вариантов гемодилюции [19, 17, 15]. В целом, проведение расширенных РП предъявляло исключительно высокие квалификационные требования к общей анестезиологической защите больного. Тем не менее послеоперационная летальность была высокой.

В настоящее время сформировался новый этап развития РП. В специализированных клиниках теперь это уже не те РП, какими они были по травматичности, длительности и объему кровопотери во второй половине XX века.

Однако как и прежде проблемы оптимального инфузионно-трансфузионного обеспечения (ИТО), адекватной интраоперационной анестезии и наиболее рационального послеоперационного ведения больных при РП (особенно обширных) остаются

актуальными, требующими непрерывного усовершенствования в свете новых достижений науки и практики.

Известно, что донорские гемотрансфузии (переливания донорской цельной крови и ее компонентов) связаны с высоким риском гемотрансмиссивных инфекций (парентеральные гепатиты, ВИЧ и др.) и иммуносупрессии, способствующей возникновению гнойно-септических осложнений, раннему появлению рецидивов и метастазов при онкологических заболеваниях [2, 25]. Поэтому, как и раньше, при обширных РП актуальна проблема снижения объема необходимых компенсирующих операционную кровопотерю донорских гемотрансфузий.

На прежнем этапе развития резекционной хирургии печени большой вклад в обеспечение безопасности расширенных РП внесли научные разработки анестезиологического и трансфузиологического плана [19, 17, 15]. На новом этапе хирургии печени подобные исследования вновь актуальны.

Цель настоящей работы: выявить в сравнительном исследовании возможность повышения эффективности интраоперационного ИТО обширных РП посредством ранних, упреждающих кровопотерю трансфузий свежезамороженной плазмы (СЗП), и их сочетания с аутогемотрансфузиями крови, резервированной непосредственно перед началом операции.

Материалы и методы

Объект исследования: 71 пациент с очаговыми поражениями печени, которому в 2001–2006 годах выполнялись обширные (удаление 3 сегментов печени и более), технически сложные РП. Оперировано 34 мужчины и 37 женщин. Возраст пациентов от 19 до 67 лет. У 37 больных (52,1%) установлен первичный либо метастатический рак печени, у 12 (16,9%) – гемангиома печени и у 22 больных (31%) – альвеококкоз либо эхинококкоз печени.

По классификации ASA состояние физического здоровья пациентов в 20 случаях (28%) соответствовало II классу, в 39 случаях (55%) – III классу, в 12 случаях (17%) – IV классу.

Были выполнены: у 40 больных (56,3%) правосторонние гемигепатэктомии, в том числе у 14 больных (19,8%) расширенные операции, у 14 больных (19,8%) – левосторонние гемигепатэктомии, в том числе у 7 больных (9,9%) расширенные операции, у 8 больных (11,2%) – типичные би- и трисегментэктомии и у 9 больных (12,6%) – атипичные би- и трисегментэктомии. У 11 больных (15,5%) при операциях осуществлялась резекция или пластика воротной вены, у 13 больных (18,3%) – резекция или пластика нижней полой вены.

Ко времени начала настоящего исследования в клинике были решены актуальные, спорные и нерешенные вопросы технического выполнения обширных РП (В.А. Журавлёв, 2008), в практическую работу внедрены современные гепатохирургические технологии.

При проведении исследования сравнивалась эффективность 3 вариантов инфузионно-трансфузионного обеспечения РП.

Первый (I) вариант (25 больных): традиционное (рутинное, обычное) нормоволемическое ИТО с коррекцией операционной дегидратации и утраты крови своевременным переливанием солевых изотонических и коллоидных растворов (соотношение ориентировочно 3:1), эритроцитной массы и СЗП.

Второй (II) вариант (30 больных): ИТО, отличающееся от первого его варианта упреждающим кровопотерю переливанием СЗП (14–16 мл/кг) в период вводной анестезии и начального этапа операции. Несмотря на плеторический режим переливания СЗП, явной гипervолемии не возникало. Об этом свидетельствовали данные динамического измерения параметров ЭКГ, величин АД ср., ЦВД, пульса, диуреза и др. Полагаем, что это связано с исходной гиповолемией, с низким волемическим эффектом СЗП, с повышенной у больных порозностью капилляров и вазомоцией сосудов.

Третий (III) вариант (16 больных): нормоволемическое ИТО, особенностью которого являлось резервирование непосредственно перед операцией после стабилизации анестезии аутокрови в объеме 8–10 мл/кг с соблюдением положений приказа МЗ РФ № 363 и тем отличием от них, что часть компенсирующих переливаний проводили переливаниями СЗП (8–10 мл/кг).

О нормоволемии при операциях судили по данным комплексной оценки в условиях адекватной общей анестезии стабильности нормальных исходных параметров ЭКГ, величин АД ср., пульса, ЦВД (6–10 см вод. ст.), диуреза (0,7–1,0 мл/кг/мин.), времени симптома бледного пятна (1,5–2 с.), температурного градиента между поверхностью кожи на тыле кисти и пищеводом (3–4°C).

Снижение инфекционной опасности донорских гемотрансфузий обеспечивалось применением лейкофилтрации, а в разрабатываемых I и II вариантах и АВО-универсальной раствор-детергентной патоген-редуцированной плазмы «Унипласт» [26].

При формировании групп больных с различными вариантами интраоперационного инфузионно-трансфузионного обеспечения использовался метод случайного подбора.

Группы больных перед операцией статистически не отличались одна от другой возрастным и половым составом, характером очагового поражения печени, интегральной характеристикой объективного состояния здоровья по системе ASA, величинами операционно-анестезиологического риска, определяемыми по методам В.П. Сухорукова [18] и С.Р. Карагуляна [14].

На период операции обеспечивался сосудистый доступ в 2 вены (в центральную и периферическую).

Больным всех групп после их поступления в операционную, на этапах вводной анестезии и начала операции внутривенно переливали порядка 400–600 мл изотонического раствора натрия хлорида, что было необходимо для устранения отрицательного водного баланса и технического обеспечения внутривенной премедикации, антибиотикопрофилактики, вводной и поддерживающей анестезии.

Все операции выполнялись в условиях однотипной поликомпонентной тотальной внутривенной анестезии. После операций осуществлялось традиционное обезболивание наркотическими анальгетиками и НПВП.

Во время операций не допускалось снижения показателей гемоглобина и гематокрита крови ниже соответственно 90–110 г/л и 30–35%. При снижении этих показателей их уровень восстанавливали и поддерживали переливанием эритроцитсодержащих сред. В группе больных с заготовленной аутокровью вначале переливали ее (первой порцию аутокрови, заготовленную последней), а затем при необходимости донорскую эритроцитную массу. На каждые 4 дозы (порядка 1000 мл) трансфузии эритроцитной массы переливали 1 дозу СЗП (200–250 мл). Трансфузии СЗП проводили и при появлении признаков гипокоагуляции.

Не перелитую во время основного этапа РП аутокровь реинфузировали больным капельно либо в конце операции, либо в ближайшее время после нее.

При всех операциях проводилась антибиотикопрофилактика [21], гепаринопрофилактика [20] и профилактика стресс-язвенного поражения желудочно-кишечного тракта [7].

Оценку эффективности сравниваемых вариантов ИТО РП проводили на основе интегральных клинических показателей.

Анализ результатов исследования верифицировался методами непараметрической статистики [8]. В тексте настоящей работы статистически достоверные различия величин с I вариантом ИТО РП обозначены одной звездочкой (*); статистически достоверные различия II и III вариантов ИТО РП – двумя звездочками (**).

Результаты исследования

Установлен статистически достоверный благоприятный эффект ранних, упреждающих операционную кровопотерю трансфузий СЗП (II вариант ИТО РП) и потенцирование этого эффекта аутогемотрансфузиями крови больного, заготовленной после стабилизации общей анестезии перед началом операции (III вариант ИТО РП). Доказательством этого являются характеристики исследованных общеклинических показателей при различных вариантах ИТО РП.

Ранние трансфузии СЗП уменьшали примерно на 30% объем операционной кровопотери, способствовали снижению частоты интраоперационного пережата печеночно-двенадцатиперстной связки (ПДС), необходимого для профилактики или остановки кровотечения, уменьшали продолжительность операций. При I, II и III вариантах ИТО объем операционной кровопотери составлял соответственно 1038 (450–2500) мл, 731 (300–3300)* мл и 709 (300–1500)* мл, частота окклюзий ПДС от числа операций – 68%, 30%* и 6%***, продолжительность операций – 4,95 (1,7–11,0) часа, 3,70 (1,3–10,0)* часа и 3,54 (1,1–5,2)* часа. Уменьшался общий объем интраоперационного ИТО, составляя при I варианте – 4293 (2400–9300) мл, при II – 4007 (2600–12300) мл и при III – 3224 (1850–4300)* мл.

Как при упреждающих кровопотерю ранних трансфузиях СЗП, так и при их сочетании с аутогемотрансфузиями особенно существенным было снижение объема необходимых трансфузий донорской эритроцитной массы. При I варианте ИТО (традиционное обеспечение) потребовалось переливание 762 (0–2560) мл эритроцитной массы, при II варианте ИТО (обеспечение с упреждающими трансфузиями СЗП) необходимость в трансфузии донорской эритроцитной массы снизилась в среднем на 69% и составила 240 (0–1900)* мл, а при III варианте (обеспечение сочетанием с аутогемотрансфузией с ранними трансфузиями СЗП) – донорская эритроцитная масса в количестве 510 мл перелита только при одной операции.

Большую роль в снижении риска РП играли новые гепатохирургические технологии. В частности, их внедрение привело к снижению в среднем в 5 раз объема интраоперационных трансфузий эритроцитной массы, необходимых для поддержания гематокрита на уровне 30–35%. При 20 ранее выполненных РП, сопоставимых по величинам ОАР и характеру ИТО с операциями с применением новых технологий, этот объем составлял 3902 (1000–10680) мл [19].

При II варианте ИТО РП (упреждающие трансфузии СЗП) был увеличен в сравнении с традиционным вариантом ИПО объем трансфузий донорской СЗП. При I варианте потребовалась трансфузия 573 (0–1740) мл СЗП, при II – 1071 (460–2200)* мл. При III варианте ИТО РП объем трансфузий СЗП статистически не отличался от традиционного варианта и был существенно ниже, чем во II варианте, и составлял 681 (0–1200)** мл. Как отмечено выше, опасности трансфузий донорской СЗП устранились применением лейкофильтрации и раствор-детергентной плазмы.

Применение ранних, упреждающих кровопотерю трансфузий СЗП способствовало стабилизации интраоперационной гемодинамики. Об этом свидетельствовали динамические измерения пульса, АД сред., параметров ЭКГ и др. Потребность во время операций в стабилизирующих гемодинамику инфузиях гемодинамических кровезаменителей (гелофузина, 6% Инфукола ГЭК 200/0,5 и др.) при всех трех вариантах ИТО была статистически одинаковой. При традиционном ИТО РП потребовалось перелить 458 (400–1500) мл гемодинамических кровезаменителей, при ранних трансфузиях СЗП – 486 (0–1000) мл и при сочетании ранних трансфузий СЗП с аутогемотрансфузиями – 387 (0–1000) мл.

Послеоперационный период протекал наиболее благоприятно при III варианте ИТО РП. При этом ИТО операций в послеоперационном периоде только в одном случае потребовалось переливание донорской эритроцитной массы. На 3 сутки после операции содержание гемоглобина в крови у больных составило в среднем 113 г/л.

При I и II вариантах ИТО РП после операции отмечалось снижение содержания в крови гемоглобина, что потребовало своевременных компенсирующих переливаний эритроцитной массы. Их объ-

ем при II варианте ИТО РП был достоверно ниже. Объем необходимых трансфузий донорской эритроцитной массы в послеоперационном периоде составил при I варианте интраоперационного ИТО РП 267 (0–1050) мл, при II варианте – 177 (0–840)* мл и при III варианте – 30,6 (0–490)*** мл.

Суммарный объем кровянистого отделяемого по дренажам составил при I варианте ИТО РП 886 (160–2230) мл, при II – 532 (20–3050)* мл и при III – 348 (105–700)*** мл.

Полагаем, что наблюдаемое при I и II вариантах интраоперационного ИТО РП снижение после операции содержания гемоглобина в крови до уровня, требовавшего донорских гемотрансфузий, было связано как с потерями крови по дренажам, так и с разрушением перелитых во время операции донорских эритроцитов и с депрессией при этом кроветворения.

При III варианте интраоперационного ИТО РП в раннем послеоперационном периоде отмечена более благоприятная, чем при I и II вариантах ИТО РП, динамика изменений уровня протромбинового индекса, фибриногена, билирубина, гликемии, электролитов и КЩС крови, маркеров печеночного цитолиза, холестаза и воспаления, лейкоцитарного индекса интоксикации и других показателей.

Различного рода послеоперационные осложнения (гнойно-воспалительные и др.) чаще отмечались при традиционном ИТО РП: в 52% при I варианте, в 17%* – при II и в 12%* – при III варианте ИТО. Послеоперационная летальность отсутствовала при всех вариантах ИТО.

Длительность пребывания больных после операции в отделении интенсивной терапии, по нашим данным, не зависела от характера ИТО обеспечения операций и составила при I варианте ИТО РП 4,9 (1–21) дней, при II – 5,92 (2–8) дней и при III варианте – 4,56 (2–6) дней.

Продолжительность нахождения больных в хирургическом отделении после перевода из реанимационного отделения перед выпиской из стационара составила при I варианте ИТО РП 16,7 (6–40) дня, при II варианте – 15,3 (7–69)* дня и при III варианте ИТО – 10,0 (5–16)*** дней. Несомненно, что эти различия обусловлены многими неанализируемыми нами в настоящей работе факторами, но также несомненно и то, что характер интраоперационного ИТО РП имел свое значение. А именно уменьшение частоты и тяжести послеоперационных осложнений при различных вариантах ИТО РП находило отражение в соответствующем изменении длительности пребывания больных в стационаре после операции.

Данные исследования, свидетельствующие о положительном клиническом эффекте ранних, упреждающих кровопотерю трансфузий СЗП, особенно в их сочетании с интраоперационным резервированием и трансфузией аутокрови, побуждают предполагать, что эти варианты ИТО РП имеют положительный фармакоэкономический эффект. Он определяется уменьшением длительности операций и числа послеоперационных осложнений, снижением расхода лекарственных средств и другими факторами.

Полагаем, что благоприятный эффект ранних, упреждающих кровопотерю трансфузий СЗП и его повышение при сочетании с резервированием перед операцией аутокрови с целью последующей компенсации кровопотери следует рассматривать в комплексе с фактором степени овладения новыми хирургическими технологиями. Так, при традиционном ИТО РП новые гепатохирургические технологии в значительной мере находились на начальном этапе своего применения, а в группах больных со II и III вариантом ИТО РП – в основном на этапе их полного освоения. Иными словами, возможно, что менее благоприятные результаты РП при традиционном ИТО РП отчасти связаны и с тем, что при выполнении этих хирургических вмешательств новые хирургические технологии находились на начальном этапе их применения, а в группах больных с ранними трансфузиями СЗП и проведением аутотрансфузий уже имелся большой практический опыт их применения.

Выводы

1. Внедрение в практику современных гепатохирургических технологий, научных разработок технического выполнения обширных РП явилось решающим фактором значительного повышения безопасности и эффективности этих хирургических операций.

2. Течение раннего послеоперационного периода при обширных и сложных РП находится в большой зависимости от характера их интраоперационного ИТО.

3. При ИТО обширных РП благоприятны ранние, упреждающие кровопотерю трансфузии СЗП с сохранением нормоволемии в гемодилюционном режиме, что подтверждается как интегральными клиническими исследованиями, так и клинико-лабораторными данными.

4. Ранняя, упреждающая кровопотерю трансфузия СЗП в условиях сохранения нормоволемической умеренной гемодилюции способствует снижению при обширных и сложных РП объема операционной кровопотери и необходимости в трансфузии во время операции донорской эритроцитной массы.

5. Положительный эффект гемодилюционного ИТО РП значительно возрастает при включении в его схему трансфузии аутокрови, резервированной после стабилизации анестезии перед началом операции, в сочетании с ранним, упреждающим кровопотерю переливанием СЗП.

6. Определенная техническая сложность проведения аутогемотрансфузии с резервированием аутокрови после стабилизации общей анестезии перед началом операции при поддержании гемодилюции и сохранении нормоволемии с ранней, упреждающей кровопотерю трансфузией СЗП искупается высоким положительным клиническим и фармакоэкономическим эффектом.

Список литературы

1. Альперович Б.И. Алевкококкоз и его лечение. М.: Медицина, 1972, 272 с.

2. Афонин А.Н. Аллогенные гемотрансфузии и иммуномодуляция // Вестник службы крови России. 2007. № 3. С. 5–9.

3. Боровков С.А. Операции на печени: клинико-экспериментальное обоснование. М.: Медицина, 1968. 268 с.

4. Виноградов В.Л., Озерова Н.В., Лихванцев В.В., Смирнова В.Н. Особенности инфузионно-трансфузионной терапии при расширенных резекциях печени, сопровождающихся массивной кровопотерей // Новые технологии в хирургической гепатологии. Киров: Кировская областная типография, 1995. С. 102–103.

5. Вишневский В.А., Кубышкин В.А., Чжао А.В., Икрамов Р.З. Операции на печени. Руководство для хирургов. М.: «Миклош», 2003. 158 с.

6. Гальперин Э.И. Актуальные вопросы резекции печени // Хирургия. 1980. № 1. С. 49–57.

7. Гельфанд Б.Р., Филимонов М.И., Мамонтова О.А. и др. Профилактика стресс-повреждений верхнего отдела желудочно-кишечного тракта у больных в критических состояниях: Методические рекомендации. 2-е издание, перераб. и доп.: Под ред. Академика РАН и РАМН В.С. Савельева. Москва: РАСХИ, 2009. 28 с.

8. Гублер Е.В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов. Ленинград: Медицина, 1978. 295 с.

9. Гудимов Б.С. Пути снижения летальности от шока при операциях на печени. Чита, 1966. 149 с.

10. Ермолаев А.С., Чжао А.В., Чугунов А.О. История развития хирургии печени // Бюллетень сибирской медицины. 2007. № 3. С. 8–15.

11. Журавлёв В.А. Методы резекции и показания к ней при очаговых поражениях печени (клинико-экспериментальное исследование): автореф. дис. д-ра мед. наук, Киров, 1971. 26 с.

12. Журавлёв В.А. Большие и предельно большие резекции печени. Изд-во Саратовского ун-та, 1986. 216 с., илл.

13. Журавлёв В.А. Актуальные, спорные и нерешенные вопросы хирургии печени. Киров, 2008. 277 с.

14. Карагюлян С.Р. Прогнозирование риска хирургического лечения объемных образований печени // Хирургия. 1991. № 2. С. 55–62.

15. Озерова Н.В. Анестезиологическое обеспечение больших резекций печени: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва, 1997. 26 с.

16. Патютко Ю.И. Хирургическое лечение злокачественных опухолей печени. М.: Практическая медицина, 2005. 312 с.

17. Смирнова В.И. Анестезия и инфузионно-трансфузионная терапия при обширных сочетанных и комбинированных полостных хирургических вмешательствах // Хирургия. 1993. № 3. С. 83–87.

18. Сухоруков В.П., Журавлёв В.А., Захарищева Т.П. Определение операционно-анестезиологического риска при больших и предельно больших резекциях печени // Вестн. хирургии им. Грекова. 1989. № 4. С. 21–25.

19. Сухоруков В.П. Трансфузиологическое обеспечение больших и предельно больших резекций печени: дисс. д-ра мед. наук. Киров, 1990. 451 с.

20. Сухоруков В.П. Вторичные коагулопатии в хирургии: Учебное пособие, 3-е издание перераб. и доп. Киров: КГМИ, 1998. 67 с.

21. Сухоруков В.П. Антибиотикопрофилактика в хирургии (профилактика инфекции в области хирургического вмешательства): Пособие для врачей. – Киров: КГМА, 2006. 40 с., илл.

22. Тунг Т.Т. Хирургия печени. М.: Медицина, 1967. 240 с.

23. Чжао А.В., Чугунов А.О., Джаграев К.Р. и др.

Принципы «бескровной» хирургии при операциях на печени // *Анналы хирургической гепатологии*. 2004. Т. 9. № 3. С. 20–24.

24. Шапкин В.С. Резекция печени. М.: Медицина, 1967. 299 с.

25. Шевченко Ю.Л., Данильченко В.В., Жибурт Е.Б. и др. К проблеме посттрансфузионной иммуносупрессии // *Военно-медицинский журнал*. 1996. № 10. С. 22–25.

26. Solheim D.G., Granov D.A., Juravlev V.A. et al. Universal fresh-frozen plasma (UNIPLAS) an exploratory study in adult patients undergoing elective liver resection // *«The International Journal of Transfusion Medicine»*. Vox Sanguinis. Vol. 89. P. 1–19.

Сведения об авторах

Сухоруков Владимир Павлович – доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургии ИПО ГОУ ВПО Кировская ГМА Росздрава, e-mail: isotscha@yandex.ru.

Русинов Владимир Михайлович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры ИПО ГОУ ВПО Кировская ГМА Росздрава, e-mail: kirovliver@mail.ru.

Южанин Владимир Борисович – анестезиолог-реаниматолог 1 АРО Кировской областной клинической больницы.

Гоголев Никита Владимирович – анестезиолог-реаниматолог 1 АРО Кировской областной клинической больницы, e-mail: nik_gog@rambler.ru.

УДК 616.3-008.6-085-084:616.12-008.331.1

Э. Шлейсснер

ГИПЕРТЕНЗИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ И ПРЕЭКЛАМПСИЯ

E. Schleussner

HYPERTENSIVE DISEASES DURING PREGNANCY AND PRE-ECLAMPSIA

Акушерская клиника Фридрих-Шиллер-университета, Йена, Германия

Гипертензивные заболевания и преэклампсия являются наиболее частыми осложнениями гестации, которые проявляются гипертонией и/или протеинурией и ассоциируются со множеством материнских и фетальных осложнений. Преэклампсия – трехэтапное заболевание, при котором раннее нарушение плацентации приводит к дефектам кровоснабжения и гипоксии, что в свою очередь вызывает генерализованное нарушение функции материнского эндотелия и проявляется различными органо-специфическими клиническими симптомами. Превентивная стратегия профилактики ацетилсалициловой кислотой является лишь сравнительным снижением риска, в то время как медикаментозная, консервативная терапия остается лишь симптоматической. Единственной каузальной терапией является окончание беременности. Преэклампсия создает пожизненный повышенный риск для заболевания почек,

кардиоваскулярных и метаболических заболеваний как женщины, так и ее потомства.

Ключевые слова: преэклампсия, дисфункция эндотелия, HELLP-синдром, профилактика, катамнез.

Pregnancy induced hypertension and pre-eclampsia are common pregnancy disorders defined by the onset of hypertension and/or proteinuria and causing variable maternal and fetal problems. Pre-eclampsia is characterised as a three stage disease that originates in a poor placentation, followed by placental malperfusion and hypoxia, which results in clinical symptoms by widespread dysfunction of the endothelium in the mother. Prevention with acetyl salicyl acid results in a moderate risk reduction, whereas antihypertensive therapy works only symptomatically. The only causal therapy is the termination of pregnancy in respect to the chances for an acceptable fetal outcome balanced to the maternal risks.

The history of pre-eclampsia exerts long-lasting risk for renal, cardiovascular and metabolic diseases for women and their offsprings in later life.

Key words: pre-eclampsia, endothelial dysfunction, HELLP syndrome, prevention, long-lasting risk.

Введение

Гипертензивные заболевания (ГЗ) во время беременности являются наиболее частой причиной материнской смертности и в 20–25% случаев приводят к перинатальной смертности. Особое значение имеет преэклампсия, которая ответственна за каждый третий случай акушерской заболеваемости, за пятикратное повышение перинатальной смертности и как минимум за 50000 материнских смертей ежегодно всему миру [1]. В Западной Европе (SIH) ГЗ наблюдаются у 5–7% беременных, причем 70% из них составляет преэклампсия. По AWMF-Leitlinie 015/018 Немецкого Общества Акушеров и Гинекологов ГЗ во время беременности и послеродовом периоде классифицируются следующим образом [2].

Гипертония беременности – показатели кровяного давления $\geq 140/90$ мм рт. ст. без протеинурии, а по окончании 20-й недели беременности при условии нормальных показателей кровяного давления до этого времени при данной беременности, если эти показатели нормализуются в течение 12 недель после родового периода. Гипертония беременности в 15–25% может перейти в преэклампсию.

Преэклампсия – гипертония и протеинурия ≥ 300 мг/24 часа после по окончании 20-й недели беременности и с возможным сочетанием гипотрофии плода, вовлечением печени, нарушением функции почек, неврологических проблем и гематологических нарушений, проявившихся после 20-й недели беременности. Чем раньше проявляются симптомы во время беременности, тем сложнее течение заболевания (early-onset-Preeklampsie).

Эклампсия – проявление тонических и клонических судорог во время преэклампсии, не имеющих других причин, в 0,03–0,1% всех беременностей.

HELLP-синдром – тяжелое осложнение преэклампсии, проявляющееся в 15% случаев триадой (гемолиз, повышение печеночных ферментов, снижение количества тромбоцитов – менее 100000 на микролитр) [3]. Синдром проявляется в 0,3–0,8% всех беременностей.

Хроническая гипертензия – гипертензия $\geq 140/90$ мм рт. ст., диагностируемая до беременности или в первом триместре беременности, которая персистирует более 12 недель после родов. Она проявляется у 1–5% всех беременных и у 22–50% может перейти в пропфгестоз.

Пропфгестоз (Пропфпреэклампсия) – хроническая гипертензия с развитием после 20-й недели беременности, протеинурией или одного из клинических или лабораторно-химических проявлений тяжелой преэклампсии.

Патофизиология преэклампсии. В настоящее время преэклампсия рассматривается как трехступенчатое заболевание. Общеизвестно, что причины кроются в нарушении плантации на ранних стадиях беременности [4]. В течение первого триместра беременности происходит инвазия трофобласта и дифференциация его на 2 подвида: villеозного трофобласта и синцитиотрофобласта, роль которых заключается в снабжении плода, и экстравиллезного трофобласта, который опухолеподобно врастает по направлению к материнским спиральным артериям и ответственен за максимальное расширение, дилатацию и перестройку сосудов. Посредством этого происходит постоянно высокая перфузия в интервиллезном пространстве плаценты, тем самым обеспечивая достаточное снабжение плода (область

низкого сопротивления). Во время преэклампсии происходит нарушение процессов перестройки сосудов (рис. 1) [5].

Это приводит к пониженной перфузии плаценты во втором триместре, что может быть диагностировано при доплер-исследовании маточной артерии (область высокого сопротивления), это приводит к гипоксии и оксидативному стрессу в плаценте (вторая ступень заболевания (рис. 2).

При дисфункции плаценты выделяются в материнскую кровь факторы, которыми обусловлена третья фаза заболевания – SIRS (синдром системного воспалительного ответа), генерализованная дисфункция эндотелия и проявление клинической симптоматики. В настоящее время изучается большое количество проинфламаторных (провоспалительных) цитокинов (TNF α , IL-1, IL-6) и биологических маркеров, из которых факторы ангиогенеза VEGF и его растворимый рецептор sFlt1, PlGF или эндоглин, а также протеины плаценты (PP 13), могут представлять собой достоверные критерии в прогнозе тяжелой преэклампсии [5]. Во время SIRS происходит повышенный выброс в материнский кровоток апопекротического синцитиотрофобласта, который состоит из провоспалительно активных частиц синцитиотрофобласта, фрагментов цитокератина и свободных ДНК и РНК плода [4].

Ранняя диагностика и профилактика

Степень клинического проявления заболевания зависит, с одной стороны, от выраженности воспа-

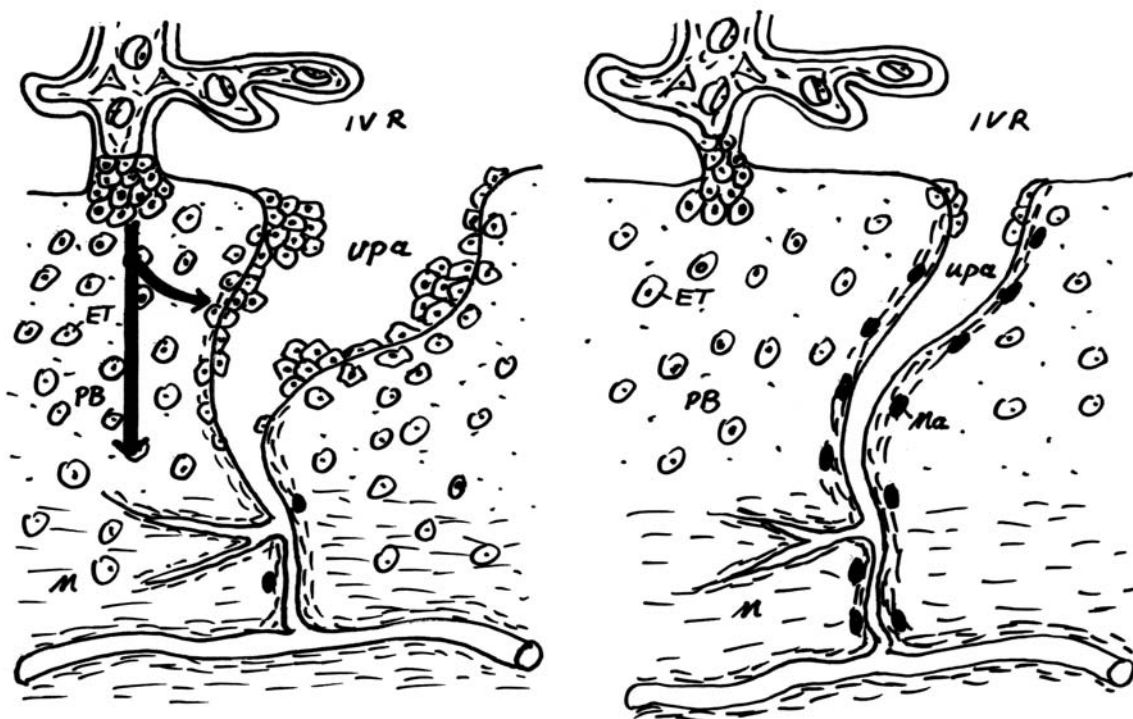


Рис. 1. Плацентарное ложе (PB) и маточно-плацентарные артерии (ира) при нормальной беременности (слева) и при преэклампсии (справа). Нарушение перестройки и расширение сосудов при преэклампсии как следствие недостаточной инвазии экстравиллезного трофобласта (ET) по Kaufmann

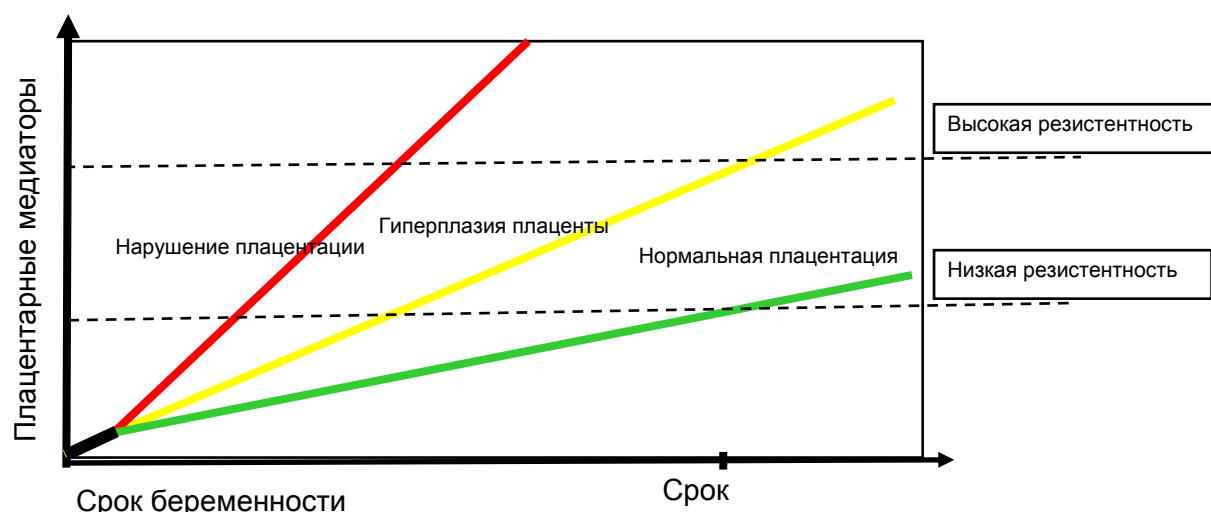


Рис. 2. Зависимость риска преэклампсии от конституциональной резистентности матери к плацентарным стимулам по Schneider 2004

лительного стимула из плаценты, который наряду с нарушением плацентации может исходить от увеличенной поверхности плаценты, например, при многоплодной беременности, или фетальной и плацентарной макросомии – при диабете во время беременности, а с другой стороны от реактивной готов-

ности материнского эндотелия на этот стимул (рис. 3) [6].

Поэтому до настоящего времени не существует ни одного достоверного теста для надежной ранней диагностики преэклампсии [8]. Тщательный анамнез позволяет уже оценить риск заболевания (табл. 1).

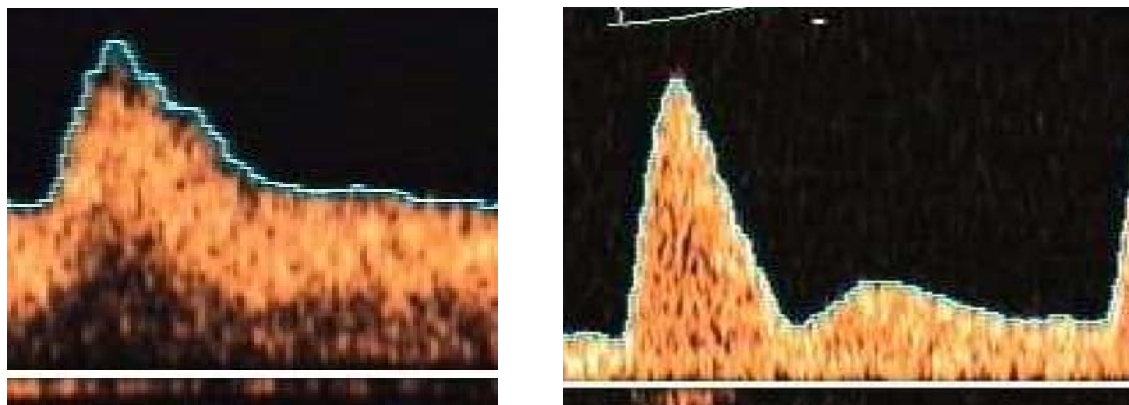


Рис. 3. Допплеросонографическая картина A. uterina во втором триместре при нормальной маточно-плацентарной перфузии с высоким диастолическим потоком и низким сопротивлением сосудов (слева) и при нарушенной плацентации с постсистолической инцизурой и неизмененным высоким сопротивлением сосудов (справа)

Таблица 1

Анамнестические факторы риска для преэклампсии

Обозначения	Относительный риск (RR)
Хроническая гипертония	RR ~ 10
АФЛС	RR ~ 9
Преэклампсия в анамнезе	RR ~ 7
ИМТ > 35	RR ~ 4
Имеющийся Diabetes mellitus	RR ~ 3,5
Семейная отягощенность по Г. Бер	RR ~ 3
Имеющееся заболевание почек	RR ~ 3
Первые роды	RR ~ 2,5
Возраст > 40	RR ~ 2
Врожденная тромбофилия	RR ~ 2 – 3,5

В клинической практике доплер-сонография утероплацентарной перфузии после 20-й недели беременности позволяет выделить группу риска, в которой от 30 до 50% случаев при двухстороннем патологическом доплере могут в дальнейшем привести к развитию преэклампсии. В комбинации с фактором ангиогенеза sFlt1 и эндоглина вероятность прогноза повышается до 70% [4]. Из приведенного комплекса причин понятно, что надежная первичная профилактика недоступна. Возможна вторичная профилактика низкодозированной ацетилсалициловой кислотой (50–150 мг в день), в пользу чего говорит метаанализ 31-го рандомизированного исследования с более чем 32000 беременных с доказанным снижением риска на 10% [10]. Надежды на антиоксидантную терапию витаминами С и Е не оправдались [11]. Имеются обнадеживающие сведения в пользу профилактики низкомолекулярным гепарином или донаторами NO, которые еще не доказаны достаточным количеством наблюдений.

Диагностика. Клинические симптомы ГЗ во время беременности и в послеродовом периоде:

- повторяющиеся показатели артериального давления больше чем 140 систолического и/или больше чем 90 мм рт. ст. диастолического;
- протеинурия больше 300 мг/сутки;
- выраженные и быстро нарастающие отеки и/или увеличение веса ≥ 1 кг за сутки в третьем триместре;
- продромальные симптомы угрожающей эклампсии:

1. Боли в верхней части живота, эпигастрии, тошнота, рвота.

2. Симптомы поражения ЦНС: мушки перед глазами, персистирующие головные боли, гиперрефлексия.

3. Изменение лабораторных параметров:
гемоконцентрация Гк $>38\%$;
тромбоцитопения <100000 в 1 мл или меньше чем на 50%;

повышение печеночных ферментов (трансфераз) аланинаминотрансфераза, аспаратаминотрансфераза и лактатдегидрогеназа;

повышение уровня мочевой кислоты больше, чем 5 мг на дл, начиная с 32-й недели беременности, и креатинина больше, чем 0,9 мг на дл;

параметры гемолиза, например, падение уровня гаптоглобина.

Диастолическое давление крови должно измеряться с наложением манжетки на предплечье и регистрированием тона Коротков 5 (К 5 исчезновение) или Коротков 4 (К4 ослабление тона). Круглосуточное измерение давления является эффективным методом для дифференциальной диагностики кровяного давления во время беременности (потеря циркадного ритма) и для контроля эффективности терапевтических мероприятий [12]. В течение дальнейшей амбулаторной консультации беременных рекомендуется самостоятельное измерение кровяного давления и ведение протокола (минимум – утро, день, вечер).

Протеинурия является последствием почечно-

го гломерулярного эндотелиоза как манифестация генерализованного повреждения эндотелия. Определение белка в моче посредством быстрого теста ($\geq 1+$) и измерение количественного выделения белка в сутки ≥ 300 мг в сутки – пациентка нуждается в дальнейшей диагностике. В любом случае степень выраженности протеинурии не может указывать на возможные осложнения со стороны матери и плода и соответственно не может быть решающим критерием в пользу завершения беременности [13].

HELLP-синдром. Причиной этого жизненно опасного нарушения функции печени является нарушение микроциркуляции в органах вследствие генерализованного нарушения функции эндотелия. Постановка диагноза происходит при лабораторном обнаружении триады – гемолиза, повышенных печеночных ферментов и тромбоцитопении [3] при следующих клинических симптомах:

- боль в верхней правой половине живота и в эпигастрии $>90\%$;
- гипертония (80%);
- протеинурия 85–95% (у 15% пациенток не выявляется ни протеинурии, ни гипертонии);
- возможна неврологическая симптоматика [20].

HELLP-синдром протекает приступообразно с ремиссиями в 46% случаев и обострениями в течение нескольких часов, причем проявления диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови наблюдаются чаще, чем при эклампсии [21]. Контроль за состоянием матери и плода, терапия и показания к родоразрешению соответствуют общим процедурам при тяжелом ГЗ во время беременности с дополнительным контролем лабораторных показателей каждые 6–8 часов. Для пролонгирования беременности при HELLP-синдроме применяются глюкокортикоиды (метилпреднизолон 32 мг в день внутривенно или 40 мг в день per os, дексаметазон 2–3 раза по 10 мг внутривенно), применение которых приводит к клиническим и биологическим ремиссиям различной продолжительности, что доказано большим числом клинических исследований [22].

Терапия. При готовности беременной и еженедельных посещениях врача возможно амбулаторное наблюдение легких форм гипертонии или преэклампсии (ко всему прочему самоконтроль кровяного давления дома). Помимо щадящего режима и исключения дополнительных факторов стресса (запрет на профессиональную деятельность) проводится измерение артериального давления, веса и контроль протеинурии. Кроме того, необходим ультразвуковой контроль роста плода, количества околоплодных вод, а также КТГ-контроль. Медикаментозная терапия сложных протекающих форм является задачей исключительно клиники, так как только стационарное наблюдение под контролем может определить необходимость медикаментозного снижения кровяного давления. Терапия остается проблематичной, с точки зрения развития плода, и должна быть начата только при сохраняющихся показателях артериального давления ≥ 170 мм рт. ст. систолического и/или ≥ 110 мм рт. ст. диастолического, а также при показа-

телями больше 160/100 при наличии до беременности высокого давления, заболевания почек, диабета и т.д. По современным представлениям антигипертензивная терапия тяжелой гипертонии является профилактикой материнских церебро- и кардиоваскулярных осложнений. При этом на передний план выступает профилактика церебральных кровоизлияний, при этом эффективной профилактикой эклампсии является дополнительное внутривенное введение магния, начиная из расчета 1 г в час [14].

Метаанализ многочисленных исследований по медикаментозному снижению артериального давления при легкой и средней степени тяжести гипертонии (меньше 170/110 мм рт. ст.) показал, что антигипертензивные мероприятия являются в большинстве случаев малоэффективными для состояния матери [15] и приводят к увеличению частоты гипотрофии у плода и к снижению массы внутриутробного плода [16]. До настоящего времени не доказана польза медикаментозного снижения кровяного давления с точки зрения состояния плода и прогноза для его дальнейшего развития. С этой точки зрения рекомендация терапии является компромиссом для уменьшения отрицательных эффектов для обоих пациентов – матери и плода.

Пациентки с желанием иметь детей и хронической гипертонией должны получать гипотензивную терапию препаратами, не противопоказанными во время беременности. При медикаментозном снижении кровяного давления у женщин с хронической гипертонией должно быть учтено физиологическое падение артериального давления в первой половине беременности (соответственно возможно редуци-

рование дозы или отмена препаратов). При выборе антигипертензивного препарата следует учитывать возможное воздействие на развитие плода (табл. 2).

Для лечения тяжелых ГЗ во время беременности используются внутривенные инфузии дигидролазина, нифедипина, урапидила или лабеталола (большая эффективность одного из препаратов по сравнению с другими не доказана). Использование наиболее популярного в Германии дигидролазина может быть связано с худшими материнскими и перинатальными результатами по сравнению с нифедипином и лабеталолом [17]. По этой причине необходим строгий контроль за состоянием пациентки с частыми КТГ и измерениями кровяного давления. Показатели диастолического кровяного давления не должны понижаться ниже желаемых 90–105 мм рт. ст.

Родоразрешение. Единственной кауальной терапией преэклампсии является родоразрешение. Продление беременности служит только избеганием преждевременных родов и является преимуществом только с точки зрения плода. Следовательно, решение о родоразрешении зависит во многом от срока беременности и показано, как правило, после завершения 37-й недели беременности. При тяжелой преэклампсии и/или тяжелой гипоксии и гипотрофии плода показано возможно скорое родоразрешение по окончании 34-й недели беременности [18].

До 34-й недели беременности рекомендуется консервативное лечение в перинатальном центре, т.к. только под постоянным контролем менее вероятны тяжелые осложнения со стороны матери, но также имеются преимущества и для плода [19]. Оценка

Таблица 2

Длительное лечение оральными антигипертензивными препаратами по стандартам AWMF

Обозначения	Медикаменты	Примечания
Приемлемо	Альфа-метилдопа	Препарат первого выбора
Допустимо с ограничениями	Нифедипин	Не показан к использованию в первом триместре из-за тератогенного эффекта, доказано в экспериментах на животных
	Селективные β_1 -блокаторы рецепторов (Metoprolol как препарат выбора)	Отчетливо повышен риск внутриутробной задержки развития плода
	Дигидралазин	Рефлекторная тахикардия, головные боли, тахифилаксия
Не допустимо	Диуретики	Потенциальное поражение маточно-плацентарной перфузии из-за дополнительного уменьшения объема плазмы. Исключение: применимо к пациенткам с гипертонией тяжелой и средне-тяжелой степени, которые уже более чем за 3 месяца до беременности эффективно лечились при помощи комбинационной терапии с тиацид-диуретиками
	АСЕ-блокаторы	Острая почечная недостаточность новорожденных, умеренное маловодие, дефекты черепа плода, тератогенные эффекты (1 триместр) [Cooper 2006]
	Антагонисты ангиотензина-1	Умеренное маловодие, гипоплазия костей черепа (аналогично АСЕ-блокаторам), потенциальный тератогенный и нефротоксический эффект у новорожденных
	Прочие гипотензивные препараты	Недостаточно информации о применении во время беременности

риска и возможного преимущества выжидательной тактики должна проводиться с учетом всех изменений со стороны матери и плода, включая профилактику респираторного дистресс-синдрома.

Наряду с показаниями со стороны плода имеются также следующие материнские показания к родоразрешению:

- тяжелая гипертония рефрактерная к терапии;
- почечная недостаточность рефрактерная к терапии;
- острый отек легких;
- диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови;
- персистирующие тяжелые боли в верхней части живота;
- проявления новых тяжелых симптомов со стороны ЦНС;
- эклампсия.

Длительное наблюдение за женщинами и детьми. По немецким стандартам рекомендуются для послеродового контроля после тяжелой преэклампсии или HELLP-синдрома следующие диагностические мероприятия (наблюдение у нефролога по окончании послеродового периода):

- определение креатинина в сыворотке и выделение белка включительно (микроальбуминурия);
- протеинурия, в идеальном случае в суточной порции мочи;
- оценка возможного повреждения почек на третьем месяце после родов;
- диагностика тромбофилии, особенно АФЛ-синдром.

Риск повторения преэклампсии или HELLP-синдрома в течение следующей беременности составляет от 2 до 19% [19].

Женщины после преэклампсии имеют также повышенный риск для сердечнососудистых, почечных и метаболических заболеваний, причем ранние проявления и тяжесть преэклампсии дополнительно

повышают этот риск. Так, более чем 90% пациенток через 20–25 лет страдают хронической гипертонией [24].

Метаанализ 3488160 женщин в течение 14 лет показал высокий уровень смертности и большой риск для развития гипертонии, коронарных сердечных заболеваний, инсульта или венозной тромбоэмболии (табл. 3, [25]). Также имеется повышенный 40% риск заболевания диабетом второго типа через 30 лет после преэклампсии [26]. Норвежское исследование во временном интервале 17,9 лет показало 4,7–6,7-кратный сравнительный риск для развития почечной недостаточности, в то время как абсолютный риск 3,7 на 100000 пациенток достаточно низок [27]. Проявление гипертензивных заболеваний во время нескольких беременностей повышало относительный риск до 15,5 (95% CI, 7,8–30,8) (рис. 4).

Как при вызванной нарушением плацентации внутриутробной гипоксии плода, так и у детей после беременности с преэклампсией наблюдается предрасположенность к сердечнососудистым и, возможно, метаболическим заболеваниям в зрелом периоде, что называется программированием плода. Так, уже у 12-летних детей от беременности с тяжелой преэклампсией были выявлены достоверно повышенные показатели кровяного давления как ночью, так и днем в течение 24-часового мониторинга [28]. Новейшие исследования показывают повышенный риск возникновения гипертонии (RR 1,5; CI 1, 1–2,3) и инсульта (RR 2,2; CI 1, 2–4,1), а также предрасположенность к коронарным заболеваниям сердца (RR 1,5; CI 0,9–2,6) у матерей после преэклампсии [29].

В настоящее время нет достаточных сведений о долговременных рисках для женщин и их детей, что повлияло бы на дальнейшее ведение и консультацию этих женщин терапевтами и семейными врачами. Следовательно, имеется важная задача для междисциплинарного врачебного образования.

Заключение для практики. Преэклампсия и гипертензивные заболевания во время беременнос-

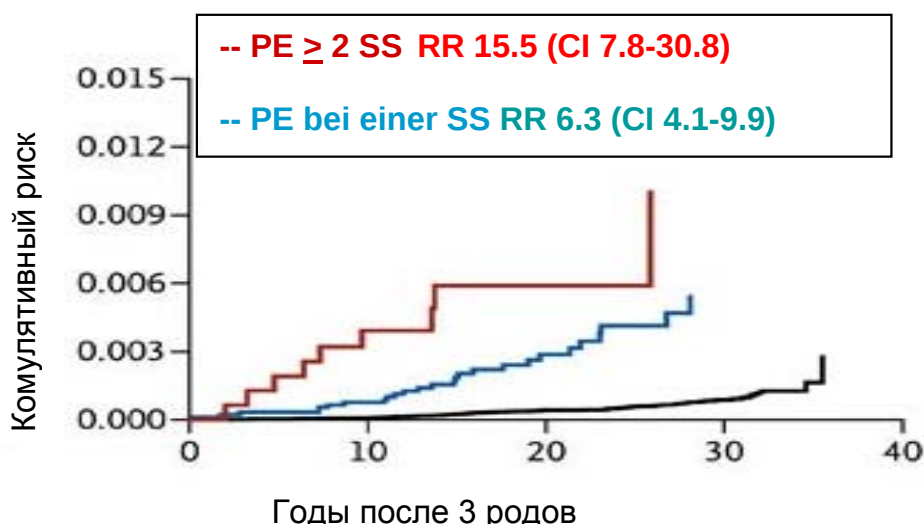


Рис. 4. Пролонгированный риск для развития ПН после 3 беременностей на фоне преэклампсии

ти в современной медицине являются тяжелыми и потенциально жизнеопасными заболеваниями. Вызванное противовоспалительным стимулом при нарушенной плацентации заболевание проявляется как генерализованное нарушение функции эндотелия в зависимости от возможно уже имеющихся заболеваний, повреждающих сосуды, сроков беременности при наступлении заболевания, его тяжести. Особенно женщины с уже имеющимися кардиоваскулярными и почечными заболеваниями нуждаются еще до планируемой беременности и во время беременности в междисциплинарном ведении. Женщины, у которых была преэклампсия, имеют пожизненно повышенный риск развития почечных и кардиоваскулярных заболеваний и нуждаются также в среднесрочном и долгосрочном медицинском контроле.

Список литературы

1. Waterstone M., Bewley S., Wolfe C. Incidence and predictors of severe obstetric morbidity. Case-control study // *BMJ*. 2001. № 322. P. 1089–1094.
2. AWMF-Leitlinie 015/018, 2007. Diagnostik und Therapie hypertensiver Schwangerschaftserkrankungen. [Электронный ресурс]. Дата обращения 19.05.2010 г. www.uni-duesseldorf.de/AWMF/11/015-018.htm.
3. Weinstein L. Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count: a severe consequence of hypertension in pregnancy // *Am. J. Obstet. Gynaecol.* 1982. № 142. P. 159–167.
4. Redmann C., Sargent I. Latest Advances in Understanding Preeclampsia // *Science*. 2005. № 308. P. 1592–1594.
5. Kaufmann P., Huppertz B., Frank H.G. Remodelling der placentaren Kreislaufsysteme als Anpassung von Struktur und Funktion. In: *Plazenta Physiologie und Klinik*. Hrsg. E. Schleutner und H.-J. Seewald. Shaker Verlag Aachen, 2002. P. 4–24.
6. Stepan H., Geipel A., Schwarz F. et al. Circulatory soluble endoglin and its predictive value for preeclampsia in second-trimester pregnancies with abnormal uterine perfusion // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2008. № 198. P. 175–176.
7. During P. Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen. In: *Die Geburtshilfe*, Hrsg. H. Schneider, P. Husslein, K.T.M. Schneider. Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York, 2004. 302 p.
8. Conde-Agudelo A., Villar J., Lindheimer M. World Health Organisation systematic review of screening tests for preeclampsia // *Obstet. Gynecol.* 2004. № 104. P. 1367–1391.
9. Dekker G., Sibai B. Primary, and tertiary prevention of preeclampsia // *Lancet*. 2001. № 357. P. 209–215.
10. Askie L.M., Duley L., Henderson-Smith D.J., Stewart L.A. On behalf of the PARIS Collaborative Group. Antiplatelet agents for prevention of preeclampsia: a meta-analysis of individual patient data // *Lancet*. 2007. № 369. P. 1791–1798.
11. Rumbold A., Duley L., Crowther C.A., Haslam R.R. Antioxidants for preventing preeclampsia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 1. Art. No.: CD004227. DOI: 10.1002/14651858.CD004227. Pub 3.
12. Brown M.A., Buddie M.L., Farrell T. et al. Randomised trial of management of hypertensive pregnancies by Korotkoff phase IV or phase V. *Lancet* 1998. № 352. P. 777–781.
13. Thangaratinam S., Coomarasamy A., O'Mahony F. et al. Estimation of proteinuria as a predictor of complications of preeclampsia: a systematic review. *BMC Medicine* 2009, 7:10 doi: 10.1186/1741-7015-7-10.
14. Sibai B., Dekker G., Kupferminc M. Preeclampsia // *Lancet*. 2005. № 36. P. 785–799.
15. Abalos E., Duley L., Steyn D.W., Henderson-Smith D.J. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2001. № 2: CD 002252.
16. Dadelszen von P., Omstein M.P., Bull S.B. et al. Fall in mean arterial pressure and fetal growth restriction in pregnancy hypertension: a meta-analysis // *Lancet*. 2000. № 355. P. 87–92.
17. Magee L.A., Cham C., Waterman E.J. et al. Hydralazine for treatment of severe hypertension in pregnancy: meta-analysis // *BMJ*. 2003. № 327. P. 955–960.
18. ACOG Practice Bulletin No. 33. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia // *Obstet. Gynecol.* 2002. № 99. P. 159–167.
19. Haddad B., Deis S., Goffinet F. et al. Maternal and perinatal outcomes during expectant management of 239 severe preeclamptic women between 24 and 33 weeks gestation // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2004. № 190. P. 1590–1597.
20. Rath W. Das HELLP-Syndrom // *Zentralbl. Gynakol.* 1994. № 116. P. 195–201.
21. Rath W., Faridi A., Dudenhausen J.W. HELLP syndrome // *J. Perinat. Med.* 2000. № 28. P. 249–260.
22. Matchaba P., Moodley J. Corticosteroids for HELLP syndrome in pregnancy. *The Cochrane Database of Systemic Review* 2004, Issue 4.
23. Neumaier-Wagner P., Rath W., Kuse S. et al. Recurrence risks of hypertensive diseases in pregnancy after HELLP syndrome // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2007. P. 95–100.
24. Sibai B.M., Mercer B., Sarinoglu C. Severe preeclampsia in the second trimester: recurrence risk and long-term prognosis // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1991. № 165. P. 1408–1412.
25. Bellamy L., Casas J.P., Hingorani A.D., Williams D.J. Preeclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis // *BMJ*. 2007. № 335. P. 974–986.
26. Libby G., Murphy D.J., McEwan N.F. for the DARTS/MEMO Collaboration. Preeclampsia and the later development of type 2 diabetes in mothers and their children: an intergenerational study from the Walker cohort // *Diabetologia* 2007. № 50. P. 523–530.
27. Vikse B.E., Irgens L.M., Leivestad T. et al. Preeclampsia and the Risk of End-Stage Renal Disease. *N. Engl. J. Med.* 2008. № 359. P. 800–809.
28. Tenhola S., Rahiala E., Halonen P. et al. Maternal Preeclampsia Predicts Elevated Blood Pressure in 12-Year-Old Children: Evaluation by Ambulatory Blood Pressure Monitoring // *Pediatr. Res.* 2006. № 59. P. 320–324.
29. Kajantie E., Eriksson J.G., Osmond C., Thornburg K., Barker D. Preeclampsia is associated with increased risk of stroke in the adult offspring – the Helsinki birth cohort study // *Stroke*. 2009. № 40. P. 1176–1180.

Сведения об авторе

Эккехард Шлейсснер – профессор, директор Акушерской клиники Фридрих-Шиллер-университета, Йена, Германия, e-mail: ekkehard.schleussner@med.uni-iena.de.

УДК 616. 711- 002- 07

А.А. Косых, В.А. Кудрявцев, В.А. Козвонин,
Ю.В. Кудрявцева

ОТНОСИТЕЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ В ОЦЕНКЕ СОСТОЯНИЯ ПАРЕНХИМЫ И СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ ПЕЧЕНИ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ УСЛОВИЯХ

A.A. Kosykh, V.A. Kudryavtsev, V.A. Kozvonin,
Yu.V. Kudryavtseva

RELATIVE INDICATORS IN EVALUATION OF THE STATE OF PARENCHYMA AND LIVER CONNECTIVE TISSUE IN DIFFERENT EXPERIMENTAL CONDITIONS

ГОУ ВПО Кировская ГМА Росздрава

В работе обсуждаются основные показатели, отражающие состояние паренхимы печени (количество нормальных гепатоцитов на тест-площади препарата, митотический индекс гепатоцитов и содержание ядерной ДНК гепатоцитов в ткани печени). Для оценки состояния соединительной ткани печени в ней морфометрическим методом определяли объемную плотность волокнистой соединительной ткани, биохимически определяли количество коллагеновых белков в ткани печени и содержание ДНК непаренхиматозных клеток. По полученным количественным показателям рассчитывали коэффициенты, отражающие степень участия паренхиматозных и непаренхиматозных элементов в поддержании структурно-функционального гомеостаза органа в различных экспериментальных условиях. Полученные данные показывают взаимозависимость состояния паренхимы и соединительной ткани печени как в условиях патологии, так и при обратимости патологических изменений под влиянием хронического гонадотропина человека и озонированного физраствора.

Ключевые слова: печень, гепатоциты, соединительная ткань, коллаген, ДНК, хориогонин, озон.

The article is devoted to basic indicators which show condition of a liver parenchyma (quantity of normal hepatocytes on the test area of a specimen, mitotic index of hepatocytes and the content of nuclear DNA of hepatocytes in liver tissue). To estimate the condition of liver connective tissue, we defined volume density of fibrous connective tissue referring to the morphometric method, biochemical methods were used to reveal quantity of collagen fibers in liver tissue and content of DNA of nonparenchymatous cells. According to quantitative indicators we have calculated coefficients reflecting degree of participation of parenchymatous and nonparenchymatous elements in maintenance of

a structurally functional homeostasis of the organ in various experimental conditions. The obtained data show interdependence between parenchyma condition and liver connecting tissue both in the pathology conditions and convertibility of pathological changes under the influence of human chorionic gonadotropin and the ozonized physiological solution.

Key words: liver, hepatocyte, connective tissue, collagen, DNA, chorionic gonadotropin, ozone.

Общие вопросы структуры и функции соединительной ткани освещены в классических трудах отечественных и зарубежных авторов [2, 4, 6, 7, 10, 11, 12]. Гораздо меньше работ по морфологии и биохимии соединительной ткани печени. Большинство таких работ выполнено при изучении фиброза, когда в результате действия патогенного фактора происходит избыточное разрастание соединительной ткани [1, 9, 14, 15].

Печень является сложным органом, состоящим из разных типов тканей, имеющих разное эмбриональное происхождение. Как известно, гепатоциты имеют энтодермальное происхождение, а соединительнотканые элементы – мезодермальное происхождение. В основном это паренхиматозный орган, поэтому количество соединительной ткани в нормальной печени очень невелико. Однако, несмотря на небольшой объем, занимаемый непаренхиматозными клетками, их относительное количество довольно большое – около 30%. Причем 50–60% приходится на долю эндотелиальных клеток, 20–25% составляют печеночные макрофаги (клетки Купфера), 2–25% – лейкоциты, 5% – Pit-клетки, 5% – липоциты [5, 13]. Средний размер соединительнотканых клеток примерно в 10 раз меньше гепатоцита, однако содержание ДНК в них меньше только в 2 раза. Непаренхиматозные клетки печени имеют мощный лизосомальный аппарат, по объему в 9 раз превосходящий лизосомальный аппарат гепатоцитов [16]. В синусоидных клетках печени в 4–6 раз выше удельная активность катепсина Д, активность коллагеназы выше – в 200 раз и более, кислой фосфатазы – в 2–2,5 раза, кислой липазы и кислой ДНК-азы – в 10 раз, арилсульфатазы – в 12 раз и т.д. [5], а по некоторым данным активность кислой фосфатазы в синусоидных клетках печени выше в 10 раз и более [17].

Идея о коррелятивных взаимоотношениях соединительной ткани и паренхимы печени была высказана еще Б.П. Солопаевым в 1960-м и 1962 г. [8] и подтверждена нашими исследованиями [3]. Однако степень этих взаимодействий не оценивалась. В данной работе для доказательства степени взаимодействия соединительной ткани и гепатоцитов был проведен сравнительный математический анализ данных, полученных на крысах «Вистар». Впервые приводятся результаты анализа некоторых наиболее важных показателей, полученных в эксперименте у нормальных животных, у животных с хроническим гепатитом (ХГ) и циррозом печени (ЦП) как в

условиях спонтанной обратимости патологических изменений, так и при различных воздействиях. Использовались показатели, отражающие состояние паренхимы: количество нормальных гепатоцитов на тест-площади препарата, митотический индекс гепатоцитов и содержание ядерной ДНК гепатоцитов в ткани печени. Для оценки состояния соединительной ткани печени в ней морфометрическим методом определяли объемную плотность волокнистой соединительной ткани, биохимическим методом определяли количество коллагеновых белков (КБ) в ткани печени по гидроксипролину и содержание ДНК непаренхиматозных клеток. Рассчитывали коэффициенты, отражающие степень участия паренхиматозных и непаренхиматозных элементов в поддержании структурно-функционального гомеостаза органа в различных экспериментальных условиях: при воспроизведении патологии путем введения CCl_4 , при спонтанной обратимости патологических процессов, при введении гормона хорионического гонадотропина человека (ХГч) и озонированного физиологического раствора (ОФР) в дозе 1, 10 и 100 мкг/кг массы тела.

Исследования ядерной ДНК гепатоцитов (яДНК) и содержания КБ в ткани печени при воспроизведении патологии показали обратную зависимость между этими показателями. При увеличении в ткани печени КБ количество ядерной ДНК гепатоцитов уменьшается, что достаточно точно отражает величина отношения яДНК/КБ (рис. 1).

В норме отношение яДНК/КБ равно 1,5, при ХГ (20 инъекций CCl_4) – 1,08, а при ЦП (66 инъекций CCl_4) – 0,32. Эта закономерность была подтверждена при изучении обратимости ХГ (рис. 2).

Как видно на графике, данные показатели не

восстанавливаются и через 30 суток. При введении животным с ХГ гормона хорионического гонадотропина (ХГч) отношение яДНК/КБ уже через 2-е суток после введения гормона становится нормальным, через 3-е суток превышает значения у животных контрольной группы в 1,7 раза, а через 30 суток – в 2,7 раза (рис. 3).

Морфометрические исследования паренхимы печени у экспериментальных животных при разных экспериментальных условиях подтвердили данную закономерность. При ХГ количество нормальных гепатоцитов (НГ) в поле зрения микроскопа уменьшается более чем в 2 раза и не восстанавливается. Введение животным ХГч приводит к повышению коэффициента НГ/КБ через 24 часа почти в 2 раза. Через 3-е суток этот коэффициент остается высоким и превышает значения контрольной группы более чем в 1,5 раза (рис. 4).

Аналогичные исследования проведены при изучении влияния ОФР на объемную плотность соединительной ткани и число гепатоцитов в поле зрения микроскопа. Полученные результаты представлены на рисунке 5.

Количество соединительной ткани в печени зависит от числа инъекций CCl_4 . Чем больше инъекций CCl_4 получили животные, тем больше накапливается в печени соединительной ткани и тем меньше число нормальных гепатоцитов приходится на поле зрения микроскопа. Коэффициент НГ/СТ в норме равен 122,5, при ХГ (20 инъекций CCl_4) – 45,6, а при ЦП (64 инъекции CCl_4) – 10,5. Через 10 суток эти показатели у контрольных животных практически не изменились. Введение озонированного физраствора животным с хроническим гепатитом способствует увеличению данного показателя в 1,6 раза.

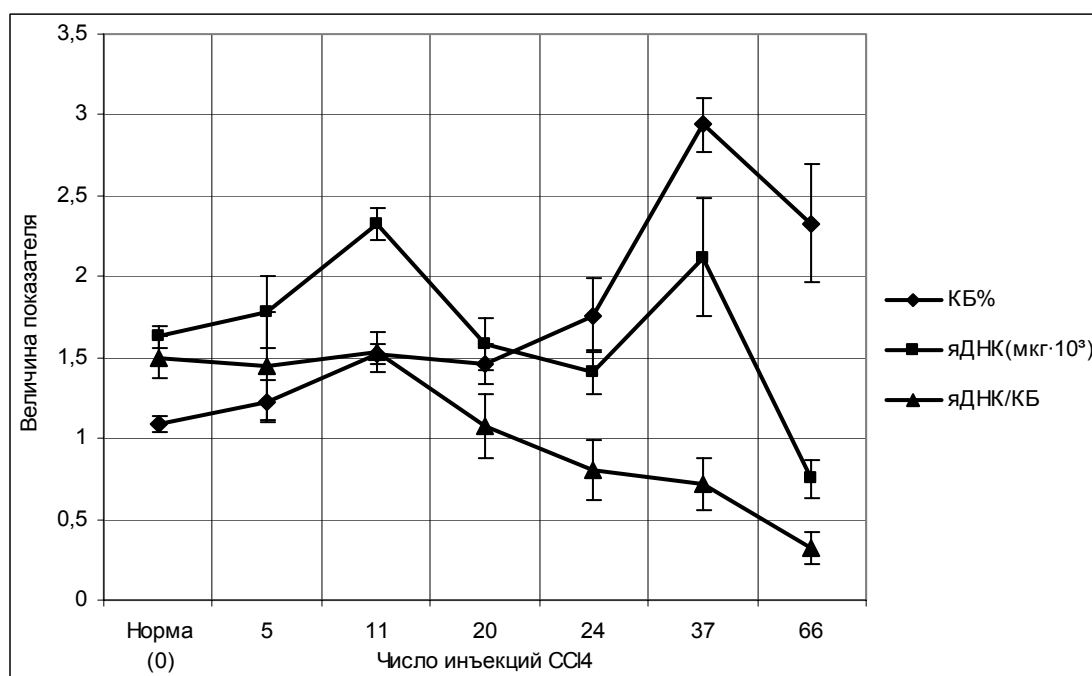


Рис. 1. Содержание в ткани печени КБ и ядерной ДНК гепатоцитов у крыс при воспроизведении патологии

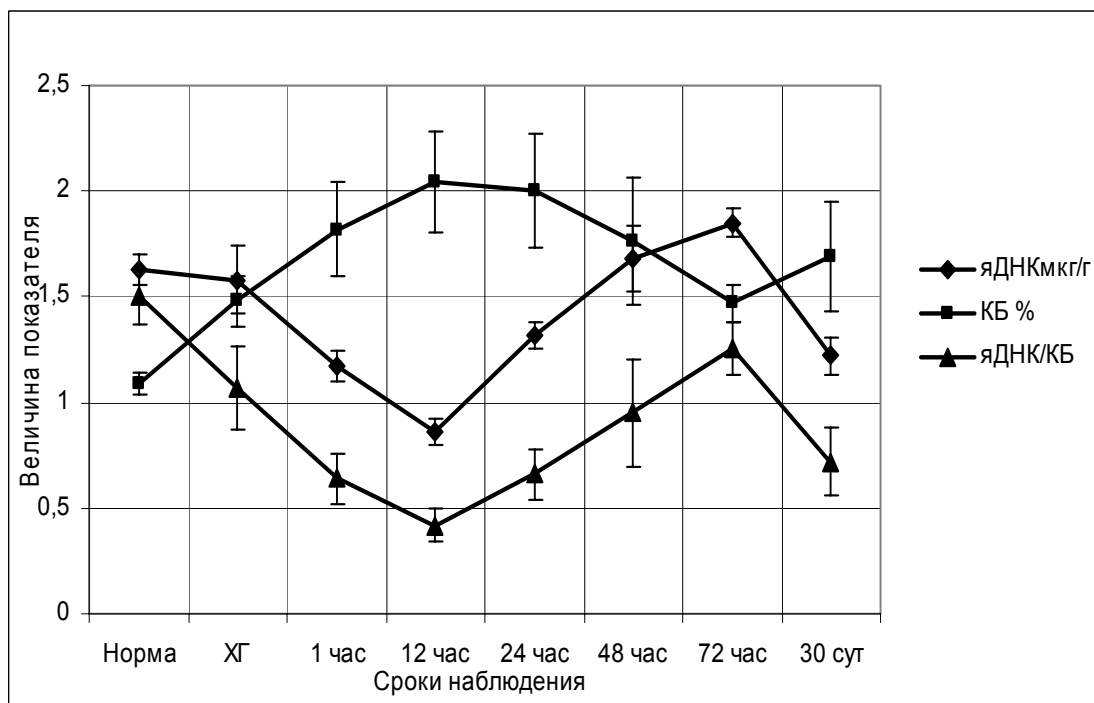


Рис. 2. Содержание в ткани печени КБ и ядерной ДНК гепатоцитов у крыс при спонтанной обратимости хронического гепатита

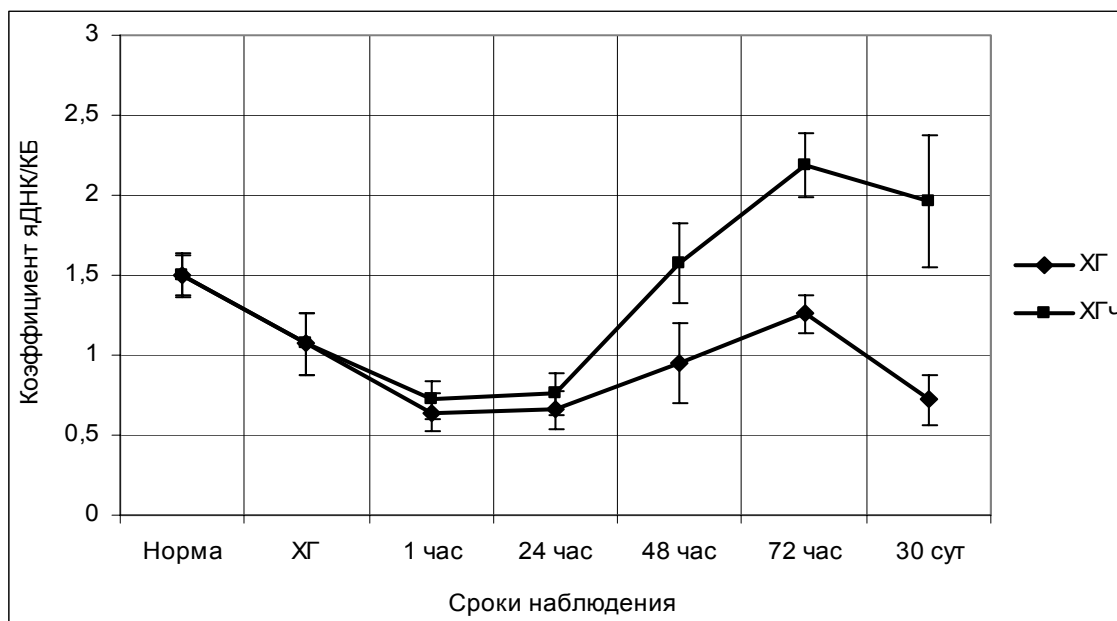


Рис. 3. Отношение яДНК/КБ при обратимости хронического гепатита после введения ХГч

Взаимозависимость митотической активности гепатоцитов и объемной плотности непаренхиматозных клеток (ОПнпк) печени у крыс с ХГ после введения различных доз ОФР представлена на рисунке 6.

Как видно из рисунка, МИ гепатоцитов при повышении дозы вводимого озона растет, а доля ткани печени, занимаемая НПК, уменьшается, в результате коэффициент МИ/ОПнпк резко возрастает от 1,6 до 4,5 при норме 0,5.

Таким образом, полученные данные показывают взаимозависимость состояния паренхимы и соединительной ткани печени как в условиях пато-

логии, так и при обратимости патологических изменений под влиянием ХГч и ОФР. Стимулируя синтез ДНК в ядрах гепатоцитов и их митотическую активность, ХГч тормозит коллагенсинтетическую функцию клеток соединительной ткани. ОФР в дозе 10 и 100 мкг/кг массы тела также стимулирует митотическую активность гепатоцитов и вызывает уменьшение инфильтрации печени соединительнотканнми клетками. При этом активация соединительной ткани вызывает компенсаторные изменения со стороны гепатоцитов, и наоборот.

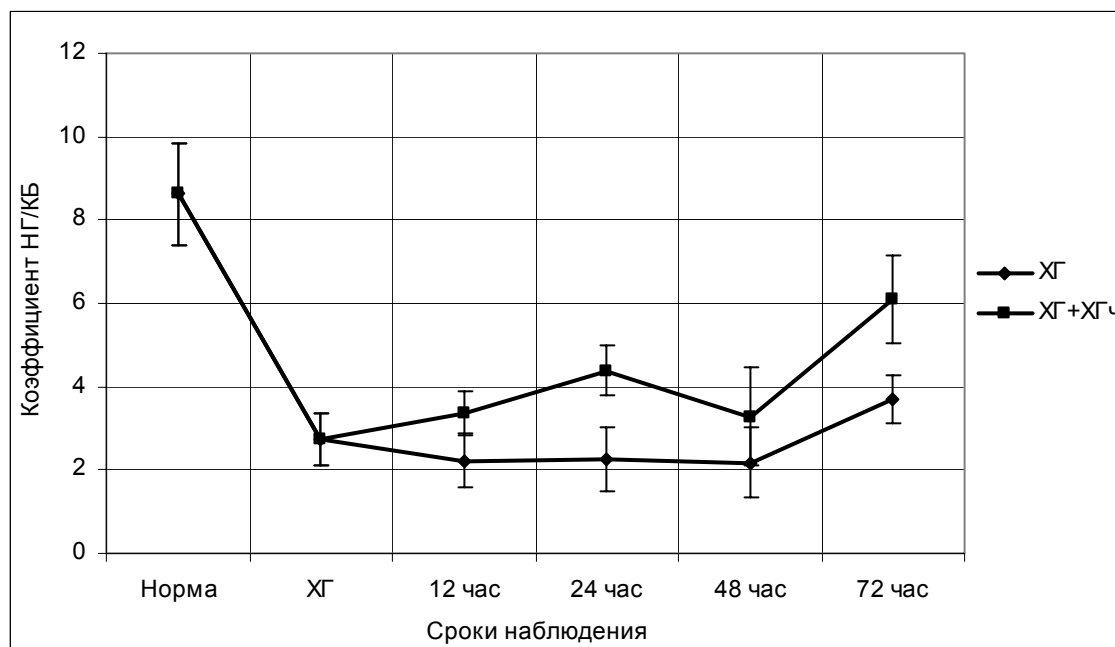


Рис. 4. Отношение НГ/КБ у животных с хроническим гепатитом и после введения ХГч

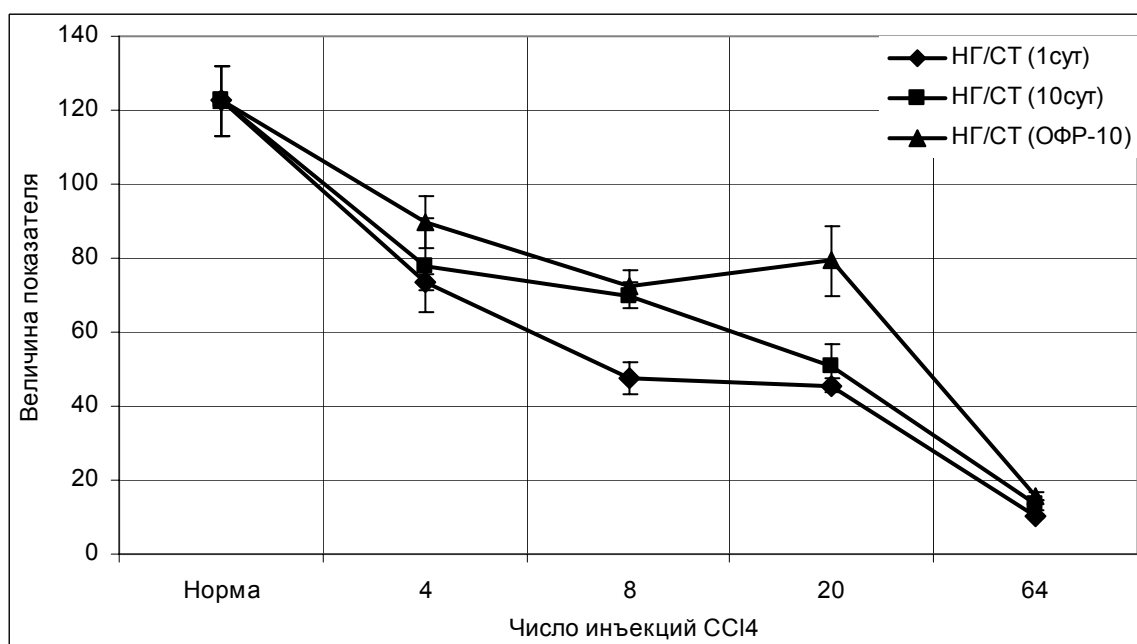


Рис. 5. Динамика отношения НГ/СТ у животных с хроническим гепатитом после введения ОФР в дозе 10 мкг/кг массы тела

Список литературы

1. Блюгер А.Ф., Новицкий И.Н. Вирусные гепатиты. Рига: Звайгзне, 1988. 412 с.
2. Елисеев В.Г. Соединительная ткань. М., 1961. 416 с.
3. Косых А.А. Соединительная ткань печени в норме, при хроническом гепатите и циррозе в условиях регенерации (Морфо-функциональное исследование): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1992. 32 с.
4. Мазуров В.И. Биохимия коллагеновых белков. М.: Медицина, 1974. 193 с.
5. Маянский Д.Н. Роль клеток соединительной ткани

в процессах регенерации // Современные проблемы регенерации. Йошкар-Ола, 1980. С. 114–123.

6. Серов В.В., Шехтер А.Б. Соединительная ткань. М., 1981. 312 с.
7. Слуцкий Л.И. Биохимия нормальной и патологически измененной соединительной ткани. Л.: Медицина, 1969. 300 с.
8. Солопаев Б.П. Регенерация нормальной и патологически измененной печени. Экспериментальные основы регенерационной терапии болезней печени. Горький, 1980. 240 с.
9. Тареев Е.М., Назаретян Е.Л., Семендяева М.Е. и др. Эпидемический гепатит. М.: Медицина, 1970. 448 с.

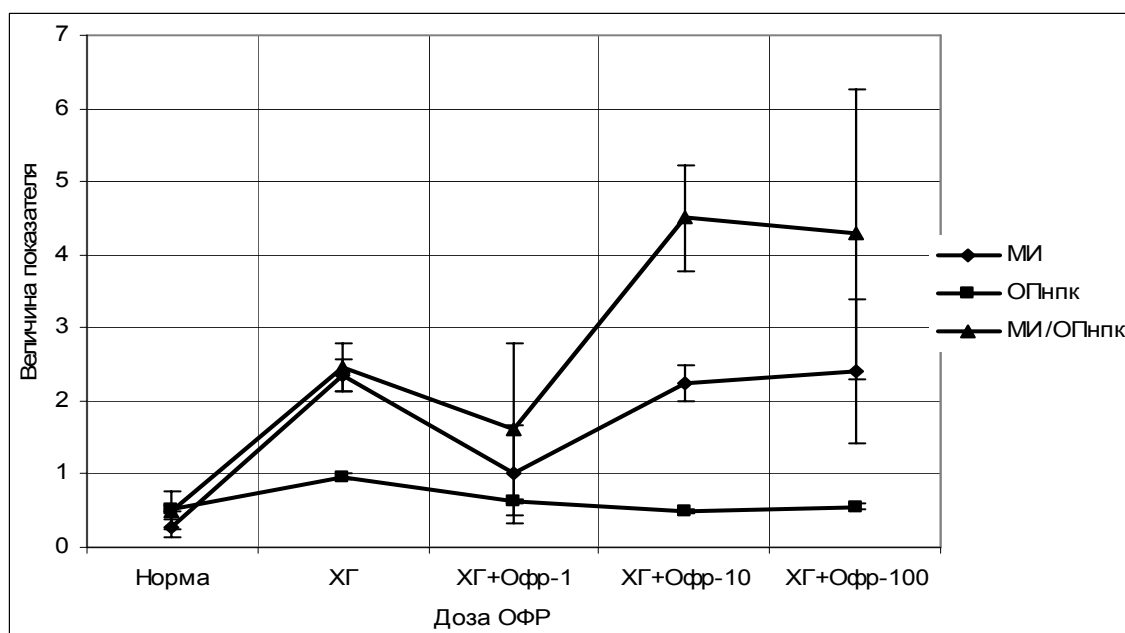


Рис. 6. Динамика отношения МИ гепатоцитов к объемной плотности НПК в зависимости от дозы озона

10. Юрина Н.А., Радостина А.И. Соединительная ткань: развитие, строение и функция клеток и межклеточного вещества. М.: Изд-во УДН, 1987. 287 с.

11. Юрина Н.А., Радостина А.И. Морфо-функциональная гетерогенность и взаимодействие клеток соединительной ткани. М.: Изд-во УДН, 1990. 322 с.

12. Gross J. Collagen biology: structure, degradation and disease // Harvey Lectures. 1974. Vol. 68. P. 351–432.

13. David H., Reinke P. The concept of the «Perisinusoidal Funktional Unit» of the liver-importance to pathological process // Exp. Pathol. 1987. Vol. 32. № 4. P. 193–224.

14. Popper H. Collagen metabolism in the liver // Digestive Dis. 1978. Vol. 23. № 7. P. 641–659.

15. Rojkind M., Dunn M.A. Hepatic fibrosis. // Gastroenterology. – 1979. – V. 76. – № 4. – P. 849–863.

16. Von Berkel T.J.C. Function of hepatic and non-parenchymal cells // Metabolic compartmentation. Acad. Press, 1982. P. 437–483.

17. Wincek T.J., Hupka A., Sweat F. Stimulation of adenilate cyclase from isolated hepatocytes and Kupffer cells // J. Biol. Chem. 1975. Vol. 250. № 22. P. 8863–8873.

Сведения об авторах

Косых Александр Александрович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой медицинской биологии и генетики ГОУ ВПО Кировская ГМА Росздрава, e-mail: biolkaa@inbox.ru.

Кудрявцев Владимир Алексеевич – кандидат физико-математических наук, доцент, заведующий кафедрой физики и информатики ГОУ ВПО Кировская ГМА Росздрава, e-mail: vak@kirovgma.ru.

Козвонин Валерий Анатольевич – кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры медицинской биологии и генетики ГОУ ВПО Кировская ГМА Росздрава, e-mail: vakozv@yandex.ru.

Кудрявцева Юлия Владимировна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры офтальмологии ГОУ ВПО Кировская ГМА Росздрава.

УДК: 612.173.3 + 612.181.5

К.Н. Коротаева, В.И. Циркин, В.А. Вязников

ВЛИЯНИЕ АЦЕТИЛХОЛИНА НА АМПЛИТУДУ ВЫЗВАННЫХ ЭЛЕКТРОСТИМУЛЯЦИЕЙ СОКРАЩЕНИЙ ИЗОЛИРОВАННОГО МИОКАРДА КРЫСЫ

Korotaeva K.N., Tsirkin V.I., Vyaznikov V.A.

INFLUENCE OF ACETHYLCHOLINE ON AMPLITUDE OF THE CONTRACTIONS OF THE RAT ISOLATED MYOCARDIUM CAUSED BY ELECTROSTIMULATION

ГОУ ВПО Кировская ГМА Росздрава

Вятский государственный гуманитарный университет

В условиях непрерывной перфузии оксигенированным раствором Кребса изолированный миокард правого желудочка сердца крысы в ответ на электростимулы (1 Гц, 5 мс, 25–35 В) генерирует сокращения, амплитуда которых относительно постоянна на протяжении нескольких часов. В этом отношении миокард крысы подобен миокарду ушка правого предсердия пациентов с сердечной недостаточностью. Ацетилхолин в концентрациях $5,5 \times 10^{-7}$ М – $5,5 \times 10^{-4}$ М дозозависимо и обратимо понижает (максимум на 30% от фонового уровня) амплитуду сокращений миокарда крысы (концентрации $5,5 \times 10^{-9}$ М и $5,5 \times 10^{-8}$ М являются подпороговыми). Все это позволяет использовать миокард крысы в качестве

адекватной для сердца человека модели при исследовании холинергических веществ и модуляторов М-холинореактивности.

Ключевые слова: миокард, ацетилхолин, сократимость.

Under continuous perfusion with an oxygenated Krebs solution the isolated myocardium of the right ventricle of a rat heart in reply to electrostimulation (1H, 5 ms, 25–35 V) generates contractions, amplitude of which remains relatively the same for several hours. On this point the rat myocardium is similar to the myocardium of the right atrium auriculum in patients with a cardiac failure. Acetylcholine in concentration of $5,5 \times 10^{-7} \text{M}$ – $5,5 \times 10^{-4} \text{M}$ is dose-dependent and inversely reduces (maximum – on 30 % from the background level) amplitude of contractions in the rat myocardium (concentration in $5,5 \times 10^{-9} \text{M}$ and $5,5 \times 10^{-8} \text{M}$ is subliminal). All these allows to use a rat myocardium as an adequate model of the human heart in research of cholinergic substances and modulators of M-cholinoreactivity.

Key words: myocardium, acetylcholine, contractility.

Известно, что ацетилхолин (АХ) оказывает 4 отрицательных эффекта на сердце человека и животных [2, 13]. Так, под влиянием вагуса или ацетилхолина возрастает (примерно на 20–30 мВ) мембранный потенциал клетки, снижается скорость диастолической деполяризации и скорость процесса реполяризации [13]. За счет увеличения выходящего калиевого тока укорачивается потенциал действия и уменьшается сила сокращений миокарда [15], а также снижается вход ионов Ca^{2+} в клетку по кальциевым каналам [1]. Показано, что при низкой концентрации ацетилхолина, при которой сила сокращения сердца снижается на 30–40%, преимущественно возрастает калиевый ток, а при более высокой концентрации ацетилхолина (при которой сила сокращения снижается на 70–90%) к этому присоединяется снижение кальциевого тока [15]. Показано, что при взаимодействии с M_2 -ХР сердца ацетилхолин (с участием Gi-белка) активирует специфические калиевые каналы. На миокарде крысы АХ также проявляет все четыре эффекта, в том числе отрицательный инотропный эффект [9, 10]. Однако до настоящего времени дискуссионным остается вопрос о чувствительности изолированного миокарда крысы к ацетилхолину. В связи с тем, что изолированный миокард крысы достаточно часто используется физиологами и фармакологами, в том числе при исследовании холинергических веществ и модуляторов М-холинореактивности, мы считали возможным обобщить имеющиеся у нас результаты собственных наблюдений, касающиеся реакции изолированного миокарда крысы на воздействие ацетилхолина.

Материалы и методы исследования

Регистрацию вызванных сокращений миокарда крыс осуществляли по методике Пенкиной Ю.А. и соавт. [10]. Полоски миокарда длиной 4–5 мм, шири-

ной 3–5 мм иссекали из правого желудочка сердца белых беспородных крыс. Забой крыс проводили в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» (приказ МЗ СССР от 12.08.77), усыпляя эфиром. Выполнена 21 серия опытов на 55 крысах (табл.). В сериях 1–6 исследовали зависимость амплитуды сокращений миокарда от концентрации АХ в среде. Ее проводили по схеме: раствор Кребса (РК) → АХ; $5,5 \times 10^{-9} \text{M}$ → РК → Ах; $5,5 \times 10^{-8} \text{M}$ → РК → ... → АХ; $5,5 \times 10^{-4} \text{M}$ → РК. В остальных сериях исследовали влияние ЛФХ или яичного куриного желтка как источника ЛФХ (серии 7–11), а также 10-, 50-, 100-, 500-, 1000- и 10000-кратных разведений сыворотки крови небеременных женщин (серии 12–21) на сократительные эффекты АХ. В связи с тем, что первые этапы опытов в сериях 7–21 проводили по схеме РК → Ах $5,5 \times 10^{-7} \text{M}$ или $5,5 \times 10^{-6} \text{M}$ → РК, то мы считали возможным в данной статье провести анализ фоновой сократимости миокарда крыс и ее изменения под влиянием АХ. Результаты влияния ЛФХ и сыворотки крови на холинореактивность миокарда изложены в других наших работах.

Во всех сериях полоску миокарда крысы помещали в рабочую камеру (объемом 1 мл) «Миоцитографа». Ее непрерывно перфузировали с помощью шприцевого дозатора оксигенированным раствором Кребса при 37°C со скоростью 1,7 мл/мин. Этот раствор (рН – 7,4) содержал (мм): NaCl – 136; KCl – 4,7; CaCl_2 – 2,52; MgCl_2 – 1,2; KH_2PO_4 – 0,6; NaHCO_3 – 4,7; $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6$ – 11. Сокращения миокарда вызывали непрерывной стимуляцией от электростимулятора ЭСЛ-01 (1 Гц, 5 мс, 25–30 В) на протяжении всех этапов эксперимента. Регистрацию сокращений миокарда проводили с помощью датчика силы FSL05N2C фирмы Honeywell (США), аналого-цифрового преобразователя (ЛА-70) и компьютера. Во всех сериях началу эксперимента предшествовал период 30-минутной адаптации миокарда. Амплитуду сокращений выражали в мН и в процентах к значениям амплитуды сокращений, генерируемых до воздействия ацетилхолина (фоновый уровень). Анализ результатов исследования проводили общепринятым методом на персональном компьютере Pentium-III с помощью статистической программы «Biostat», рассчитывая среднее арифметическое (М) и ошибку среднего (m), а различия показателей оценивали по критерию Уилкоксона, считая их достоверными при $p < 0,05$ [3].

Результаты и их обсуждение

Анализ фоновой амплитуды вызванных сокращений миокарда крысы. Показано (табл.), что при перфузии раствором Кребса до воздействия АХ (фоновая активность) амплитуда вызванных сокращений изолированного миокарда крысы в разных сериях варьировала от 1,8 мН до 4,8 мН. Индивидуальный анализ фоновой активности каждой из 55 полосок миокарда крысы показал, что амплитуда вызванных электростимулами сокращений на протяжении всего опыта для каждой из них была относительно постоянной (рис. 1, панель А).

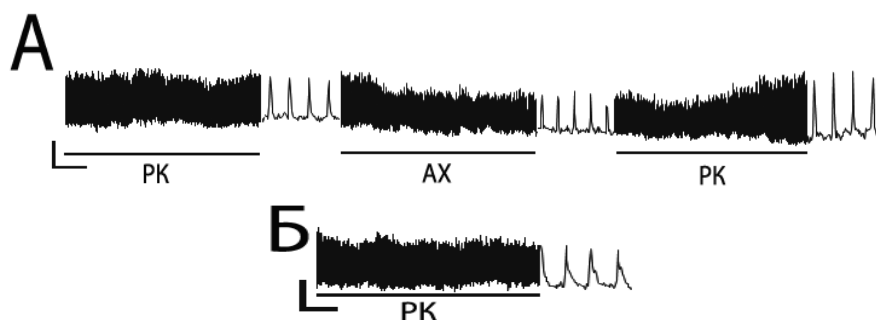


Рис. 1. Механограмма изолированного миокарда правого желудочка сердца крысы (панель А) и миокарда правого ушка сердца человека (панель Б). Обе панели демонстрируют стабильность амплитуды вызванных электростимулами сокращений миокарда при его перфузии раствором Кребса (РК), а также (панель А) отрицательный инотропный эффект ацетилхолина ($5,5 \times 10^{-7}$ М, АХ). Калибровка 1,5 мН, 1 мин. (для фрагментов, демонстрирующих отдельные сокращения, – 1,5 мН, 3 с.)

Эти результаты мы сравнили с данными литературы, полученными в нашей лаборатории ранее в опытах с миокардом крысы [10] и миокардом лягушки [4, 10, 12, 14], а также установленными нами в опытах с изолированным миокардом человека [7]. В частности, Пенкиной Ю.А. и соавт. [10] на полосках миокарда правого желудочка сердца крысы было показано, что в ответ на постоянную электростимуляцию с частотой 1 Гц полоска генерирует сокращения, амплитуда которых остается относительно постоянной в течение 5–6 часов и варьирует в пределах от $2,4 \pm 0,2$ до $5,4 \pm 0,5$ мН в начале эксперимента, и от $2,1 \pm 0,3$ до $5,7 \pm 0,9$ мН в основной части.

Таким образом, наши данные согласуются с результатами этих исследований. Более того, они оказались близки и к данным, касающимся сократимости биоптатов из ушка правого предсердия, полученных от пациентов с сердечной недостаточностью при их оперативном лечении. Действительно, на каждый стимул миокард человека отвечал сокращением, амплитуда которого была относительно стабильна на протяжении всего эксперимента (рис. 1, панель Б), но в разных сериях она варьировала от $1,0 \pm 0,1$ до $2,4 \pm 0,3$ мН [7]. Это означает, что миокард крысы в определенной степени может быть использован как экспериментальная модель для изучения физиологических свойств миокарда человека.

Сравнение с фоновой амплитудой сокращений целого сердца лягушки, которую регистрировали при комнатной температуре в ответ на 30-секундную электростимуляцию (1 Гц, 5 мс, 15 В), показывает, что амплитуда сокращений в конце лестницы Боудича достигает в разных сериях 6,5–11,2 мН [12, 14], 0,7–6,1 мН [4] и 9,2–20,4 мН [10]. Очевидно, что целое сердце лягушки или целый желудочек лягушки развивает намного большую силу, чем полоска миокарда, иссеченная из правого желудочка крысы или из ушка правого предсердия человека.

Таким образом, анализ фоновой активности миокарда животных и человека указывает на то, что, несмотря на идентичность экспериментальных условий, сила сокращений миокарда очень существенно варьирует от серии к серии. В отношении человека это можно объяснить тем, что исходно пациенты отличались друг от друга по степени выраженности сердечной недостаточности. В отношении крысы можно предположить, что высокая вариабельность фоновой сократимости является следствием изменения метеофакторов. Так, в некоторых опытах миокард крысы проявлял крайне низкую сократимость или вообще не отвечал на электростимулы. Вариабельность фоновой сократимости лягушек мы склонны объяснять тем, что опыты проводились указанными выше авторами [4, 10, 12, 14] в разные

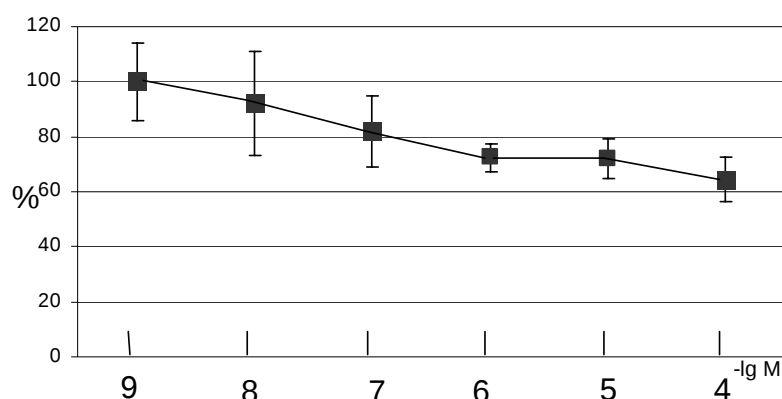


Рис. 2. Амплитуда вызванных сокращений миокарда правого желудочка сердца крыс при воздействии ацетилхолина в концентрациях $5,5 \times 10^{-9}$ М (9), $5,5 \times 10^{-8}$ М (8), $5,5 \times 10^{-7}$ М (7), $5,5 \times 10^{-6}$ М (6), $5,5 \times 10^{-5}$ М (5), $5,5 \times 10^{-4}$ М (4). По оси абсцисс – концентрация АХ ($-lg M$, $\times 5,5$ М), по оси ординат – амплитуда сокращений в % к фоновой активности

сезоны года. В методическом плане все это означает, что при оценке влияния того или иного фактора на сократимость миокарда, в том числе ацетилхолина, целесообразно амплитуду сокращений нормировать, т.е. выражать в процентах к фоновой активности.

Изменение амплитуды вызванных сокращений миокарда крысы при воздействии ацетилхолина (АХ). В сериях 1–6 показано (табл., рис. 2), что АХ в концентрации $5,5 \times 10^{-9}$ М и $5,5 \times 10^{-8}$ М не

оказывает достоверного изменения силы вызванных сокращений (табл.), а в более высоких концентрациях ($5,5 \times 10^{-7}$ М – $5,5 \times 10^{-4}$ М) дозозависимо понижает амплитуду вызванных сокращений миокарда крысы, соответственно до 82,1%, 72,5%, 71,9% и 64,4% от фона. Константа диссоциации для АХ составила 904 ± 15 мл. Рисунок 1 (панель А) демонстрирует проявление отрицательного инотропного эффекта АХ, используемого в концентрации $5,5 \times 10^{-7}$ М. Из него

Таблица

Амплитуда вызванных сокращений изолированного миокарда правого желудочка сердца крыс ($M \pm m$) при действии раствора Кребса (РК, фон) или ацетилхолина (АХ, $5,5 \times 10^{-9}$ М) в 21-й серии экспериментов

серии	n	Содержание серии – концентрация АХ ($5,5 \times 10^{-9}$ М) и других веществ	Амплитуда сокращений				
			при действии РК	при действии АХ		после удаления АХ	
			мН	мН	% к фону	мН	% к фону
1	9	АХ, 10^{-9}	$2,5 \pm 0,5$	$2,4 \pm 0,4$	$100,9 \pm 14,3$	$2,8 \pm 0,5$	$118,4 \pm 18,0$
2	9	АХ, 10^{-8}	$2,8 \pm 0,5$	$2,4 \pm 0,4$	$92,3 \pm 18,9$	$3,1 \pm 0,5$	$120,1 \pm 18,9$
3	9	АХ, 10^{-7}	$3,1 \pm 0,5$	$2,7 \pm 0,7$	$82,1 \pm 12,8$	$3,7 \pm 1,0$	$114,5 \pm 18,0$
4	9	АХ, 10^{-6}	$3,7 \pm 1,0$	$2,7 \pm 0,7\#$	$72,5 \pm 5,1\#$	$3,8 \pm 1,0\#$	$100,3 \pm 4,6$
5	9	АХ, 10^{-5}	$3,8 \pm 1,0$	$2,5 \pm 0,7\#$	$71,9 \pm 7,4\#$	$2,9 \pm 0,7$	$81,2 \pm 5,0\#$
6	9	АХ, 10^{-4}	$2,9 \pm 0,7$	$1,8 \pm 0,4\#$	$64,4 \pm 7,9\#$	$2,7 \pm 0,6\#$	$99,0 \pm 6,2$
7	10	АХ, 10^{-7} + ЛФХ, 2×10^{-6} М	$2,1 \pm 0,1$	$1,6 \pm 0,1\#$	$78,7 \pm 5,7\#$	$2,2 \pm 0,1\#$	$104,5 \pm 2,6$
8	10	АХ, 10^{-7} + ЛФХ, 2×10^{-5} М	$2,9 \pm 0,3$	$2,1 \pm 0,2\#$	$69,1 \pm 4,6\#$	$2,5 \pm 0,3$	$84,9 \pm 6,1$
9	10	АХ, 10^{-7} + ЛФХ, 2×10^{-4} М	$2,7 \pm 0,2$	$2,1 \pm 0,2$	$74,9 \pm 4,3\#$	$2,5 \pm 0,2$	$92,1 \pm 5,0$
10	10	АХ, 10^{-6} + желток 1:50	$3,3 \pm 0,4$	$3,1 \pm 0,4\#$	$90,6 \pm 2,5\#$	$3,3 \pm 0,3$	$99,5 \pm 2,1$
11	10	АХ, 10^{-6} + желток 1:50 + гисти-дин, $6,5 \times 10^{-4}$ М	$3,5 \pm 0,4$	$3,1 \pm 0,4\#$	$90,7 \pm 2,0\#$	$3,6 \pm 0,5$	$104,3 \pm 1,9\#$
12	11	АХ, 10^{-6} + сыворотка, 1:10000	$2,7 \pm 0,3$	$2,2 \pm 0,2$	$84,0 \pm 5,8\#$	$2,7 \pm 0,3$	$98,9 \pm 3,9$
13	10	АХ, 10^{-6} + сыворотка 1:1000	$2,8 \pm 0,3$	$2,2 \pm 0,1$	$81,9 \pm 6,1\#$	$2,6 \pm 0,3$	$93,2 \pm 4,4$
14	11	АХ, 10^{-6} + сыворотка 1:500	$2,8 \pm 0,3$	$1,9 \pm 0,1$	$75,3 \pm 5,2\#$	$2,3 \pm 0,2$	$88,6 \pm 4,7\#$
15	10	АХ, 10^{-6} + сыворотка 1:100	$2,4 \pm 0,3$	$1,7 \pm 0,2$	$70,7 \pm 1,9\#$	$2,0 \pm 0,2$	$83,1 \pm 2,6\#$
16	10	АХ, 10^{-6} + сыворотка 1:50	$1,9 \pm 0,2$	$1,4 \pm 0,1$	$75,9 \pm 3,1\#$	$1,8 \pm 0,2$	$99,1 \pm 5,9$
17	10	АХ, 10^{-6} + сыворотка 1:10	$2,7 \pm 0,3$	$2,2 \pm 0,3$	$80,3 \pm 3,2\#$	$2,6 \pm 0,3$	$95,0 \pm 3,2$
18	12	АХ, 10^{-6} + сыворотка 1:5	$4,8 \pm 0,7$	$3,8 \pm 0,5$	$83,5 \pm 4,5$	$4,3 \pm 0,6$	$92,3 \pm 5,2$
19	10	АХ, 10^{-6} + сыворотка кипяченая, 1:10	$1,8 \pm 0,2$	$1,5 \pm 0,2$	$80,0 \pm 2,0$	$1,8 \pm 0,2$	$99,1 \pm 4,3$
20	10	АХ, 10^{-6} + сыворотка кипяченая, 1:500	$2,6 \pm 0,4$	$2,1 \pm 0,3$	$82,0 \pm 4,0$	$2,4 \pm 0,4$	$90,0 \pm 3,2\#$
21	11	АХ, 10^{-6} + сыворотка 1:500 + прозерин, 3×10^{-6} М	$2,6 \pm 0,2$	$1,8 \pm 0,1\#$	$70,0 \pm 3,0$	$2,4 \pm 0,2$	$90,0 \pm 3,3$

Примечание: # – отличие от фоновой силы сокращений достоверно ($p < 0,05$) по критерию Уилкоксона. ЛФХ – лизофосфатидилхолин, сыворотка – сыворотка крови небеременных женщин в разведениях 1:10, 1:50, 1:100, ...; желток – желток куриного яйца в разведении 1:50.

видно, что на протяжении 5-минутного воздействия этот эффект протекает без выраженной десенситизации. Хотя мы не проводили опытов с М-холинорецепторами, тем не менее, с учетом данных литературы [2], полагаем, что АХ реализует свой эффект за счет активации М-холинорецепторов.

Нами установлено, что замена раствора Кребса, содержащего АХ, на обычный раствор Кребса сопровождается восстановлением амплитуды сокращений до фоновой величины или даже выше ее (до 120%). Избыточное восстановление фоновой сократимости, скорее всего, обусловлено тем, что при воздействии АХ потребление изолированным миокардом энергии снижается, что позволяет в условиях перфузии раствором Кребса развивать более выраженное сокращение в ответ на электростимул.

В сериях 7, 8 и 9 мы использовали АХ в концентрации $5,5 \times 10^{-7}$ М. Во всех случаях АХ достоверно понижал амплитуду вызванных сокращений до 78,7% – 69,1% от фона, т.е. понижал ее на 21,3% – 30,9% от исходного уровня. После удаления из раствора АХ данной концентрации амплитуда вызванных сокращений восстанавливалась (табл.).

В сериях 10–21 мы использовали АХ только в концентрации $5,5 \times 10^{-6}$ М. Во всех этих сериях АХ достоверно понижал амплитуду вызванных сокращений до 90,6% – 70,0% от фона, т.е. снижал ее на 9,4% – 30% от исходного уровня (табл.). Таким образом, понижение амплитуды вызванных сокращений миокарда крысы под влиянием АХ существенно варьирует, несмотря на то, что АХ использовался в одной и той же концентрации ($5,5 \times 10^{-7}$ М или $5,5 \times 10^{-6}$ М). Мы не исключаем, что такая вариация связана с изменением М-холинореактивности миокарда под влиянием метеофакторов.

Следует обратить внимание на то, что в сериях 7–21 нам не удалось обнаружить существенной разницы в проявлении отрицательного инотропного эффекта АХ при использовании его в концентрации $5,5 \times 10^{-7}$ М или $5,5 \times 10^{-6}$ М. Это подтверждает наше представление о существенной вариации М-холинореактивности миокарда крысы.

Результаты наших исследований мы сравнили с данными, полученными ранее в нашей лаборатории в опытах с миокардом лягушки при действии АХ [4,12]. Так, Трухиным А.Н. [12], Циркиным В.И. и соавт. [14] в опытах с изолированным сердцем лягушки показано, что АХ в концентрации $5,5 \times 10^{-6}$ М снижал максимальную амплитуду сокращений до 67,7% – 48,9% от фонового уровня, т.е. на 32,3% – 51,1%, а удаление АХ сопровождалось частичным или полным восстановлением фоновой сократимости. В аналогичных исследованиях Демина Н.Л. и соавт. [4] показали, что АХ ($5,5 \times 10^{-6}$ М) снижал максимальную амплитуду до 72,9% – 32,2% от фонового уровня, т.е. на 27,1% – 67,8%. Все это означает, что на целом сердце лягушки отрицательный инотропный эффект АХ выражен в большей степени, чем на миокарде, иссеченном из правого желудочка сердца крысы. Это различие, возможно, связано с более высокой М-холинореактивностью миокарда лягушки по сравнению с миокардом теплокровных

животных. Другой причиной выявленных нами различий может быть известный факт о том, что М-холинореактивность кардиомиоцитов зависит от их локализации – в предсердии чувствительность к АХ выше, чем в желудочках сердца [8].

Таким образом, наши исследования подтверждают возможность изучения М-холинореактивности миокарда в опытах с полосками, иссеченными из правого желудочка сердца крысы, хотя для этого объекта характерна высокая вариативность чувствительности к АХ и относительно небольшой по эффекту отрицательный инотропный эффект. Именно благодаря опытам с миокардом крысы нам удалось установить, что эффект АХ блокируется лизофосфатидилхолином [5], а также сывороткой крови небеременных женщин за счет наличия в ней эндогенного блокатора М-холинорецепторов, или ЭБМХР [6].

В заключении отметим, что согласно многочисленным данным литературы [2, 11, 15, 16], в основе отрицательного инотропного эффекта АХ, вероятнее всего, лежат три каскада реакций. Первый каскад состоит в том, что АХ (низкие концентрации) при взаимодействии с M_2 -ХР и/или M_3 -ХР активирует G_i -белок, что ингибирует аденилатциклазу и приводит к снижению внутриклеточной концентрации цАМФ. Следствием этого является ингибирование протеинкиназы А, в результате чего снижается вход ионов Ca^{2+} из среды в кардиомиоциты, а тем самым снижается сила сокращений. Второй каскад состоит в том, что АХ (высокие концентрации) взаимодействует с M_2 -ХР и тем самым активирует G_i -белок, что приводит к повышению активности гуанилатциклазы, а следовательно, и к росту внутриклеточной концентрации цГМФ. Это вызывает активацию цГМФ-зависимой протеинкиназы, или протеинкиназы G, благодаря которой так же, как и при первом каскаде, снижается вход ионов Ca^{2+} в кардиомиоциты, т.е. реализуется отрицательный инотропный эффект АХ. При третьем каскаде АХ (любые концентрации), взаимодействуя с M_2 -ХР, активирует G_i -белок, что повышает транспорт L-аргинина, а это увеличивает активность NO-синтетазы и в целом продукцию NO. Следствием этого является снижение входа ионов Ca^{2+} в кардиомиоциты. Таким образом, все три каскада (за счет активации G_i -белка) снижают в конечном итоге вход ионов Ca^{2+} в кардиомиоциты и тем самым вызывают уменьшение силы сокращений. Известно также, что АХ может еще непосредственно повышать активность калиевых каналов кардиомиоцитов, активируемых АХ. [2]. Полагаем, что все эти механизмы обеспечивают проявление отрицательного инотропного эффекта АХ в опытах с миокардом крысы.

Заключение

В условиях непрерывной перфузии оксигенированным раствором Кребса изолированный миокард правого желудочка сердца крысы в ответ на электростимулы (1 Гц, 5 мс, 25–35 В) генерирует сокращения, амплитуда которых относительно постоянна на протяжении нескольких часов. В этом отношении

миокард крысы подобен миокарду ушка правого предсердия пациентов с сердечной недостаточностью. АХ в концентрациях $5,5 \times 10^{-7}$ М – $5,5 \times 10^{-4}$ М дозозависимо и обратимо понижает (максимум – на 30% от фонового уровня) амплитуду сокращений миокарда крысы (концентрации $5,5 \times 10^{-9}$ М и $5,5 \times 10^{-8}$ М являются подпороговыми). Все это позволяет использовать миокард крысы в качестве адекватной для сердца человека модели при исследовании холинэргических веществ и модуляторов М-холинореактивности.

Список литературы

1. Виноградова Т.М., Юзюк Т.Н., Фёдоров В.В., Зайцев А.В., Розенштраух Л.В. Возникновение локальной невосбудимости в синусовом узле кролика при раздражении внутрисердечных парасимпатических нервов // Кардиология, 1997. № 4. С. 34–42.
2. Гайтон А.К., Холл Д.Э. Медицинская физиология. М.: Логосфера, 2008. 1296 с.
3. Гланц С. Медико-биологическая статистика // пер. с англ. – М., Практика, 1999. 459 с.
4. Демина Н.Л., Циркин В.И., Тарловская Е.И., Кашиин Р.Ю. α - и β -адрено-, М-холинотропная активность сыворотки крови при артериальной гипертензии // Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2008. № 2. С. 16–22.
5. Коротаева К.Н. Влияние лизофосфатидилхолина на эффективность активации М-холинорецепторов изолированного миокарда крысы // «Молодежь и наука на севере». Сыктывкар, 2008. Т. 2. С. 226–228.
6. Коротаева К.Н., Циркин В.И. Влияние сыворотки крови человека на инотропный эффект ацетилхолина в опытах с изолированным миокардом крысы // VIII Молодежная научная конференция «Физиология человека и животных». Сыктывкар, 2009. С. 92–95.
7. Коротаева К.Н. Характеристика сократимости биоптатов изолированного миокарда человека // Фундаментальная и клиническая медицина. СПб, 2010. С. 94–95.
8. Механизмы адренэргической и холинэргической регуляции сократимости миокарда // Физиология и патофизиология сердца. Перевод с англ. под ред. проф. Розенштрауха Л.В. М.: Медицина, 1990. 624 с.
9. Миннахметов Р.Р., Гиззатуллин А.Р., Ситдилов Ф.Г. и др. Влияние ваготомии на сердечную деятельность крыс в постнатальном онтогенезе // Бюлл. экп. биол. и мед. 2002. Т. 133. № 1. С. 14–16.
10. Пенкина Ю.А., Ноздрачев А.Д., Циркин В.И. Влияние сыворотки крови человека, гистидина, триптофана, тирозина, милдроната и лизофосфатидилхолина на инотропный эффект адреналина в опытах с миокардом лягушки и крысы // Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 3 (Биология). 2008. Выпуск 1. С. 55–68.
11. Сергеев П.В., Шимановский Н.Л., Петров В.И. Рецепторы физиологически активных веществ. Волгоград.: Изд-во «Семь ветров», 1999. 640 с.
12. Трухин А.Н. Влияние эндогенных модуляторов β -адрено- и М-холинорецепторов на хемореактивность миокарда и вариабельность сердечного ритма: Дисс. ... канд. биол. наук. Киров, 2003. 287 с.
13. Фролькис В.В. Эффекты раздражения сердечных нервов // Физиология кровообращения. Физиология сердца. Серия: «Руководство по физиологии». Л.: «Наука», 1980. 598 с.
14. Циркин В.И., Трухин А.Н., Сизова Е.Н., Дворянский С.А. Изменение М-холинореактивности миокарда лягушки под влиянием сыворотки пуповинной крови че-

ловека // Российский кардиологический журнал. 2004. № 2. С. 64–69.

15. Thiebot H., Duchatelle-Gourdon I. Regulation des canaux potassiques muscariniques // C. r. seances Soc. Biol. 1996. № 2–3. P. 237–241.

16. Yamamoto Sh., Miyamoto A., Kawana Sh., Nami-ki A., Ohshika H. Role of nitric oxide production through M_2 -cholinergic receptors in cultured rat ventricular myocytes // Biochem. and Biophys. Res. Commun. 1998. Vol. 245. № 3. P. 791–795.

Сведения об авторах

Коротаева Карина Николаевна – аспирант Вятского государственного гуманитарного университета, e-mail: karina.korotaeva@mail.ru.

Циркин Виктор Иванович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной физиологии ГОУ ВПО Кировская государственная медицинская академия Росздрава, e-mail: tsirkin@list.ru.

Вязников Владимир Анатольевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кардиохирургическим отделением ГПТУ «Кировская областная клиническая больница», e-mail: KOKB@mail.ru.

УДК 618.11-006.6-091-036-079

Е.В. Новичков

СПОСОБ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ БЕЗРЕЦИДИВНОГО ПЕРИОДА У БОЛЬНЫХ СЕРОЗНЫМ РАКОМ ЯИЧНИКОВ

Ye.V. Novichkov

METHOD FOR PREDICTION OF THE DURATION OF NON-RECURRENT PERIOD IN PATIENTS WITH OVARIAN SEROUS TUMOR

ГОУ ВПО Кировская ГМА Росздрава

Целью настоящей научно-исследовательской работы явилось выявление прогностически значимых патологоанатомических, морфометрических параметров овариального рака у женщин с последующей разработкой алгоритма определения продолжительности безрецидивного периода после радикального лечения.

Использовался операционно-биопсийный материал 63 больных серозными новообразованиями яичника Ic, II клинических стадий (FIGO, 2003). Морфометрические измерения проводились при помощи систем анализа Морфология 5.0 (ВидеоТест). Цифровое изображение для анализа получали с микроскопа Axiostar (Zeiss) с план-объективом FI APO 40x/0,30, совмещённого с цифровой видеокамерой Progress разрешением 800x600 pixel. На основании математического анализа полученной информационной матрицы была разработана кибернетическая модель, позволяющая с высокой точностью рассчи-

тывать продолжительность безрецидивного периода данной категории онкологических больных.

Ключевые слова: рак яичников, прогноз, морфометрия, безрецидивный период.

The author aims at revealing prognostically important pathological-anatomical and morphological parameters of ovarian tumor in women with the subsequent establishment of the algorithm to reveal the duration of non-recurrent period after radical treatment.

We studied operational and biopsy material of 64 patients with ovarian serous tumor Ic, II clinical stages (FIGO, 2003). Morphometrical measurement was done with the help of analysis systems Morphology 5.0 (Video test). Digital image for the analysis was received from a microscope Axiostar (Zeiss) with plan objective FI APO 40x/0,30, combined with a digital video camera Progress, resolution 800x600 pixel. On basis of mathematical analysis of the received informational matrix we developed a cybernetic model to calculate duration of non-recurrent period of the given category for oncological patients with high precision.

Key words: ovarian tumor, prediction, morphometry, non-recurrent period.

Проблема рака яичников остаётся одной из самых актуальных в клинической онкологии. На сегодняшний день накоплен большой информационный материал по диагностике и лечению злокачественных опухолей различных органов, однако карциномы яичников – наиболее фатальные формы новообразований женских половых органов. Рак яичников по частоте занимает 2–3-е место (20%) среди опухолей женских половых органов [3, 6]. Смертность от него превышает смертность от рака шейки и тела матки вместе взятых. В Российской Федерации ежегодно от злокачественных опухолей яичников умирает почти 57% онкогинекологических больных, а 5-летняя выживаемость их не превышает 35% [2].

В клинических рекомендациях по лечению распространённого рака яичников [1] в настоящее время нет факторов, которые могли бы быть однозначно использованы при выборе специфической терапии. Хотя сегодня описано много клинических прогностических критериев, но нам необходимы те из них, которые имеют предсказывающую важность (признаки, дающие объективную информацию для отбора пациентов, у которых следует рассчитывать на успех конкретного лечения). Использование клинико-патологоанатомических факторов является исключительно важным для стратификации пациентов при проведении клинических испытаний. При проведении анализа прогностических черт у больных диссеминированным раком яичников учитывается возраст, общее состояние пациенток, гистологическая форма опухоли, степень её дифференцировки, стадия болезни, остаточные проявления в случае производства циторедуктивной операции [5]. В то же время, по результатам исследования R. Zhang и соавт. (2003), у молодых женщин со злокачественными неоплазмами яичников только возраст пациенток,

стадия заболевания и объём резидуальной опухоли имеют независимое прогностическое значение [8].

Цель исследования. Целью настоящей научно-исследовательской работы явилось выявление прогностически значимых патологоанатомических, морфометрических параметров овариального рака у женщин с последующей разработкой алгоритма определения продолжительности безрецидивного периода после радикального лечения.

Материалы и методы

Материалом настоящего исследования послужили гистологические препараты операционно-биопсийного материала 63 больных серозными злокачественными новообразованиями яичника Ic, II клинических стадий (FIGO, 2003). Изучались амбулаторные карты, операционные журналы, клинические истории болезни, результаты диспансерного наблюдения за онкологическими больными и парافیновые блоки патоморфологических лабораторий.

Женщины с первичными карциномами женских гонад подвергались хирургическому лечению (экстирпация матки с придатками и резекцией сальника). У всех пациенток отсутствовала противораковая предоперационная терапия. Послеоперационное лечение представляло собой химиотерапию по известной онкологической схеме.

Клиническая стадия опухоли у больных определялась по Международным классификациям TNM (2003) и FIGO (2003). Степень гистологической дифференцировки опухоли устанавливалась по критериям А.С. Broders (1926) [7].

Для морфометрической характеристики опухолевых клеток использовались системы анализа цифрового изображения Морфология 5.0 (Видео-Тест). Цифровое изображение для анализа получали с микроскопа Axiostar (Zeiss) с план-объективом FI APO 40x/0,30, совмещённого с цифровой видеокамерой Progress разрешением 800x600 pixel. Были определены площадь раковых клеток, площадь их ядер, ядерно-клеточное соотношение. С целью обеспечения высокой точности измерений в каждом наблюдении исследовалось по 100 клеток. Измерение гистологических препаратов, окрашенных гематоксилином и эозином, выполняли в 5 произвольных полях зрения.

Митотический режим опухолевых клеток у 350 больных первичным раком яичника был проанализирован в гистологических срезах, окрашенных гематоксилином и эозином, а также по Фельгену. Митотическая активность (индекс) определялась путем подсчета 1000 опухолевых клеток при увеличении микрообъекта в 900 раз. Долю различных форм патологии митоза вычисляли в процентах к общему числу митозов (Алов А.И., 1975): отставание хромосом в мета-, ана- и телофазе, мосты, рассеивание хромосом и их фрагментов, многополюсные митозы, полые метафазы. Трехгрупповые метафазы, моноцентричные, а также асимметричные митозы были объединены в группу «прочие патологические митозы». В каждом наблюдении исследовалось

общее количество митозов и общее количество патологических митозов. Подсчитывалось отношение метафаз к профазам – «метафазно-профазный индекс». В дальнейшем при рассмотрении различных видов патологических митозов с целью изучения клеточного атипизма мы объединили наиболее часто встречающиеся типы патологических митозов в 2 категории: митозы, обуславливающие анеуплоидию опухолевых клеток (отставание хромосом в мета-, ана- и телофазе, многополюсные и асимметричные митозы, трехгрупповая метафаза) и «летальные» – приводящие к гибели клетки (рассеивание хромосом в метафазе, мосты, поля метафаза, К-митоз).

Для изучения прогностического значения составляющих стромы осуществлена квантиметрия гистологических срезов толщиной 5 мкм, окрашенных пикрофуксином по методу ван Гизон, а также серебром по методу Фута, в 10 произвольных полях зрения с помощью системы анализа цифрового изображения Морфология 5.0 (ВидеоТест). Цифровое изображение для анализа получали с микроскопа Axiostar (Zeiss) с план-объективом FI APO 40x/0,30, совмещённого с цифровой видеокамерой Progres разрешением 800x600 pixel. В автоматическом режиме были зафиксированы следующие показатели: количество, площадь и коэффициент округлости опухолевых сосудов; удельная доля отёка; степень зрелости и деградации коллагена; площадь, периметр, эквивалентный диаметр ядер и количество свободных клеток стромы, площадь и удельная доля ретикулярной стромы.

Полученные в ходе исследования результаты подвергнуты автоматизированной обработке с помощью специализированных статистических пакетов SPSS 10.0 с функциональными приложениями. Зависимость между признаками оценивали по коэффициенту корреляции (r), его ошибке (m) и уровню значимости (p), которые высчитывались с помощью метода непараметрической корреляции Спирмена. Применялись непараметрические методы изучения достоверности разницы величин Крускала-Уоллиса и Манна-Уитни.

В своей работе мы использовали многопараметрическую линейную регрессионную модель. Доверительный интервал полученной модели определяли по значению R^2 .

Результаты исследования и их обсуждение

Наиболее достоверными прогностически значимыми критериями у больных были признаны степень гистологической дифференцировки, площадь ядра опухолевой клетки, митотический индекс, удельная доля «летальных» форм митозов, количество свободных клеток стромы и плотность васкуляризации неоплазмы.

На основании математического анализа полученной информационной матрицы была разработана кибернетическая модель, позволяющая с высокой точностью рассчитывать продолжительность безрецидивного периода у данной категории онкологических больных.

Наиболее близкий способ описан в [4]. Он заключается в том, что срок наступления рецидива у больных раком молочной железы определяется по значению коэффициента соотношения концентрации общих 17-оксикортикостероидов к сумме концентраций кортизола, кортизона, тетрагидрокортизола, тетрагидрокортизона, установленных при помощи биохимического исследования в моче пациентки. При уровне коэффициента соотношения менее 2,0 прогнозируют продолжительность безрецидивного периода от 3-х до 6-ти лет после окончания комплексного лечения, а при величине соотношения более 2,0 – развитие рецидива в срок до 1,5 лет после операции.

Недостатками данного способа являются невозможность его использования при раке яичников, прогностическое суждение носит условный характер, а используемые параметры требуют проведения специфических биохимических методов.

Сущность изобретения заключается в том, что срок наступления рецидива в месяцах вычисляется по формуле, представляющей собой линейную комбинацию нескольких переменных. Переменными являются морфологические параметры опухоли.

Способ реализуется следующим образом: определяются такие параметры опухоли, как степень гистологической дифференцировки, площадь ядра опухолевой клетки, митотический индекс, удельная доля «летальных» форм митозов, количество свободных клеток стромы и плотность васкуляризации неоплазмы.

Степень дифференцировки карциномы устанавливается в соответствии с критериями А.С. Broders и учитывается в баллах: низкая степень дифференцировки – 1 балл; умеренная – 2 балла; высокая – 3 балла.

Площадь ядра раковой клетки измеряется окуляром-микрометром или анализатором телевизионного изображения в мкм^2 .

Митотический индекс определяется путём подсчёта общего количества фигур деления на 1000 опухолевых клеток и выражается в промиллях (‰).

Удельная доля «летальных» для клетки форм митозов выражается в процентах (%) от общего количества фигур деления.

Количество свободных клеток подсчитывается на 10000 мкм^2 площади стромы с использованием анализатора телевизионного изображения.

Плотность васкуляризации вычисляется анализатором телевизионного изображения на 1000 мкм^2 площади стромы опухоли и выражается в мкм^2 .

Далее вычисляется срок наступления рецидива (Y) в месяцах по формуле:

$$Y(\text{мес}) = (-30,42) - 12,31 \cdot x_1 + 0,04 \cdot x_2 - 1,61 \cdot x_3 + 1,41 \cdot x_4 + 1,13 \cdot x_5 + 1,29 \cdot x_6,$$

где x_1 – степень дифференцировки опухоли (1 – низкая, 3 – высокая);

x_2 – площадь ядра раковой клетки (мкм^2);

x_3 – митотический индекс (‰);

x_4 – удельная доля «летальных» митозов от общего количества (%);

x_5 – количество свободных клеток на 10000 мкм² площади стромы;

x_6 – плотность васкуляризации на 1000 мкм² площади стромы (мкм²).

Достоинствами способа являются небольшое количество используемых морфологических критериев, простота и небольшая стоимость реактивов для получения необходимых параметров, возможность использования в рутинной патоморфологической практике и медицинской науке.

Примеры использования:

1. Больная Л., пенсионерка, 62 года, № истории болезни 1525, поступила в Республиканский клинический онкологический диспансер г. Чебоксары 25 октября 1998 г. с жалобами на тянущие боли внизу живота, увеличение живота, слабость. В акушерском анамнезе 10 беременностей. Менопауза более 10 лет. Объективно: состояние пациентки удовлетворительное, кожные покровы бледно-розовые, гемодинамические показатели в пределах нормы, в легких везикулярное дыхание. При пальпации живот увеличен, мягкий, безболезненный, при глубокой пальпации по Образцову определялась свободная жидкость в брюшной полости. При влагалищном исследовании выявлено опухолевидное образование в малом тазу размером до 15 см. Патологических выделений из влагалища нет. При цитологическом исследовании асцитической жидкости выявлены атипичные клетки. Иных изменений в лабораторных показателях не установлено. При лапаротомии диагностировано опухолевое поражение обоих яичников кистозно-строения, метастатическое поражение большого сальника. Произведена экстирпация матки с придатками и резекцией сальника с последующими 8 курсами химио- и гормонотерапии по стандартной схеме. Клинический диагноз: Рак обоих яичников, клиническая стадия III (FIGO), T3NxM0, метастаз в сальник, асцит.

При гистологическом исследовании был выявлен серозный гистологический тип карциномы яичника высокой степени гистологической дифференцировки (3 балла). После проведения цитоморфометрического исследования установлено, что средняя площадь ядра опухолевой клетки равна 22,7 мкм². Митотический индекс составил 3,7 %, удельная доля «летальных» для клетки форм митоза – 29%. При морфометрическом исследовании стромального компонента количество свободных клеток на 10000 мкм² площади стромы равнялось 8,84, а плотность васкуляризации – 32,27 мкм² на 1000 мкм² площади стромы.

Таким образом, вычисляем срок возобновления опухолевого роста:

$$Y = (-30,42) - 12,31 \cdot 3 + 0,04 \cdot 22,7 - 1,61 \cdot 3,7 + 1,41 \cdot 29 + 1,13 \cdot 8,84 + 1,29 \cdot 32,27 = 20,1 \text{ месяца.}$$

По данным диспансерного наблюдения за больной, полученным из онкологического диспансера, установлено, что рецидив злокачественного новообразования у больной Л. развился через 20 месяцев после радикального лечения.

2. Больная Ц., 58 лет, рабочая, № истории болезни 114, поступила в Республиканский клини-

ческий онкологический диспансер г. Чебоксары 27 августа 1997 г. с жалобами на тянущие боли внизу живота, слабость. В акушерском анамнезе 2 беременностей, менопауза 5 лет. Объективно: состояние пациентки удовлетворительное, кожные покровы физиологической окраски, гемодинамические показатели в пределах нормы, в легких везикулярное дыхание. При пальпации живот увеличен, мягкий, умеренно болезненный в левой и правой подвздошных областях. Определяется свободная жидкость в брюшной полости. При влагалищном исследовании диагностируются бугристые опухолевые узлы в малом тазу размером до 5 см. Во влагалище скудные кровянистые выделения. При пункции Дугласова пространства в брюшинной жидкости выявлены атипичные клетки. Иных изменений в лабораторных показателях не установлено. При лапаротомии диагностировано опухолевое поражение обоих яичников кистозно-солидного характера с метастатическим поражением сальника. Произведена экстирпация матки с придатками и резекцией сальника с последующими 4 курсами химио- и гормонотерапии по стандартной схеме. Клинический диагноз: Рак обоих яичников, клиническая стадия III (FIGO), T3N0M0, асцит.

При гистологическом исследовании был выявлен серозный гистологический тип карциномы яичника умеренной степени гистологической дифференцировки (2 балла). После проведения цитоморфометрического исследования установлено, что средняя площадь ядра опухолевой клетки равна 23,0 мкм². Митотический индекс составил 4,5%, удельная доля «летальных» для клетки форм митоза – 29,0%. При морфометрическом исследовании стромального компонента количество свободных клеток на 10000 мкм² площади стромы равнялось 6,05, а плотность васкуляризации – 12,92 мкм² на 1000 мкм² площади стромы.

Таким образом, вычисляем срок возобновления опухолевого роста:

$$Y = (-30,42) - 12,31 \cdot 2 + 0,04 \cdot 23,0 - 1,61 \cdot 4,5 + 1,41 \cdot 29 + 1,13 \cdot 6,05 + 1,29 \cdot 12,92 = 3,02 \text{ месяца.}$$

По данным диспансерного наблюдения за больной, полученным из онкологического диспансера, установлено, что рецидив злокачественного новообразования у больной Ц. развился через 3 месяца от начала радикального лечения.

Заключение

На основании изучения патологоанатомических, морфометрических характеристик серозного рака яичников женских гонад разработано и внедрено в практику изобретение «Способ прогнозирования продолжительности безрецидивного периода у больных серозным раком яичников».

На данную работу получен патент РФ на изобретение № 2299018 от 27 апреля 2007 г.

Список литературы

1. Винокуров В.Л. Рак яичников: закономерности метастазирования и выбор адекватного лечения больных. СПб: ООО «Издательство ФОЛИАНТ», 2004. 336 с.

2. Вишневецкий А.С., Скрыбин О.Н. Опухоли яичников // Журнал акушерства и женских болезней. 1999. Т. 48. № 4. С. 54–60.

3. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2001 г. / Под ред. М.И. Давыдова, Е.М. Аксель. Медицинское информативное агентство, 2003. С. 293.

4. Патент Российской Федерации № 2251692, опубликованный 10.05.2005, бюллетень № 13.

5. Berek J.S., Bertelsen K., Bois A. et al. Advanced epithelial ovarian cancer: 1998 consensus statements // Ann. Oncol. 1999. № 10 (suppl. 1). P. 87–92.

6. Bertone-Johnson E.R. Epidemiology of ovarian cancer: a status report // Lancet. 2005. Vol. 365. № 8. P. 101–102.

7. Broders A.C. Carcinoma: Grading and practical application // Arch. Pathol. 1926. Vol. 2. № 1. P. 376–380.

8. Zhang R., Wu L.Y., Zhang W.H. et al. Prognostic factors of epithelial ovarian cancer in young women // Zhonghua Zhong Liu Za Zhi. 2003. Vol. 25. № 3. P. 264–267.

Сведения об авторе

Новичков Евгений Владимирович – кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой патологической анатомии с секционным курсом ГОУ ВПО Кировская ГМА Росздрава, e-mail: novichkovjenya@mail.ru.

УДК 616 – 053.3:616.831 – 005.1 – 07

Т.С. Подлевских, И.В. Попова, А.Н. Токарев,
В.А. Беляков

ПРЕДИКТОРЫ РИСКА И ДИАГНОСТИКА ВНУТРИЖЕЛУДОЧКОВЫХ КРОВОИЗЛИЯНИЙ У НОВОРОЖДЕННЫХ

T.S. Podlevskikh, I.V. Popova, A.N. Tokarev,
V.A. Belyakov

RISK PREDICTORS AND DIAGNOSTICS OF INTRAVENTRICULAR HEMORRHAGES IN NEWBORNS

ГОУ ВПО Кировская ГМА Росздрава

Проведен анализ историй болезни 90 новорожденных, легкое ВЖК обнаружено в 6,7%, среднее – в 83,3%, тяжелое – в 10%. Предикторы риска ВЖК у детей: заболевания матери, патология беременности, родов и неонатальные факторы. Нейросонография показана в раннем неонатальном периоде всем детям.

Ключевые слова: внутрижелудочковые кровоизлияния, новорожденные, недоношенные дети, предикторы риска.

We have analysed case histories of 90 newborns. It is revealed that 6,7% of them have intraventricular hemorrhage (IVH) in slight degree, 83,3% – in medium degree and 10% have a severe form of this disease. Risk

predictors of IVH in children are: maternal diseases, pathologies of pregnancy and labor, neonatal factors. Neurosonography is recommended for all the children in early neonatal period.

Key words: intraventricular hemorrhage (IVH), newborns, prematurely born children, risk predictors.

Введение

Изучение причин формирования, патогенеза развития и клинического течения внутрижелудочковых кровоизлияний (ВЖК) у новорожденных является актуальной проблемой неонатологии, поскольку они составляют одну из ведущих причин тяжелых инвалидизирующих неврологических нарушений и занимают лидирующую позицию среди причин летальности. Хотя в последнее время активно изучаются предикторы риска, клинические проявления, принципы диагностики и лечения ВЖК у новорожденных, многие вопросы еще остаются без ответа [1–3, 5, 6]. В этой связи целью работы являлось изучение распространенности, предикторов риска, особенностей клинических проявлений ВЖК у новорожденных детей.

Материалы и методы исследования

Проведен ретроспективный анализ историй болезни 90 новорожденных, находившихся на стационарном лечении в отделении патологии новорожденных Кировской детской городской клинической больницы в 2008–2009 гг. По результатам нейросонографии (НСГ) у всех пациентов было выявлено ВЖК различной степени тяжести. В соответствии с действующей классификацией перинатальных поражений центральной нервной системы и МКБ-10 детей распределили по степени тяжести ВЖК. Легкое ВЖК (I степень) диагностировано у новорожденных в 6,7% случаев, что в 5–9 раз ниже представленных в литературе данных [1, 2]. ВЖК средней тяжести (II степень) установлено в 83,3% случаев, тяжелое (III степень) – в 10% случаев. Всем новорожденным осуществлялось ежедневное клиническое и неврологическое обследование, изучались показатели гемограммы, проводилось биохимическое исследование крови, включающее уровень глюкозы, показатели гемокоагуляции (время свертывания, продолжительность кровотечения, протромбиновый индекс, фибриноген), электролитного обмена (калий, натрий, кальций и хлор сыворотки), кислотно-основное состояние.

Результаты и их обсуждение

Из 90 новорожденных с установленным диагнозом ВЖК подавляющее большинство (85,6%) родились до срока: в срок гестации менее 28 недель – 10,3%; 28–32 недели – 57,4%; 33–37 недель – 32,3%. Доношенные дети с ВЖК составили 14,4%. Диагноз ВЖК был выставлен в первые сутки в 11,1% случаев, на 1–2-й неделе – в 85,6% случаев и на 3-й неделе – в 3,3% случаев. Отсроченная постановка диагноза ВЖК была связана с наличием у этих ново-

рожденных сопутствующей патологии (врожденный порок сердца, синдром аспирации мекония). В связи с их тяжелым состоянием и умеренно выраженной неврологической симптоматикой нейросонография этим детям не проводилась в течение первых двух недель.

Из детей с ВЖК I степени 66,7% родились при сроке гестации от 32 до 36 недель и с массой тела от 1800 до 2950 граммов. Среди всех недоношенных, включенных в исследование, ВЖК I степени имели 5,2% детей. Двое детей из этой группы родились в срок. Это составило 15,4% к числу всех доношенных с ВЖК и 2,2% – к общему числу детей с ВЖК. У обоих доношенных детей ВЖК развились на фоне сочетанной патологии: в одном случае имел место врожденный порок сердца, в другом – синдром аспирации мекония. У 83,3% новорожденных, независимо от срока гестации, течение ВЖК легкой степени было бессимптомным или малосимптомным. Клинически для детей этой группы было характерно наличие хронической антенатальной гипоксии и гипоксии в родах. В 50% случаев при рождении у детей установлена асфиксия средней степени тяжести. Тяжелое состояние с первых минут жизни регистрировалось у доношенного ребенка с сопутствующей патологией (синдром аспирации мекония), а также у двоих недоношенных детей, имеющих массу тела менее 2000 граммов и выраженную функциональную незрелость. Это обусловило необходимость оказания им реанимационной помощи – искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и струйного введения в вену пуговины медикаментов (10%-ный раствор глюкозы, физиологический раствор, адреналин, 10%-ный глюконат кальция). У одного ребенка состояние расценивалось как удовлетворительное, а у остальных детей – как среднетяжелое. Неврологическая симптоматика у новорожденных с легким ВЖК была минимальная. Клинически преобладали умеренные дыхательные нарушения, в связи с чем был выставлен диагноз синдром дыхательных расстройств I–II степени. У всех детей в первые двое суток отмечались повторные приступы апноэ, однако ИВЛ им не проводилась. Метаболические нарушения у детей отсутствовали или были незначительными и транзиторными. Только одному ребенку, родившемуся на 38-й неделе гестации, диагноз ВЖК I степени был поставлен в первые сутки по данным нейросонографии. При этом обследование было проведено одновременно с эхокардиоскопией в связи с подозрением на врожденный порок сердца. Остальным детям нейросонография была проведена на 2-й неделе жизни, и в те же сроки обнаружено ВЖК I степени. На нейросонограмме определялись гиперэхогенные участки односторонней локализации в перивентрикулярной зоне. Представленные данные подтверждают клинически бессимптомное течение ВЖК I степени у новорожденных независимо от срока гестации. По данным ряда источников литературы [1, 2, 4, 7] доля «немых» ВЖК у новорожденных составляет 60%.

ВЖК II степени у новорожденных составили 83,3%, из них 85,3% родились до срока и 14,7% в

срок, т.е. количество недоношенных в этой группе было больше почти в 6 раз. II степень ВЖК обнаружена у большинства как доношенных (84,6%), так и недоношенных (83%) детей. Обращает на себя внимание, что среди доношенных детей этой группы 36,4% родились при сроке гестации более 41-й недели. Это требует дальнейшего изучения влияния запоздалых родов, а соответственно и хронической антенатальной гипоксии, как предикторов риска возникновения ВЖК у новорожденных. Кроме того, 46,2% доношенных и 14% недоношенных родились с признаками внутриутробной гипотрофии, что, как правило, является следствием фетоплацентарной недостаточности и хронической антенатальной гипоксии. У детей с ВЖК II степени характерными были хроническая антенатальная гипоксия, асфиксия средней и тяжелой степени при рождении (78,3% и 21,7% соответственно), оказание первичной реанимационной помощи с применением ИВЛ и внутривенным струйным введением медикаментов, артериальная гипотензия и выраженные прогрессирующие проявления синдрома дыхательных расстройств. 30,7% детей находились на ИВЛ продолжительностью от двух до 7–9 суток, у 16% ИВЛ проводилась в течение двух недель. Показаний для назначения ИВЛ не было у 8% детей. В большинстве (97,3%) случаев при ВЖК II степени неврологические проявления развивались постепенно и прогрессировали в течение нескольких дней наряду с дыхательными нарушениями. Клинически для детей этой группы было характерно: выраженная мышечная гипотония или атония, значительное угнетение врожденных рефлексов, у ряда незрелых детей – исчезновение сосательного и глотательного рефлексов, периодическое двигательное возбуждение, патологические глазные симптомы, нестабильное артериальное давление с тенденцией к системной гипотонии, открытый артериальный проток и признаки легочной гипертензии (70,7%), «мраморность» кожных покровов, повторяющиеся приступы апноэ. В периоде ранней адаптации у 21,3% новорожденных отмечался судорожный синдром. С третьей недели у всех детей отмечалось прогрессирование признаков внутричерепной гипертензии. По данным лабораторных исследований отмечалось: умеренное снижение содержания гемоглобина и гематокрита, изменения метаболизма в виде гипоксемии и ацидоза, колебания уровня глюкозы и электролитные нарушения. Диагноз ВЖК у всех детей этой группы был поставлен на второй неделе жизни. На нейросонограмме определялись гиперэхогенные зоны в области герминативного матрикса с последующим развитием вентрикуломегалии и образованием кистозных полостей. В 4% случаев появились признаки острой гидроцефалии.

ВЖК III степени были диагностированы исключительно у недоношенных детей. Достоверно чаще тяжелые ВЖК диагностируются у детей с экстремально малой массой тела и крайне незрелых по срокам гестации. Все дети этой группы родились в 24–29 недель гестации и с массой тела от 760 граммов до 1340 граммов. При этом 55,6% из них имели массу тела при рождении менее 1000 граммов. Все дети

антенатально развивались на фоне патологического течения беременности (тяжелый гестоз, плацентарная недостаточность, хроническая антенатальная гипоксия). 88,6% детей родились в состоянии тяжелой асфиксии, что потребовало проведения реанимационных мероприятий с применением ИВЛ. Всем детям при рождении в вену пуповины струйно вводились: 10%-ный раствор глюкозы, физиологический раствор, адреналин, допамин, 4%-ный раствор соды. У всех детей отмечались признаки внутриутробного инфицирования, а в 84,4% случаев подтвержден диагноз внутриутробной инфекции (уреаплазмоз, хламидиоз, цитомегаловирусная инфекция). Период адаптации протекал с очень выраженной симптоматикой, как неврологической, так и соматической. С первых суток отмечалось стремительное угнетение активности с нарушением мозговых и витальных функций (патология ритма дыхания, угнетение сознания, повторные апноэ, брадикардия). В этой группе детей судороги отмечались в 2 раза чаще, чем при II степени ВЖК, и носили характер повторяющихся приступов. У новорожденных с III степенью ВЖК в 100% случаев функционировал артериальный проток. Кроме того, имели место значительные гемодинамические нарушения с развитием системных отеков, выраженные водно-электролитные нарушения на фоне потери массы свыше 15%, пролонгированная желтуха с преимущественным повышением непрямого билирубина. У новорожденных с первых минут жизни отмечалась выраженная дыхательная недостаточность и прогрессирующее падение системного артериального давления, что потребовало в 100% случаев проведения ИВЛ. Продолжительность ИВЛ составила от 7 до 16 суток. Нейросонография всем детям была проведена к концу второй недели. На нейросонограмме обширные гиперэхогенные области перивентрикулярной локализации, снижение или отсутствие визуализации бокового желудочка на стороне кровоизлияния. При проведении повторного обследования через 2–4 недели отмечались формирующаяся дилатация желудочковой системы с деформацией боковых желудочков, признаки формирования окклюзионной гидроцефалии.

Кроме обработки данных из историй болезни новорожденных проведен анализ риска развития ВЖК. Предикторы риска были включены в три группы: первая – материнская, вторая – характер течения беременности и родов, третья – состояние новорожденного в раннем неонатальном периоде. Возраст матерей составил от 16 до 39 лет, при этом влияния возраста матери на степень ВЖК её новорожденного не было выявлено. У большинства (73,3%) женщин имелось какое-либо заболевание. При этом спектр их был весьма разнообразен: 40% составили сердечно-сосудистые заболевания (гипертоническая болезнь, вегето-сосудистая гипотония, варикозная болезнь); 24,4% – эндокринная патология (ожирение, диффузное увеличение щитовидной железы, аутоиммунный тиреоидит, гиперандрогенемия); 16,7% – болезни почек (хронический гломеруло- и пиелонефрит, альбуминурия, врожденный порок почек); 12,2% – заболевания желудочно-кишечного тракта (хронический

гастрит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, хронический холецистит). У отдельных женщин миопия, хронический гепатит, носительство HCV. В 47,8% случаев женщины имели очаги инфекции: хронический фарингит и гайморит. У каждой пятой женщины имелась хроническая урогенитальная инфекция (уреаплазмоз, микоплазмоз, кандидоз, трихомониаз, аднексит, сальпингит, кольпит). Акушерский анамнез в 57,8% случаев был отягощен предыдущими абортами и выкидышами.

Анализ течения беременности также показал наличие разнообразной патологии: в 43,3% случаев – угроза прерывания; в 34,4% – тяжелый гестоз; в 37,8% – плацентарная недостаточность; в 25,6% – анемия; в 13,4% – маловодие или многоводие.

Выявлена различная патология родов: в 40% случаев – слабость родовой деятельности со стимуляцией окситоцином; в 23,4% – стремительные и быстрые роды; в 15,6% – патологическое предлежание плаценты и её преждевременная отслойка; в 13,3% – различные варианты обвития пуповины и узлы пуповины. Роды в 33,7% случаев закончены экстренным кесаревым сечением по поводу угрожающей асфиксии плода.

Выводы

Таким образом, результаты проведенного исследования позволяют констатировать, что тяжелые внутрижелудочковые кровоизлияния возникают в первую очередь у крайне незрелых по срокам гестации недоношенных детей с экстремально малой массой тела. Формированию ВЖК у новорожденных способствуют: хроническая антенатальная гипоксия, антенатальный инфекционный фактор и асфиксия при рождении. У доношенных детей ВЖК может провоцировать имеющаяся сопутствующая патология (врожденные пороки сердца, антенатальная задержка развития плода, синдром аспирации мекония).

Среди предикторов риска ВЖК у новорожденных преимущественное значение имеют: сопутствующие заболевания матери (в первую очередь сердечно-сосудистая и эндокринная патология); патология беременности (угроза прерывания, тяжелый гестоз и плацентарная недостаточность); патология родов (слабость родовой деятельности со стимуляцией окситоцином, стремительные и быстрые роды на фоне хронической антенатальной гипоксии, патологическое предлежание плаценты с её преждевременной отслойкой и патология пуповины). В связи с выявлением значительного числа детей с ВЖК, рожденных на поздних сроках беременности, считаем, что необходимо дальнейшее изучение запоздалых родов как предиктора риска возникновения ВЖК у новорожденных. Неонатальные предикторы риска развития ВЖК у новорожденных: выраженная дыхательная недостаточность с проведением продолжительной ИВЛ, значительные колебания артериального давления и нарушения центральной гемодинамики, персистирующий артериальный проток. В связи с выявлением детей с «немым» клиническим течением

ВЖК является целесообразным проведение нейросонографии в раннем неонатальном периоде всем новорожденным независимо от срока гестации.

Список литературы

1. Черняховский О.Б., Кулакова Н.И., Кузнецова В.А., Кушнир С.М. Особенности течения неонатального периода у доношенных и недоношенных новорожденных с внутрижелудочковыми кровоизлияниями гипоксического генеза // Вопросы практической педиатрии. 2008. Т. 3. № 6. С. 78–80.
2. Ледайкина Л.В., Балыкова Л.А., Герасименко А.В., Науменко Е.И. Клинические проявления и патоморфологическая картина внутрижелудочковых кровоизлияний гипоксического генеза у новорожденных // Вопросы современной педиатрии. 2009. Т. 8. № 2. С. 124–127.
3. Забарина Н.А., Ипполитова Л.И. Факторы риска развития внутрижелудочковых кровоизлияний у доношенных и недоношенных новорожденных // Вопросы современной педиатрии. 2008. Т. 3. № 5. С. 23–24.
4. Долгих Г.Б. Состояние мозгового кровотока у детей в ранний восстановительный период перинатальных энцефалопатий (краткое сообщение) // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2008. № 1. Т. 53. С. 28–30.
5. Зиненко Д.Ю., Владимиров М.Ю. Новый подход к диагностике и лечению постгеморрагической гидроцефалии у недоношенных детей // Вопросы практической педиатрии. 2008. Т. 3. № 3. С. 5–10.

6. Кораблёв А.В., Грандильевская О.Л., Кораблёва Н.Н. Факторный анализ риска неврологической инвалидности у детей с перинатальной патологией // Вопросы практической педиатрии. 2007. Т. 2. № 5. С. 21–22.

7. Репина И.Б., Калугина М.Ю., Клочков С.А. Патология перинатального периода как проявление внутриутробного инфицирования плода // Вопросы практической педиатрии. 2007. Т. 2. № 5. С. 36–37.

Сведения об авторах

Подлевских Татьяна Сергеевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики детских болезней ГОУ ВПО Кировская ГМА Росздрава; e-mail: tatyana-pts@mail.ru.

Попова Ирина Викторовна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики детских болезней ГОУ ВПО Кировская ГМА Росздрава; e-mail: pivkirov@yandex.ru.

Токарев Алексей Николаевич – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики детских болезней ГОУ ВПО Кировская ГМА Росздрава; e-mail: tan_propeda@mail.ru.

Беляков Владимир Александрович – кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой пропедевтики детских болезней ГОУ ВПО Кировская ГМА Росздрава; e-mail: ivc@kirovgma.ru.

УДК 578.825.11+ 616-078

Е.В. Россихина, А.И. Смирнова, Е.П. Колеватых

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Ye.V. Rossikhina, A.I. Smirnova, E.P. Kolevatykh

LABORATORY DIAGNOSTICS OF CYTOMEGALOVIRUS INFECTION

*Кафедра микробиологии с вирусологией
и иммунологией*

ГОУ ВПО Кировская ГМА Росздрава

Клиническая диагностика цитомегаловирусной инфекции связана с большими трудностями из-за многообразия клинических проявлений заболевания и отсутствия диагностически значимых симптомов. Поэтому она не может проводиться без соответствующего лабораторного подтверждения.

Ключевые слова: цитомегаловирус (ЦМВ), цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ), лабораторная диагностика, цитологические, вирусологические, серологические, молекулярно-биологические методы исследования, экспресс-диагностика ЦМВ, avidность антител.

Clinical diagnostics of cytomegalovirus infection is connected with numerous difficulties due to diversity of clinical manifestations of the disease and lack of diagnostically significant symptoms. That is why the diagnostics is impossible without appropriate laboratory confirmation.

Key words: cytomegalovirus (CMV), cytomegalovirus infection, (CMVI), laboratory diagnostics, cytological, virological, serological, molecular-biological diagnostic methods, express-diagnostics of CMV, antibody avidity.

Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ), как и другие оппортунистические заболевания, возникает в основном у лиц с ослабленным иммунитетом. Кроме того, по имеющимся сведениям, сам вирус-возбудитель также способствует угнетению функций иммунной системы. Таким образом, заболевание протекает на фоне выраженной иммуносупрессии. От состояния иммунной системы организма больного зависит тяжесть течения и исход инфекции. В связи с этим в процессе диагностики большое значение придается изучению иммунологических показателей и их изменениям в динамике инфекционного процесса.

Установлено, что на начальных этапах инфицирования защита против ЦМВ осуществляется неспецифическими факторами иммунологической резистентности: системой комплемента, фагоцитами, естественными киллерными клетками (ЕКК),

выполняющими функцию иммунологического надзора и обладающими способностью без предварительной сенсibilизации лизировать патологически измененные клетки самого организма. Кроме того, ЕКК секретируют целый ряд цитокинов и в связи с этим участвуют в регуляции гуморального и клеточного иммунитета, а также в процессах гемопоэза, контролируя рост и дифференцировку кроветворных органов [2, 12, 19]. Определенную защитную функцию выполняют факторы местного иммунитета (иммуноглобулины класса А и лизоцим слизистых оболочек). Постепенно образующиеся антитела к ЦМВ и сенсibilизированные Т-лимфоциты (CD8, Т-киллеры) оказывают противовирусное действие на внеклеточно расположенных возбудителей. Они также угнетают репродукцию вирусов в пораженных клетках и препятствуют их распространению в тканях. В процессе заболевания происходит постепенное снижение фагоцитарной активности лейкоцитов. Немаловажную роль играет подавление местного иммунитета слизистой ротовой полости, что проявляется в уменьшении секреторных иммуноглобулинов А в слюне (известно, что лица с дефицитом секреторных иммуноглобулинов значительно чаще других подвергаются вирусным инфекциям). Снижение местного иммунитета при ЦМВИ можно рассматривать как один из пусковых факторов в патогенезе хронического воспаления [9, 21, 32].

ЦМВ является слабым индуктором интерферона, поэтому его синтез инфицированными клетками снижается, что является дополнительным фактором патогенеза хронической инфекции [9, 13]. Большое значение придается угнетению функциональной активности нормальных киллеров [2, 8, 9, 10]. Для вирусов имеет значение их внутриклеточная локализация, при которой они недоступны действию антител. Существуют и другие механизмы уклонения ЦМВ от факторов иммунной защиты макроорганизма, они обусловлены повреждающим действием возбудителя на иммунокомпетентные клетки. Кроме того, описано свойство вирусных белков вызывать деградацию молекул МНС-1 класса и предотвращать тем самым нейтрализацию возбудителя специфическими антителами и Т-цитотоксическими клетками [15].

Одной из главных причин развития вторичного иммунодефицита при ЦМВИ является возникновение дисфункции клеточного иммунитета. Возбудитель способен поражать различные клетки крови и персистировать в них, нарушая их нормальные функции [35]. Он вызывает также существенные нарушения регуляции иммунного ответа, в основе которых – его свойство вызывать иммуносупрессию [9, 18]. Как правило, он подавляет способность инфицированных иммунокомпетентных клеток (ИКК) синтезировать интерлейкины за счет избыточной продукции простагландинов, а также изменяет реакцию клеток-мишеней на ИЛ1 и ИЛ2. При этом отмечается повышение синтеза противовоспалительных цитокинов. Развивается вирусиндуцированная иммуно-

супрессия с резким угнетением функции ЕКК [9, 32, 35]. У больных снижается содержание лейкоцитов (развивается лейкопения), и особенно количество Т-лимфоцитов, в частности, численность Т-хелперов уменьшается в 1,5–1,7 раза по сравнению с нормальными показателями. Одновременно угнетается функциональная активность иммунокомпетентных клеток [9, 10]. Повышается численность Т-супрессоров. Последнее может быть следствием прямого избирательного действия ЦМВ на ИКК или служить фоном, на котором происходит инфицирование организма вирусом-возбудителем [21, 35]. Считают, что по выраженной способности повреждать клетки ЦМВ уступает только ВИЧ. Уменьшается содержание клеток CD3, показатель соотношения лимфоцитов CD4/CD8 падает до 1,0. При ЦМВИ изменяется содержание основных цитокинов, участвующих в регуляции разнообразных иммунологических функций [2, 32]. Изменения иммунного статуса формируют состояние иммунодефицита и тем самым отягощают течение ЦМВИ.

Таким образом, при ЦМВИ решающую роль в развитии заболевания играет угнетение иммунитета, преимущественно клеточного. У больных наблюдаются глубокие нарушения, касающиеся, в первую очередь, Т-клеток, фагоцитов, основных цитокинов, отвечающих за регуляцию межклеточных взаимоотношений и за клеточный киллинг.

С учетом вышеуказанного, при диагностике ЦМВИ наряду с выявлением возбудителя большое значение придается исследованию иммунологического статуса макроорганизма и его изменениям в динамике инфекционного процесса.

Диагностика ЦМВИ связана с большими трудностями, обусловленными многообразием клинических проявлений заболевания, среди которых отсутствуют однозначные дифференциально значимые симптомы; она осложняется также частым сочетанием основного заболевания с другими инфекциями. Помимо того, ЦМВИ часто протекает латентно или с такими неспецифическими клиническими проявлениями, как признаки интоксикации, повышение температуры. В связи с этим достоверность диагноза, основанного только на клинических признаках, не превышает 10%, и поэтому в большинстве случаев он не может быть установлен без подтверждения соответствующими лабораторными исследованиями [7, 9, 24, 26, 34].

В настоящее время лабораторная диагностика ЦМВИ включает в себя следующие методы исследования: цитологические, вирусологические, серологические, молекулярно-генетические. Они позволяют обнаружить патологические изменения в клетках, вызванные вирусом-возбудителем, идентифицировать возбудителя, выращенного в клеточной культуре, определить наличие сывороточных антител и вирусных антигенов, исследовать вирусную ДНК.

Цитологический метод позволяет обнаружить патологические изменения в клетках, пораженных ЦМВ. Материалом для исследования являются слюна, моча, материнское молоко, вагинальный и цер-

викальный секреты. Из центрифугата исследуемого материала готовят мазки, которые после фиксации окрашивают гематоксилином или по методу Романовского-Гимзе и микроскопируют с целью обнаружения атипических клеток. Цитомегалы имеют округлую форму, крупные размеры (25–40 мкм). В эксцентрично расположенных ядрах пораженных клеток имеются 1–2 оксифильных включений, окруженных бесцветным ободком и темной ядерной оболочкой, что делает их похожими на «совиный глаз». В цитоплазме также имеются единичные крупные включения. Обнаружение при микроскопии таких характерных клеток является достоверным признаком ЦМВИ. Микроскопия осадков исследуемого материала, а также использование электронной микроскопии гистологических препаратов, в частности биоптата печени, также позволяют обнаружить типичные цитомегалические клетки.

Цитологический метод отличается простотой и сравнительной доступностью, возможностью быстро получить результаты исследования. Но диагностическая ценность его ограничивается низкой чувствительностью, так как даже у больных с явными клиническими признаками ЦМВИ атипичные клетки удается обнаружить лишь в 33–50% случаев [8, 9, 11, 19, 23]. Кроме того, по мнению некоторых исследователей, наличие измененных клеток не всегда свидетельствует об острой инфекции, так как возбудитель может выделяться из организма довольно длительное время – от 3 до 5 лет. С другой стороны, отсутствие типичных включений в клетках не всегда исключает наличия вируса [9].

Вирусологический метод основан на выращивании вирусов – возбудителей в культурах клеток. Для этого в лабораторных условиях применяют культуры клеток фибробластов или диплоидные клетки, получаемые из ткани легких эмбриона человека. Материал для исследования – тот же, что используется в цитологическом методе. После 5–10 дней инкубирования в результате цитопатического действия вируса появляются пораженные клетки со специфическими включениями, напоминающими «совиный глаз». Это является одним из методов индикации возбудителя. Он основан на выявлении характерного для ЦМВ цитопатического эффекта. Идентификация возбудителя осуществляется в реакциях нейтрализации, связывания комплемента или иммунофлюоресценции.

Вирусологический метод на сегодняшний день остается «золотым стандартом» в диагностике ЦМВИ – он считается высокоспецифичным и достоверным [8, 18]. Например, подтверждением диагноза генерализованной формы ЦМВИ является выявление ЦМВ из крови [19]. Однако данный метод оказался малоприменимым в практической деятельности вследствие большой трудоемкости и длительности исследования: из-за медленного цитопатического действия возбудителя для получения окончательных результатов требуется 2–3 недели. Кроме того, данный метод не дает возможность дифференцировать первичное инфицирование от повторного [8, 16, 17]. Помимо всего прочего, его относят к довольно дорогостоящим исследованиям [8, 9, 16, 17].

В настоящее время предложены методы быстрого выявления вирусных антигенов в зараженной культуре клеток с последующей идентификацией вирусных антигенов при помощи моноклональных антител или гипериммунных сывороток. При этом фибробласты легких эмбриона человека выращивают в течение 2–3 суток до образования монослоя клеток, затем их заражают материалом, полученным от больного (кровью, мочой, грудным молоком и др.). После инкубации в течение 24–72 часов выявляют антигены ЦМВ методом непрямой РИФ с применением моноклональных антител. Данный метод позволяет выявить преранние (pp 72) и ранние (pp 65) белки ЦМВ. Для клиницистов это является показателем, свидетельствующим о присутствии вируса в исследуемом материале. Результаты исследования можно получить через 6–24 часов [15, 20, 23]. Однако для такой диагностики необходимо специальное оборудование, а также свежеприготовленная культура клеток фибробластов.

Серологические методы исследования основаны на определении специфического ответа иммунной системы макроорганизма на внедрение вируса. Методы эффективны, так как продукция антител к возбудителю происходит у всех инфицированных лиц, даже у больных с выраженной иммуносупрессией [4, 17, 23, 28]. Однако выявление суммарных антител (относящихся к разным классам иммуноглобулинов) в сыворотке крови недостаточно информативно при диагностике, так как, по мнению многих исследователей, 75–95% взрослого населения являются серопозитивными, то есть имеющими антитела к ЦМВ. Поэтому такие исследования, как реакция связывания комплемента (РСК), выявляющая суммарные сывороточные антитела, редко применяются при диагностике ЦМВИ.

Предпочтение отдается реакции иммунофлюоресценции (РИФ) и иммуноферментному анализу (ИФА). Эти методы позволяют определять антитела к ЦМВ в короткое время, они доступны и легко воспроизводимы в любой лаборатории. Кроме того, с их помощью можно определять антитела разных классов иммуноглобулинов. С.Г. Чешиком и его сотрудниками был предложен экспресс-метод, основанный на принципах постановки РИФ, который позволяет определять специфические иммуноглобулины разных классов и тем самым облегчает дифференциальную диагностику ЦМВИ. Авторами было установлено, что определение сывороточных антител класса М с применением предложенного метода является надежным критерием в ранней диагностике ЦМВИ [22].

Целесообразность проведения серологической диагностики обусловлена возможностью получить представление об особенностях клинического течения инфекции. Например, надежным показателем, подтверждающим наличие первичного заражения, является сероконверсия – обнаружение у серонегативных до этого лиц сывороточных антител к ЦМВ (последнее могут подозревать у беременных женщин с мононуклеозоподобным синдромом). Персистирующая форма заболевания характеризуется вирусом

выделением в сочетании с наличием антител к возбудителю, относящихся к иммуноглобулинам класса G [22]. По мнению многих авторов, обнаружение в сыворотке крови обследуемых специфических противовирусных антител класса G является признаком латентно текущей ЦМВИ или отражает стадию наметившейся реконвалесценции при остром течении заболевания; это может свидетельствовать также о перенесенной в прошлом инфекции или о вирусоносительстве [3, 8, 24]. Повышение в динамике заболевания титров антител класса G в 4 раза и более является индикатором реактивации инфекционного процесса. Специфические иммуноглобулины класса М являются показателем активного размножения ЦМВ, и поэтому они свидетельствуют о наличии активно текущего инфекционного процесса при свежем заражении или о реактивации хронической персистирующей ЦМВИ [4, 8, 22, 23]. Обнаружение одновременно высоких титров антител, относящихся к обоим классам иммуноглобулинов (М и G), говорит об активном течении острого инфекционного процесса [8, 9, 17].

Высокая информативность методов ИФА и РИФ отмечается при использовании их с целью количественного определения антител (путем титрования исследуемых сывороток), особенно когда оно проводится в динамике заболевания. При этом установлено, что обнаружение в этих реакциях сывороточных антител-иммуноглобулинов М часто коррелирует с выявлением антигена возбудителя в патологическом материале [5, 12]. По мнению некоторых авторов, более убедительным свидетельством острого течения ЦМВИ является обнаружение антигенов вируса-возбудителя в лейкоцитах периферической крови [8]. Последний метод считается достаточно информативным; его можно использовать и для контроля эффективности проводимой терапии. Но его недостатком является значительная длительность исследования, так как для получения результатов необходимы 2–3 недели.

Т.И. Долгих с сотрудниками для подтверждения диагноза исследовали лейкоцитарную взвесь больных с целью выявления «ранних» белков возбудителя в РИФ. Полученные ими положительные результаты регистрировались в 7 раз чаще, чем при исследовании сывороток крови больных, и они коррелировали с данными, полученными с применением ПЦР [4]. По наблюдениям Р.В. Вартамяна, диагностика ЦМВИ у детей достоверно подтверждается при выявлении вирусного антигена в культуре клеток, зараженных мочой или кровью обследуемых, с последующей идентификацией антигена в РИФ в сочетании с обнаружением сывороточных антител класса М в РИФ [3].

Применять РИФ с целью идентификации вирусов, выращенных в культуре фибробластов, зараженных получаемыми от больных слюной, мочой, грудным молоком, рекомендовано и другими исследователями [9, 23]. При использовании моноклональных антител этот метод можно применять и для выявления преранних и ранних белков (pp 65, pp72) в ядрах инфицированных клеток; их обнаружение воз-

можно уже через 48–96 часов после заражения клеточной культуры. Определение ранних белков может иметь прогностическое значение, так как обычно они начинают выявляться на 7–14 день после появления клинических признаков заболевания [7, 8, 9].

В 1991 году Н.Н. Мальцева с соавторами сообщили о целесообразности использования с целью ускорения диагностики ЦМВИ метода, позволяющего выявлять авидность сывороточных антител к возбудителю [14]. Этот метод в свое время был разработан Eisen H.N. с соавторами, которые установили, что в процессе первичной ЦМВИ отмечается закономерное повышение авидности сывороточных антител к возбудителю от минимальных значений в начале заболевания до высоких титров в период разгара инфекции [27].

Авидность – понятие, характеризующее скорость и прочность связывания антител с антигенами. В процессе иммунного ответа организма на проникновение инфекционного агента стимулированный клон лимфоцитов начинает вырабатывать специфические антитела-иммуноглобулины М, а позже – иммуноглобулины G. Эти антитела первоначально обладают низкой авидностью (то есть они достаточно слабо связывают антигены). Затем постепенно, в течение нескольких недель (или месяцев), начинается синтез высокоавидных иммуноглобулинов G, более прочно связывающихся с соответствующими антигенами.

Для определения авидности вначале путем воздействия различных диссоциирующих агентов (мочевины или хлорсодержащих соединений) осуществляется разрыв связи между вирусными антигенами, фиксированными на твердой фазе, и специфическими антителами, содержащимися в сыворотке крови. Выявление высокоавидных антител класса G позволяет исключить наличие недавнего инфицирования [14, 29, 30]. Следовательно, определение авидности антител позволяет отличить первичное инфицирование от реактивации ЦМВИ.

Определение авидности специфических антител в диагностике ЦМВИ впоследствии применялось многими исследователями, которыми установлена их высокая информативность. Выявленная закономерность формирования гуморального иммунитета позволила авторам рассматривать наличие так называемых низкоавидных антител класса G как один из показателей текущей острой инфекции, а преобладание высокоавидных антител – как свидетельство перенесенной в прошлом инфекции [4, 5, 14, 27, 30]. Таким образом, критерий авидности может использоваться как один из косвенных показателей длительности (продолжительности) иммунного ответа, то есть указывать на период и остроту заболевания. Позднее были представлены данные о высокой диагностической значимости обнаружения «ранних» иммуноглобулинов М с низкой авидностью при обследовании больных с различными вирусными инфекциями, в том числе и пациентов, у которых подозревалось наличие ЦМВИ [37]. Установлена корреляция содержания низкоавидных антител с высоким уровнем иммуноглобулинов класса G и обна-

ружением вирусного антигена [4]. Выявление авидности образующихся при ЦМВИ иммуноглобулинов позволяет дифференцировать анамнестические антитела (высокоавидные) от «ранних» (низкоавидных), являющихся маркерами остропотекающего инфекционного процесса. Так, В.П. Смолянский с сотрудниками, обследовав большую группу людей (1210 человек), обнаружили у 80% из них высокоавидные антитела класса G, свидетельствующие об их анамнестическом характере; низкоавидные иммуноглобулины были определены в 8% случаев; обнаружение высоких титров антител класса М сочеталось с обнаружением у обследуемых антигена ЦМВ.

Аналогичные результаты были получены и при обследовании детей с клинически выраженными признаками ЦМВИ: наличие у них высоких титров сывороточных антител класса G к ЦМВ сочеталось с детекцией низкоавидных антител-М и с обнаружением в исследуемом материале вирусного антигена [5, 7, 13, 21, 37].

По мнению Т.И. Долгих и О.И. Назаровой, разрабатывавших основные принципы комплексного подхода в лабораторной диагностике ЦМВИ, обнаружение иммуноглобулинов М, низкоавидных антител и антигенов возбудителя является следствием реинфекции, суперинфекции или реактивации инфекционного процесса на фоне иммуносупрессивной терапии. У больных с гемобластомами низкоавидные иммуноглобулины – G определялись в 3,7 раза чаще, чем у здоровых людей [4, 25].

Серологическим методам исследования придается очень большое значение при лабораторной диагностике ЦМВИ. Они специфичны, чувствительны, доступны и легко выполнимы в любых условиях, дают возможность получать результаты исследований в короткий период времени. Они также облегчают дифференцировку клинических форм ЦМВИ. Однако при оценке полученных данных следует учитывать, что значимость этих методов снижается при обследовании лиц с иммунодефицитными состояниями [7, 35]. В связи с этим выявление сывороточных антител малоэффективно и при обследовании новорожденных детей, так как у них в сыворотке крови имеются только иммуноглобулины G, которые обнаруживаются далеко не всегда – не более чем в 33% случаев [15, 16].

Серологические методы исследования могут применяться не только с целью диагностики ЦМВИ, но и при изучении эпидситуации в отношении инфекции, вызываемой ЦМВ.

Молекулярно-генетические методы в последние годы нашли широкое применение в лабораторной диагностике ЦМВИ. С этой целью используются такие исследования, как гибридизация *in situ* и полимеразная цепная реакция (ПЦР). Гибридизация оказалась малоспецифичной и почти не применяется для выявления ЦМВ. В практической деятельности все большее значение приобретают методы, основанные на ПЦР – они отличаются высокой специфичностью и чувствительностью (90–97%), дают возможность определить ДНК вируса-возбудителя в биологических жидкостях и тканях в течение не-

скольких часов в любой клетке, если в ней имеется хотя бы одна молекула вирусной ДНК. Наибольшую диагностическую ценность приобретает количественный вариант ПЦР.

Известно, что ЦМВ в организме человека может находиться в латентном состоянии, в стадии активной репликации без развития значительных органических повреждений или быть причиной тяжелой клинически выраженной патологии. В связи с этим проблема лабораторной диагностики ЦМВИ заключается не только в установлении факта присутствия самого вируса в организме человека, но и в определении той высокой степени вирулентности, которая обуславливает его патологическую активность и способность вызывать развитие патологических изменений в органах с соответствующими клиническими проявлениями.

Установлено, что достоверным критерием значительной активности возбудителя, доказывающим его этиологическую роль в развитии того или иного клинического синдрома, служит обнаружение ДНК ЦМВ в цельной крови, равное $3,0$ и более $\log 10^5$ лейкоцитов. Как показали исследования, высокие титры ДНК обнаруживаются у 100% лиц с клинически выраженными признаками ЦМВИ и отсутствуют у больных с другими оппортунистическими заболеваниями [11]. Следовательно, этот критерий может служить показателем острого течения ЦМВИ. Как оказалось, по нему можно судить не только о диагнозе, но и о прогнозе течения заболевания [7, 8]. Он также дает возможность оценивать эффективность проводимого лечения [23, 33].

Многочисленными исследованиями установлено, что при ЦМВИ отмечается выраженное угнетение иммунитета, в основном клеточного, поэтому в процессе диагностики целесообразно определять состояние иммунного статуса больных с использованием общепринятых методов исследования.

Учитывая сложности диагностики ЦМВИ, многие специалисты считают, что при ее осуществлении необходимо применять комплексный подход, который предусматривает использование всего спектра доступных на сегодняшний день методов исследования. Только такой подход позволит клиницисту правильно поставить диагноз и назначить рациональную терапию [4, 7, 9, 13, 15, 20, 24].

Таким образом, приведенные данные свидетельствуют о том, что диагностика ЦМВИ затруднена, так как заболевание характеризуется разнообразными клиническими проявлениями, среди которых отсутствуют диагностически значимые признаки; эта инфекция часто сочетается с другими патологическими процессами. В связи с этим большинство специалистов считают необходимым использование в процессе диагностики всего комплекса доступных лабораторных методов исследования. Большое диагностическое значение приобретают молекулярно-генетические методы исследования. Несмотря на то, что в последние годы в практику здравоохранения были внедрены новые эффективные лабораторные методы, которые значительно улучшили качество диагностических мероприятий, проблема диагнос-

тики ЦМВИ еще далека от своего окончательного решения. Так, на сегодняшний день мнения специалистов относительно диагностической ценности разных лабораторных тестов противоречивы, не решен вопрос стандартизации методов диагностики. Мало изучено значение специфических маркеров для прогнозирования этой инфекции у лиц с иммунодефицитами. Не отработаны мероприятия по активному выявлению вирусоносителей среди доноров крови, органов и тканей, а также среди населения.

Список литературы

1. Алямовская Г.А., Кешишян Е.С., Адуева С.М. Выявление прямых маркеров цитомегаловирусов и противовирусных антител у детей раннего возраста // Вопросы вирусологии. 2005. № 1. С. 14–19.
2. Асранкулова Д.Б., Ризопулу А.П., Курбанов Д.Д. Иммунный статус и противовоспалительные цитокины у беременных с острой цитомегаловирусной инфекцией // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 2004. № 4. С. 84–86.
3. Вартанян Р.Д. Цитомегаловирусная инфекция у детей: клинические проявления, терапия // Врач. 2002. № 3. С. 26–27.
4. Долгих Т.И. Лабораторная диагностика цитомегаловирусной инфекции у больных анемией и гемобластомами в Омской области // Клиническая лабораторная диагностика. 2002. № 12. С. 41–43.
5. Долгих Т.И., Черешнев В.А., Назарова О.Г. Распространенность и диагностика оппортунистических инфекций, вызванных цитомегаловирусом и парвовирусом В19 у больных с вторичными иммунодефицитами // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2004. № 4. С. 24–27.
6. Дроздов В.Н. Эволюция инфекционных болезней к исходу XX века // Инфекционные болезни человека: сб. науч. тр. Омск, 2001. С. 3–9.
7. Каражас Н.В., Рыбалкина Т.Н., Евсеева Л.Ф. Лабораторная диагностика цитомегаловирусной инфекции // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 2000. № 8. С. 15–16.
8. Каражас Н.В. Цитомегаловирусная инфекция – современная диагностика // Клиническая лабораторная диагностика. 2002. № 12. С. 16–17.
9. Кистенева Л.Б., Мартынова К.А., Хижнякова Т.М. Цитомегаловирусная инфекция у беременных. Диагностика, трактовка результатов обследования // Вопросы вирусологии. 2003. № 6. С. 4–6.
10. Корсакова И.И., Пашанина Т.П., Елизарова В.В. Основные параметры иммунного статуса у лиц с цитомегаловирусной инфекцией // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2004. № 3. С. 32–34.
11. Коченгина С.А., Теплова С.Н., Русакова Н.Н. Лабораторная диагностика цитомегаловирусной инфекции у детей первых месяцев жизни // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 2000. № 2. С. 116–118.
12. Краснов В.В., Малышева Е.Б. Цитомегаловирусная инфекция. Нижний Новгород: Изд-во НГМА, 2004. 330 с.
13. Кузьмин В.Н. Диагностика, лечение и профилактика цитомегаловирусной инфекции у беременных // Лечащий врач. 2002. № 11. С. 22–25.
14. Мальцева Н.Н., Згурский А.А., Эбрамидзе Л.Н. Способ приготовления иммуносорбента для диагностики цитомегаловирусной инфекции / Патент на изобретение № 2028156. 15.02.1991.
15. Меджидова А.А. Сравнение эффективности лабораторных методов выявления цитомегаловируса в аутопсийном материале // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 2002. № 2. С. 63–68.

16. Меджидова А.А., Адуева С.М., Фёдорова Н.Е. Выявление маркеров вируса простого герпеса и цитомегалии у новорожденных и детей раннего возраста // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 2005. № 5. С. 74–76.

17. Никонов А.П., Асранкулова О.Р. Цитомегалия и беременность // Гинекология. 2007. № 1. С. 46–49.

18. Ожегов А.И., Мальцев С.В., Мякишева Л.С. Клинико-иммунологическая характеристика активной цитомегаловирусной инфекции и сочетания с другими инфекциями у детей первого года жизни // Педиатрия. 2001. № 2. С. 26–31.

19. Орджоникидзе Н.В., Тютина В.Н. Цитомегаловирусная инфекция и беременность // Акушерство и гинекология. 2002. № 3. С. 59–63.

20. Таболин В.А. Диагностика, клиника и лечение цитомегаловирусной инфекции у детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 1994. № 3. С. 16–19.

21. Фазлеева А.К., Даминаева С.И., Трофимов И.Ш. Современные аспекты диагностики и терапии врожденной цитомегаловирусной инфекции // Казанский медицинский журнал. Приложение. 2005. С. 8.

22. Чешик С.Г. Диагностика и лечение цитомегаловирусной инфекции у беременных женщин // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2005. № 5. С. 27–33.

23. Шахильдян В.И. Лабораторная диагностика цитомегаловирусной инфекции у ВИЧ-инфицированных пациентов // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2001. № 4. С. 36–40.

24. Шахильдян В.И., Шипулина О.Н., Косилин В.В. Значение лабораторных маркеров активной репликации цитомегаловируса у ВИЧ-инфицированных беременных женщин при оценке риска врожденной внутриутробной цитомегаловирусной инфекции // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2004. № 4. С. 30–34.

25. Эбрамидзе Л.Н., Ведунова С.Л., Мальцева Н.Н. Иммуноферментная тест-система для выявления низкоавидных иммуноглобулинов G-антител к цитомегаловирусу человека («Цитомегаловирус-диагностикум») – перспективный подход к диагностике первичной герпетической инфекции // Вопросы вирусологии. 2004. № 2. С. 46–49.

26. Bissinger A.L., Singer C., Kaiserling E. Human cytomegalovirus as a direct pathogen correlation of multiorgan involvement and cell distribution with clinical findings in a case of congenital inclusion diseases // J. Med. Viral. 2002. № 67(2). P. 200–206.

27. Eisen H.N., Siskin G.M. Variation in affinities of antibodies during the immune response // Biochemistry. 1964. Vol. 3. P. 966–1008.

28. Gerber S., Vial J., Hohfela H. Prenatal diagnosis of congenital cytomegalovirus-infection by detection of immunoglobulin M antibodies to the 70kd heat shock protein in fetal serum // Am. J. Obstet. Gynecol. 2002. Vol. 187. № 4. P. 955–959.

29. Jiang H., Wen L., Ling X. Diagnostic value of human cytomegalovirus late m RMA detection inactive intrauterine infection // Clin. Med. J. 2002. Vol. 115. № 1. P. 1507–1509.

30. Lassaroto T., Gall C. Evaluation of the Abbott AxSYM cytomegalovirus IgG assay in conjunction with other CMV JgM tests and CMV JgG- avidity assay // Clin. Diagn. Lab. Immunol. 2001. Vol. 1. P. 196–199.

31. Lombardi G., Stronati V. Congenital cytomegalovirus infection // Minerva Pediat. 2005. № 57. P. 213–227.

32. Pustowoit B., Herman F., Макарова Н.Е. Динамика иммунного ответа при первичной цитомегаловирусной инфекции и при реактивации у больных после аллотрансплантации органов // Вопросы вирусологии. 2001. № 2. С. 24–29.

33. Quamruddin A.O., Oppenheim B.A. Screening for cytomegalovirus in infection in allogenic bone marrow

transplantation using a quantitative whole blood polymerase chain reaction method: analysis of potential factors for CMV infection // Bone Marrow Transplant. 2001. № 27. P. 301–306.

34. Revello M.G., Gerna G. Diagnosis and management of the human CMV in the mother, fetus and newborn infant // Clin. Microbiol. Rev. 2002. Vol. 15. № 4. P. 680–705.

35. Tortorella D., Gewurz B.E., Furman M.H. Viral subversion of the immun-system // Ann. Rev. Immunol. 2000. Vol. 18. № 1. P. 861–926.

Сведения об авторах

Смирнова Альбина Ивановна – доктор медицинских наук, профессор кафедры микробиологии с вирусологией и иммунологией Кировской ГМА.

Россихина Екатерина Владимировна – очный аспирант кафедры микробиологии с вирусологией и иммунологией Кировской ГМА, e-mail: rossikhina-ekaterina@mail.ru.

Колеватых Екатерина Петровна, кандидат медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой микробиологии с вирусологией и иммунологией Кировской ГМА, e-mail: hibica@rambler.ru.

УДК 616-002.77-07: 612.172.2: 612.821

О.Г. Филимонова, О.В. Симонова, П.Г. Чупраков

ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ И ОСОБЕННОСТИ ВЕГЕТАТИВНОЙ РЕГУЛЯЦИИ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

O.G. Filimonova, O.V. Simonova, P.G. Chuprakov
**PSYCHOEMOTIONAL DISORDERS
AND PECULIARITIES OF VEGETATIVE
REGULATION IN PATIENTS WITH
RHEUMATIC DISEASES**

ГОУ ВПО Кировская ГМА Росздрава

Тревожно-депрессивные расстройства различной степени выраженности и патологические изменения личности встречаются у больных ревматического профиля с высокой частотой. Снижение вариабельности сердечного ритма с ростом симпатической активности характерно для пациентов с персистирующим системным воспалением.

Ключевые слова: ревматические заболевания, психоэмоциональные нарушения, вариабельность сердечного ритма.

Depressive disorders with various degree of expressiveness and pathological changes of the personality occur in patients with rheumatic diseases with high frequency. Decrease in heart rate variability with the growth of sympathetic activity is characteristic for patients with the persistent systemic inflammation.

Key words: rheumatic diseases, psychoemotional disorder, heart rate variability.

Распространенность психоэмоциональных нарушений в общей медицинской практике

Эпидемиологические исследования последних десятилетий свидетельствуют о высокой распространенности непсихотических психических расстройств в общей медицинской практике, намного превышающей частоту этих расстройств в популяции. Согласно данным масштабного эпидемиологического международного исследования, проведенного ВОЗ, различные расстройства психической сферы присутствуют у каждого 4-го (24%) пациента общей медицинской сети здравоохранения, расстройства депрессивного спектра – у каждого пятого (21%) больного [57]. Из расстройств депрессивного спектра чаще всего отмечаются собственно депрессивные (10,4%) и тревожные (10,5%) расстройства. По данным многолетнего многоцентрового популяционного исследования в территориальных поликлиниках нескольких городов России, около 30% обращающихся за помощью к участковым врачам имеют нарушения, соответствующие критериям депрессивного эпизода по МКБ-10, а при учете тревожных расстройств и субсиндромальных депрессивных нарушений эта пропорция достигает 50%. При этом 75% больных с депрессией никогда не обращаются к психиатрам и наблюдаются у врачей общей практики [25].

Исследования свидетельствуют о том, что у больных с тревожной и тревожно-депрессивной симптоматикой значительно снижена приверженность к лечению и соблюдению врачебных рекомендаций [21]. Крайне важным в клиническом плане является тот факт, что психическое расстройство значительно отягощает клиническое течение болезни. Больные при наличии тревоги и/или депрессии предъявляют большее число соматических жалоб, имеют худший функциональный статус и худшее качество жизни (КЖ), они меньше удовлетворены результатами своего лечения [9,10].

Инструменты для оценки психического статуса

Выявление психоэмоциональных расстройств в значительной степени облегчается при использовании психометрических шкал и опросников, в том числе субъективных (на вопросы отвечает сам больной). Их применение позволяет минимизировать затраты времени врача на обследование, при этом интерпретация результатов обследования не требует специальных знаний. Среди наиболее информативных психометрических тестов – Госпитальная шкала тревоги и депрессии HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale), Опросник депрессии Бека BDI (Beck Depression Inventory), Опросник тревоги Спилбергера-Ханина. Использование перечисленных методик позволяет не только обнаружить депрессию, тревогу, но и дать количественную оценку изучаемых показателей. Многократное применение тестов дает возможность изучить динамику состояния больных как во времени, так и на фоне лечения.

Валидность, чувствительность и специфичность перечисленных шкал (HADS, BDI) продемонстрированы в исследовании, проведенном Ан-

дрющенко А.В. и др. (2003). Были уточнены точки деления, обеспечивающие точное разграничение пациентов с депрессией от остальных больных, а также с депрессией различной степени тяжести. Результаты тестирования с высокой степенью вероятности указывают на наличие у пациента того или иного психопатологического состояния, однако требуют уточнения в ходе клинического обследования [23].

Исследование психоэмоциональных нарушений в ревматологии

В последнее время в нашей стране возрос интерес к исследованию депрессивных и тревожных расстройств в области ревматологии [4, 7, 9, 29]. Перспективность таких исследований при ревматических заболеваниях основывается на схожести патофизиологических механизмов боли и депрессивных расстройств [49], а также новых данных о нарушении иммунной системы провоспалительного характера (Т-лимфоцитов, цитокинов, интерлейкина-1, фактора некроза опухоли- α), выявленных при психоэмоциональных нарушениях и хорошо известных при болезнях ревматического профиля [5, 37]. Присоединяющаяся к основному симптому ревматических заболеваний – боли депрессия усиливает, утяжеляет, снижает переносимость ее и способствует хронизации. Появлению психоэмоциональных нарушений при болевых синдромах может способствовать терапия некоторыми лекарственными средствами. Так, к формированию депрессии может приводить длительный прием препаратов с анальгетическим эффектом, в частности нестероидных противовоспалительных средств и глюкокортикоидов [5, 29].

Наиболее часто приводят к возникновению тревожно-депрессивных расстройств фибромиалгия, синдром боли в нижней части спины, системная красная волчанка (СКВ), ревматоидный артрит (РА), остеоартроз, склеродермия, ревматические пороки сердца с хронической сердечной недостаточностью [46].

Психические нарушения при РА

Влияние РА на психоэмоциональный статус является общепризнанным. Тревога и депрессия, преобладающие у женщин, страдающих этим заболеванием, встречаются с высокой частотой [46, 48]. Риск депрессии у пациентов с данной патологией возрастает в 2 раза в течение первых 4 лет после установки диагноза [51]. В некоторых исследованиях показано, что наличие депрессии снижает КЖ [47] и приводит к двукратному увеличению вероятности преждевременной смерти у больных РА [32]. По мнению ряда авторов, в развитии депрессивных состояний при РА играют роль такие факторы, как боль, нарушение функции суставов, ухудшение материального положения, утрата социальных контактов, сексуальные проблемы [29]. Большой вклад в формирование тревожно-депрессивных нарушений при РА вносит функциональная недостаточность суставов, особенно потеря двигательной активности, являющаяся следствием этого [60].

Цивилько М.А. и соавт. (1999) установили достоверную корреляцию между положительной динамикой состояния опорно-двигательного аппарата и исчезновением психических нарушений. Однако после традиционного лечения часто сохраняется высокий уровень тревожности и снижение показателей эмоционального функционирования [9], что делает необходимым обязательное включение в комплексную терапию больных РА психотерапевтических и психофармакологических мероприятий и средств [27, 30]. Важную роль при этом играют особенности личности врача и пациента, их установки на определенный вид лечения, а также совпадение этих установок [13].

Тревожно-депрессивные расстройства при ОА

При остеоартрозе частота депрессивных расстройств увеличивается с возрастом пациента и увеличением стадии заболевания. У больных пожилого возраста с тяжелым поражением суставов (например, инвалидизирующий коксартроз) частота депрессий может достигать 50% [29]. Наличие психических нарушений у пациентов с остеоартрозом коленных суставов значительно снижает КЖ больных [47]. Больным с данной нозологией свойственны повышенная личностная и реактивная тревожность [4, 6], тенденции к дисфорическим изменениям настроения и формированию экстернального контроля личности, а также выраженная агрессивность [7]. По данным Боровкова Н.Н. и др. [4], больные гонартрозом и ожирением менее склонны к появлению тревоги и депрессии, чем пациенты без ожирения, что можно связать с их характером, гармоничным типом отношения к болезни, адекватной оценкой ее тяжести и прогноза. Включение в комплексную терапию пациентов с остеоартрозом методов психокоррекции уменьшает выраженность психической дезадаптации и эмоционального дискомфорта [4, 6].

Психоземональные изменения при фибромиалгии

Частота депрессивных расстройств при фибромиалгии приближается к 75–80%, что объясняет отсутствие единого мнения на депрессию как на причину или следствие синдрома фибромиалгии [29]. В то же время есть очевидные причины рассматривать этот синдром в рамках психосоматической патологии: высокая частота встречаемости сопутствующих невротических расстройств, резкое несоответствие между дезадаптацией пациентов и степенью поражения мышечной системы при отсутствии органических причин для болевого феномена [31, 59]. Самостоятельно оцениваемое пациентами с фибромиалгией здоровье является близким к тому, которое описывается больными, страдающими другими хроническими заболеваниями опорно-двигательного аппарата, со снижением КЖ пациентов [47, 50]. Исследование особенностей внутренней картины болезни у больных с фибромиалгией выявило доминирование дезадаптивных смешанных личностных типов реагирования с противоречивыми составляющими

интрапсихической и интерпсихической направленности. У таких больных отмечается существенное напряжение механизмов психологической защиты, а также высокий уровень невротических расстройств, коррелирующий с интенсивностью боли и количеством болевых точек [7, 26]. В лечении фибромиалгии эффективными оказываются антидепрессанты, обладающие и анальгетическим эффектом.

Психические нарушения при СКВ

Среди пациентов с СКВ психические нарушения встречаются с высокой частотой (66%), в спектре которых основное место занимают тревожно-депрессивные расстройства (83%) [15]. При различных вариантах течения СКВ указывается на важную роль внешних психосоциальных факторов в возникновении депрессивных расстройств, что может объяснять, почему не всегда отмечается четкая корреляция депрессии, клинических проявлений заболевания и эффективности лечения («независимость депрессии») [15, 39]. Пролонгированный прием глюкокортикоидов в больших дозах является дополнительным фактором, вызывающим психоземональные нарушения [29]. В некоторых исследованиях показана четкая корреляция психических расстройств с длительностью заболевания [7]. Пизова Н.В. и соавт. (2003) определили личностные особенности пациентов с СКВ: интравертированность, инертность в принятии решений, стремление быть опекаемыми.

Изменения психики при системной склеродермии и др. патологии костно-мышечной системы

Для системной склеродермии характерны повышенная тревожность, распространенность дезадаптивных типов отношения к болезни и значительное напряжение психологических защит [12, 19]. Уровень невротических нарушений у таких пациентов прямо коррелирует с активностью, длительностью заболевания и возрастом больных. Использование в составе терапии методов функционального биоуправления с использованием биологической обратной связи оказывает позитивное влияние на тревожно-депрессивные нарушения у больных с системной склеродермией, относительно стабильные при традиционном лечении [12].

Имеются единичные сообщения о высокой частоте тревожно-депрессивных расстройств у пациентов с синдромом боли в нижней части спины [22, 49]. По данным Sullivan M. и др., частота большой депрессии у таких больных в 3–4 раза выше, чем в общей популяции. Пациенты с синдромом боли в нижней части спины используют пассивные стратегии преодоления боли, у них наблюдается низкая самооценка и значительное снижение КЖ [49].

У больных анкилозирующим спондилоартритом (АС) уровень тревоги прямо взаимосвязан со степенью активности, уровнем депрессии – со стадией и длительностью заболевания [2, 7]. Грехов Р.А. и др. [7] в исследовании, проведенном у 62-х больных

АС, выявили достоверное увеличение экстернального контроля при усилении депрессивного фона по шкалам интернальности, достижений и производственных отношений. Рост тревоги способствовал формированию экстернального типа личностного реагирования. Это диктует необходимость применения психотропных средств для оптимизации лечения и реабилитации больных [7, 22].

Все вышеперечисленное делает интересным исследование психоэмоционального статуса и динамики тревожно-депрессивных расстройств на фоне различных видов терапии у больных с ревматическими заболеваниями.

Дисбаланс вегетативной нервной системы (ВНС) при тревожно-депрессивных расстройствах

Оценивать и прогнозировать психоэмоциональные реакции можно по состоянию вегетативного фона. В настоящее время разработан метод исследования вариабельности сердечного ритма (ВСР), который позволяет оценить состояние ВНС [1]. При различных заболеваниях наблюдается дисбаланс отделов ВНС, а также другие изменения как функционального, так и морфологического характера, что приводит к плохому самочувствию больных, а в итоге к снижению КЖ и развитию психических нарушений. Как известно, депрессия обычно сочетается с повышенной тревожностью, которая изменяет тонус симпатической нервной системы, повышает прессорные реакции, выброс катехоламинов. Однако Yeragani V.K. и др. (1991) показали, что у больных с генерализованными тревожными расстройствами наблюдается снижение как парасимпатических, так и симпатических влияний. В многочисленных исследованиях показано, что при депрессии наблюдается дисбаланс ВНС с угнетением парасимпатического тонуса и низкая ВСР [4, 40].

ВСР – метод оценки вегетативной регуляции сердечного ритма

Метод анализа ВСР зародился и начал активно развиваться в СССР в начале 1960-х гг. первоначально в рамках космической медицины [1]. За последние 15–20 лет в Западной Европе и США наблюдается резкий рост числа исследований по ВСР, ежегодно публикуется до нескольких сотен работ. Популярность метода оценки ВСР обусловлена его высокой достоверностью и информативностью при относительной простоте проведения исследования. В настоящее время определение ВСР признано наиболее информативным неинвазивным методом количественной оценки вегетативной регуляции сердечного ритма.

Изменение ритма сердца – универсальная оперативная реакция организма в ответ на изменение его внешней и внутренней среды. Частота сердечных сокращений отражает конечный результат многочисленных регуляторных влияний на аппарат кровообращения, характеризуя сложившийся гомеостатический механизм при данном состоянии здоровья или болезни [37]. Ведущее место в регуляции сердечного

ритма принадлежит ВНС. Судить о ходе приспособительных реакций, процессах адаптации системы кровообращения, функциональных возможностях организма при психической и физической деятельности, роли нервных механизмов в регуляции системы кровообращения при различных состояниях позволяют математико-статистические показатели сердечного ритма, что и определяет их клиническую значимость [1, 37].

ВСР – это изменчивость RR-интервалов последовательных циклов сердечных сокращений. В состоянии покоя вариации интервала RR (собственно ВСР) представляют собой точную подстройку механизмов контроля сердцебиений и отражают сложную картину разнообразных управляющих влияний на систему кровообращения с интерференцией периодических компонентов разной частоты и амплитуды [1]. Сущность постоянного взаимодействия симпатических и парасимпатических влияний на сердечную деятельность заключается в различной степени активности одного из отделов вегетативной системы при изменении активности другого. Активность симпатического отдела ВНС можно оценить по степени торможения активности парасимпатического отдела. Снижение показателей ВСР свидетельствует об уменьшении вагусного влияния на сердце и росте симпатической модуляции сердечной деятельности [37].

Методы анализа ВСР

Выделяют две основные группы методов анализа ВСР: временные (статистические и геометрические методы) и частотные (спектральный анализ) [37]. Наиболее часто рассматриваются следующие временные статистические показатели ВСР.

SDNN (СКО – стандартное отклонение NN-интервалов) – суммарный показатель вариабельности величин интервалов RR за весь рассматриваемый период. Его уменьшение свидетельствует о снижении парасимпатической активности и /или усилении симпатической регуляции.

SDANN – стандартное отклонение средних значений SDNN из 5-минутных сегментов, используется для записей средней длительности и многочасовых записей.

RMSSD – квадратный корень из суммы квадратов разности величин последовательных пар интервалов NN, он отражает активность парасимпатического звена вегетативной регуляции. Чем выше этот показатель, тем активнее звено парасимпатической регуляции.

NN50 – количество пар последовательных интервалов NN, различающихся более чем на 50 мс, полученное за весь период записи.

PNN50 (%) – процент NN50 от общего количества последовательных пар интервалов, полученных за весь период записи.

Сущность геометрических методов заключается в преобразовании последовательности NN-интервалов в геометрическую структуру, такую, как распределение плотности длительности NN-интер-

валов, распределение плотности разницы между смежными NN-интервалами. При этом строится вариационная кривая (гистограмма) и определяются ее основные характеристики: мода, амплитуда моды, вариационный размах.

Методы спектрального анализа позволяют получить информацию о распределении спектральной мощности (изменчивости ритма) в зависимости от частоты колебаний. При коротких записях (5 минут) выделяют три главных спектральных компонента: высокочастотный (HF), низкочастотный (LF) и очень низкочастотный (VLF). При анализе длительных записей выделяют также еще ультра низкочастотный компонент (ULF) с частотами ниже 0,003 Гц. Вагусная активность является основной составляющей HF-компонента. Снижение этой доли до 8–10% указывает на смещение вегетативного баланса в сторону преобладания симпатического отдела. Если же эта величина падает ниже 2–3%, то можно говорить о резком преобладании симпатической активности [1].

Показатель LF многие западные исследователи считают маркером симпатической модуляции сердечного ритма [37], однако российские ученые доказали, что LF-компонент характеризует состояние системы регуляции сосудистого тонуса, в частности активность вазомоторного центра [1].

Мощность компонента VLF, по мнению зарубежных авторов, характеризует активность симпатического отдела ВНС. По мнению основоположника анализа ВСР Р.М. Баевского, речь идет о более сложных влияниях со стороны надсегментарного уровня регуляции, поскольку амплитуда VLF тесно связана с психоэмоциональным напряжением. Показано, что значения VLF отражают церебральные эрготропные влияния на нижележащие уровни и позволяют судить о функциональном состоянии мозга при психогенной и органической патологии. Таким образом, параметры VLF характеризуют влияние высших вегетативных центров на сердечно-сосудистый подкорковый центр и могут использоваться как надежный маркер степени связи автономных уровней регуляции кровообращения с надсегментарными.

Определяют также общую мощность спектра (TP), отражающую суммарную активность вегетативных воздействий на сердечный ритм, и показатель LF/HF – отношение мощностей низких частот к мощности высоких, так называемый индекс вагосимпатического взаимодействия [1], значение которого свидетельствует о балансе симпатических и парасимпатических влияний [37].

С целью стандартизации исследований ВСР рекомендуется использовать два типа записей ЭКГ: короткие (5 минут), производимые в стандартных стабильных условиях и анализируемые преимущественно спектральными методами, и длинные (24 часа), анализируемые преимущественно временными методами [1, 37]. В отношении длинных записей существует так называемая «проблема стационарности»: при анализе многочасовых записей истинная ВСР затухает длительными и неконтролируемыми тоническими изменениями сердечно-

го ритма, связанными с эмоциональной, физической и пищеварительной нагрузкой, глубиной и длительностью сна, терморегуляцией и другими факторами, сильно отличающимися у разных людей [56].

Традиционно западные исследователи ВСР использовали суточные Холтеровские записи ЭКГ, а в отечественной науке преобладали данные ВСР, полученные на коротких записях. Значительное число публикаций в российских журналах, материалы многочисленных конференций и симпозиумов показывают, что разработки российских ученых в области анализа ВСР не только не отстают от западных исследователей, но и во многом находятся на передовых рубежах [1]. Необходимо отметить, что в последнее время и зарубежные исследователи все активнее начинают использовать короткие записи для анализа ВСР [54].

Прогностическая роль ВСР и воспаление

В многочисленных исследованиях показана прогностическая роль ВСР при сердечно-сосудистых заболеваниях: у больных острым инфарктом миокарда [3, 56], при застойной сердечной недостаточности [43, 53] и артериальной гипертензии [45]. Показатели вариабельности снижены при дилатационной [36] и гипертрофической кардиомиопатии [35]. ВСР изменяется при вегетативной полинейропатии, которая чаще всего наблюдается при сахарном диабете [52], при бронхиальной астме [11]. Таким образом, низкая ВСР является маркером вегетативного дисбаланса, который ассоциируется с повышением риска сердечно-сосудистой смертности [34].

В настоящее время аутоиммунные заболевания с системным воспалением рассматривают как наиболее частую причину хронической патологии у человека. Учитывая интегративные взаимодействия нервной и иммунной систем при иммунопатологических заболеваниях, нельзя исключать и вовлечения ВНС при аутоиммунных заболеваниях. Не вызывает сомнения негативное влияние системного воспаления на вегетативную регуляцию деятельности сердца, заключающееся в снижении ВСР [42, 54]. Это имеет особенно большое значение для пациентов с системными воспалительными заболеваниями, поскольку сниженная ВРС независимо ассоциируется с увеличением риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений даже при отсутствии у пациентов сердечно-сосудистой патологии [58]. Однако влияние дисфункции иммунной системы при ревматологических заболеваниях на состояние ВНС, характеризующей адаптационные возможности организма, изучено недостаточно.

Особенности вегетативной регуляции при РА

В иностранной литературе имеются единичные сообщения об изменении показателей ВСР у больных с системными заболеваниями соединительной ткани. Повышение влияния симпатического отдела вегетативной нервной системы на сердечную деятельность показано у больных РА [41]. W. Louthrenoo и соавт. (1999) изучили вариабельность во время глубокого

дыхания у 34-х больных ревматоидным артритом и 37-ми больных системной красной волчанкой. У 47% пациентов с артритом и 19% с волчанкой выявлена дисфункция ВНС без корреляции между степенью снижения показателей variability и длительностью, активностью системного заболевания, сопутствующей артериальной гипертензией, титром анти-ДНК-антител и ревматоидного фактора [44]. Эти данные подтверждает исследование Дыбала С.В., который не выявил существенного влияния активности воспалительного процесса на показатели ВСР, но они были более низкими у больных РА в сочетании с артериальной гипертензией [8].

В других отечественных исследованиях установлена четкая связь снижения показателей ВСР с активностью заболевания у больных РА [36]. Отмечена обратная корреляция между основными показателями активности РА (СОЭ, длительностью утренней скованности, суставным индексом Ричи, индексом DAS4 и др.) и параметрами ВСР [18]. Предполагается, что у больных с высокой активностью заболевания снижение ВСР отражает выраженность воспалительного процесса. У больных с низкой активностью РА снижение ВСР в отсутствие обострения других заболеваний может свидетельствовать о наличии ишемической болезни сердца. Низкая ВСР у больных РА I–II степени активности может указывать на высокий риск внезапной сердечной смерти и острого инфаркта миокарда в течение ближайших 2–4 лет [20].

В работе Новиковой Д.С. и соавт. (2009) было показано, что временные показатели ВСР у пациентов с РА коррелировали с традиционными факторами риска: возрастом, уровнем систолического и диастолического АД, курением, толщиной комплекса интима-медиа. У больных как с дефицитом, так и с повышенной массой тела ВРС была снижена по сравнению с пациентами с нормальной массой тела [18]. В исследовании Малышевой О.А. и соавт. у больных РА в состоянии покоя наблюдались нарушения центральных механизмов регуляции сердечного ритма с дисбалансом ВНС: происходило увеличение тонуса симпатической нервной системы, индекса напряжения, у 100% больных была выявлена синусовая аритмия. Происходило также формирование у большинства больных состояния функционального напряжения адаптационных систем в ответ на проведение нагрузочных проб [16].

Установлено, что обусловленное активностью РА снижение параметров ВСР удастся коррегировать назначением кортикостероидов и, в меньшей степени, нестероидными противовоспалительными средствами (ксефокам) [28]. Данные Holman A.J. показывают, что у больных воспалительными артритами на основании ВРС можно предсказать эффективность терапии ингибиторами фактора некроза опухоли α [38].

Изменение ВСР при других ревматических заболеваниях

В единичных работах, посвященных исследованию вегетативной регуляции у больных АС, конста-

тировано достоверное снижение показателей ВРС по сравнению со здоровыми [24, 33]. Поддубный Д.А. и др. [24] у 51-го пациента с АС выявили достоверную обратную связь между величиной основных параметров ВСР и уровнями острофазовых показателей (СОЭ, С – реактивного белка, фибриногена), что свидетельствует о наличии значимого влияния персистирующего системного воспаления на автономную регуляцию деятельности сердца, заключающегося в снижении парасимпатической и усилении симпатической активности. По данным Лазаревой Н.В. и др., нарушение ВРС имеет 58,3% пациентов с системной склеродермией, у большинства из них преобладает гуморально-метаболический уровень регуляции. С учетом результатов ортостатической пробы адаптационные резервы и уровень функционирования физиологической системы организма оказались снижены [14]. Снижение параметров ВСР отмечено также у больных с СКВ [55].

В единственном найденном нами исследовании, посвященном анализу ВСР, у больных псориатическим артритом (Новикова Д.С. и соавт., 2008) отмечено снижение временных параметров по сравнению с контрольной группой. У мужчин была выявлена обратная корреляция показателей ВРС с длительностью, активностью заболевания, СРБ, толщиной комплекса интима-медиа. У женщин наблюдалась обратная связь ВСР с длительностью ПА, возрастом, уровнем липидов крови и маркеров воспаления [17]. Однако для оценки ВСР использовали суточные записи ЭКГ и изучались только временные параметры, не позволяющие четко определить вклад в регуляцию сердечного ритма того или иного звена вегетативной нервной системы. Исследование ВСР у таких больных требует дальнейшего изучения.

Заключение

Таким образом, проблема оценки психоэмоционального статуса и вегетативной регуляции у больных ревматологическими заболеваниями представляет большой интерес и требует активного изучения. Простые и безопасные методы оценки могут широко использоваться в клинической практике и позволяют оптимизировать лечебно-диагностический процесс у больных ревматологического профиля.

Список литературы

1. Баевский Р.М., Иванов Г.Г., Чирейкин Р.В. и др. Анализ variability сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем (методические рекомендации) // Уральский кардиологический журнал. 2002. № 1. С. 17–31.
2. Бай С.В. Психосоматические соотношения и внутренняя картина болезни у больных идиопатическим анкилозирующим спондилоартритом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Волгоград, 2009. 25 с.
3. Болдуева С.А., Трофимова О.В., Гимнина А.А. Взаимосвязь нарушений психики с состоянием вегетативной регуляции сердечного ритма и внезапной смертью больных, перенесших инфаркт миокарда // Российский кардиологический журнал. 2008. № 1. С. 26–31.
4. Боровков Н.Н., Халикова Д.М. Тревожно-депресс-

сивные расстройства и качество жизни больных гонартрозом и ожирением // Сибирское медицинское обозрение. 2009. № 3. С. 38–42.

5. Вознесенская Т.Г. Хроническая боль и депрессия // Журнал неврологии и психиатрии. 2008. № 11. С. 98–101.

6. Грехов Р.А., Александров А.В., Алехина И.Ю. Влияние структурно-резонансной электромагнитной терапии на нормализацию психоэмоционального статуса больных остеоартрозом // Научно-практическая ревматология. 2008. № 5. С. 76–80.

7. Грехов Р.А., Сулейманова Г.П., Харченко С.А. и др. Психосоматические основы тревожно-депрессивных нарушений у больных ревматическими заболеваниями // Военно-медицинский журнал. 2009. № 8. С. 69–72.

8. Дыбаль С.В. Хронобиологические особенности сердечного ритма и артериального давления у больных артериальной гипертензией в сочетании с ревматоидным артритом. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Пермь, 2005.

9. Зельтман А.Е., Фофанова Ю.С., Лисицына Т.А. Хронический стресс и депрессия у больных ревматоидным артритом // Социальная и клиническая психиатрия. 2009. № 2. С. 69–75.

10. Иванов С.В. Депрессия и сердечно-сосудистая патология // Психиатрия и психофармакотерапия. 2009. № 3. С. 27–31.

11. Калмыкова А.В., Миронова Т.Ф., Давыдова Е.В. Вариабельность сердечного ритма при бронхиальной астме // Клиническая медицина. 2009. № 8. С. 33–40.

12. Кедрова В.Л. Клинико-психологические корреляции при системной склеродермии // Вестник РГМУ (журнал Российского государственного медицинского университета). 2008. № 2. С. 30–31.

13. Кориунов Н.И., Яльцева Н.В., Речкина Е.В. и др. Больной с заболеванием опорно-двигательного аппарата: некоторые психосоциальные факторы, влияющие на исход лечения // Современная ревматология. 2009. № 2. С. 85–87.

14. Лазарева Н.В., Козлова Л.К. Вариабельность ритма сердца у больных системной склеродермией // V съезд ревматологов России. Сборник материалов съезда. Москва, 2009. С. 62.

15. Лисицына Т.А., Вельтищев Д.Ю., Серавина О.Ф. Варианты психических нарушений у больных системной красной волчанкой // Научно-практическая ревматология. 2008. № 4. С. 21–25.

16. Малышева О.А., Труфакин С.В., Ширинский В.С. Изучение нервной регуляции сердечного ритма у больных ревматоидным артритом и рассеянным склерозом // Терапевтический архив. 2002. № 10. С. 48–52.

17. Новикова Д.С., Кортаева Т.В., Логинова Е.Ю. и др. Клиническое значение оценки вариабельности ритма сердца у больных псориазическим артритом // Тер. архив. 2009. № 6. С. 47–52.

18. Новикова Д.С., Попкова Т.В., Маркелова Е.И. и др. Клиническое значение оценки вариабельности ритма сердца у больных ревматоидным артритом // Клиническая медицина. 2009. № 1. С. 27–32.

19. Панков А.Ю. Клинико-психологическая оценка эффективности структурно-резонансной электромагнитной терапии в комплексном лечении больных с системной склеродермией. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Волгоград, 2010. 29 с.

20. Парнес Е.Я., Красносельский М.Я., Цурко В.В. и др. Долгосрочный прогноз у больных ревматоидным артритом в зависимости от исходной вариабельности сердечного ритма // Терапевтический архив. 2005. № 9. С. 77–80.

21. Петрова Н.Н., Кучер Е.О. Комплаенс больных с депрессивными расстройствами // Обозрение психиатрии и медицинской психологии. 2009. № 4. С. 21–24.

22. Плешкова Н.А., Яльцева Н.И. Место современных антидепрессантов в лечении пациентов ревматологического стационара, страдающих дегенеративными заболеваниями опорно-двигательного аппарата // V съезд ревматологов России. Сборник материалов съезда. Москва, 2009. С. 87.

23. Погосова Г.В. Современные подходы к лечению расстройств депрессивного спектра в общемедицинской практике // Неврология. 2007. № 15. С. 533–541.

24. Поддубный Д.А., Гайдукова И.З., Ребров А.П. Вариабельность сердечного ритма у больных с анкилозирующим спондилитом // Тер. архив. 2009. № 6. С. 56–62.

25. Сидоров П.И., Соловьёв А.Г., Новикова И.А. Психосоматическая медицина. М.: МЕД пресс-информ, 2006. 568 с.

26. Сулейманова Г.П., Грехов Р.А., Харченко С.А. и др. Психосоматические соотношения при синдроме первичной фибромиалгии // Клиническая медицина. 2009. № 10. С. 55–59.

27. Тоиров И.С., Имамов А.Х. Особенности лечения невротических нарушений у больных с ревматоидным артритом // Клиническая медицина. 2010. № 1. С. 49–53.

28. Цурко В.В., Парнес Е.Я., Красносельский М.Я. Оценка клинической эффективности ксефокама и его влияния на артериальное давление и вариабельность сердечного ритма у больных ревматоидным артритом в сочетании с артериальной гипертензией // Терапевтический архив. 2002. № 5. С. 63–66.

29. Якушин С.С., Якушина Е.Ф. Депрессивные расстройства в практике ревматолога // Научно-практическая ревматология. 2004. № 1. С. 55–59.

30. Яльцева Н.В., Григорьева Е.А., Кориунов Н.И. Применение антидепрессантов у больных ревматоидным артритом с коморбидной депрессией // Научно-практическая ревматология. 2009. № 1. С. 43–49.

31. Abeles A., Pilling B.M., Abeles M. Narrative review: the pathophysiology of fibromyalgia // Ann. Intern. Med. 2007. Vol. 146. P. 726–734.

32. Ang D.C., Choi H., Kroenke K., Wolfe F. Comorbid depression is an independent risk factor for mortality in patients with rheumatoid arthritis // J. Rheumatology. 2005. Vol. 32. P. 1013–1019.

33. Borman P., Gokoglu F., Kocaoglu S., Yorgancioğlu Z.R. The autonomic dysfunction in patients with ankylosing spondylitis: a clinical and electrophysiological study // Clin. Rheumatol. 2008. Vol. 27. P. 1267–1273.

34. Dias A., Bourassa M.G., Guertin M.C. et al. Long term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease // Eur. Heart J. 2005. Vol. 26. P. 967–974.

35. Doven O., Sayin T., Guldal M. et al. Heart rate variability in hypertrophic obstructive cardiomyopathy: association with functional classification and left ventricular outflow gradients // Int. J. Cardiol. 2001. Vol. 77(2–3). P. 281–286.

36. Fauchier L., Babuty D., Cosnay P. et al. Heart rate variability in idiopathic dilated cardiomyopathy: characteristics and prognostic value // J. Amer. Coll. Cardiol. 1997. Vol. 30(4). P. 1009–1014.

37. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, clinical use. Task force of the European society of cardiology and the North American society of pacing and electrophysiology // Eur. Heart J. 1996. Vol. 17. P. 354–381.

38. Holman A.J., Ng E. Heart rate variability predicts anti-tumor necrosis factor therapy response for inflammatory arthritis // Auton. Neurosci. 2008. Vol. 143(1–2). P. 58–67.

39. Jump R., Robinson M., Armstrong A. et al. Fatigue in systemic lupus erythematosus: contributions of disease

- activity, pain, depression and perceived social support // *J. Rheumatol.* 2005. Vol. 32 (9). P. 1699–1705.
40. *Krittayaphong R., Cascio W.E., Light K.C. et al.* Heart rate variability in patients with coronary artery disease: differences in patients with higher and lower depression scores // *Psychosom. Med.* 1997. Vol. 59. P. 231–235.
41. *Lagana B., Gentil R., Vella C. et al.* Heart and autonomic nervous system in connective tissue disorders // *Recent Progr. Med.* 1997. Vol. 88. Vol. 579–584.
42. *Lampert R., Bremner J.D., Su S. et al.* Decreased heart rate variability in associated with higher levels of inflammations in middle-aged men // *Am. Heart J.* 2008. Vol. 156. P. 751–757.
43. *La Rovere M.T., Pinna G.D., Maestri R. et al.* Short term heart rate variability strongly predicts sudden cardiac death in chronic heart failure patients // *Circulation.* 2003. Vol. 107(4). P. 565–570.
44. *Louthrenoo W., Ruttanapawan P., Aramrattana A. et al.* Cardiovascular autonomic nervous system dysfunction in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus // *Q. J. M.* 1999. Vol. 92(2). P. 97–102.
45. *Mussalo H., Vannien E., Ikaheimo R. et al.* Heart rate variability and its determinans in patients with severe or mild essential hypertension // *Clin. Physiol.* 2001. Vol. 21. P. 594–604.
46. *Nicassio P.M.* The problem of defecting and managing depression in the rheumatology clinic // *Arthritis Rheum.* 2008. Vol. 59(2). P. 155–158.
47. *Ozcecin A., Ataoglu S., Kocer E. et al.* Effects of depression and anxiety on quality of life of patients with rheumatoid arthritis, knee osteoarthritis and fibromyalgia syndrome // *West Indian Med. J.* 2007. Vol. 56(4). P. 155–158.
48. *Palconyay E., Colarz G., Koop M. et al.* Depressive symptoms in early rheumatoid arthritis: a comparative longitudinal study // *Clin. Rheumatology.* 2007. Vol. 26(5). P. 753–758.
49. *Papagallo M.* The neurological Basis of pain // McGraw-Hill MPD. 2005. P. 527–544.
50. *Patten S.B., Williams J.V., Wang J.* Mental disorders in a population sample with musculoskeletal disorders // *BMC Musculoskelet Disord.* 2006. Vol. 7(37).
51. *Polsky D., Doshi J.A., Marcus S. et al.* Long-term risk for depressive symptoms after a medical diagnosis // *Arch. Intern Med.* 2005. Vol. 165. P. 1260–1266.
52. *Schroeder E.B., Chambless L.E., Liao D. et al.* Diabetes, glucose, insulin and heart rate variability: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study // *Diabetes Care.* 2005. Vol. 28(3). P. 668–674.
53. *Shehab A.M., MacFadyen R.J., McLaren M. et al.* Sudden unexpected death in heart failure may be preceded by short term, intraindividual increases in inflammation and in autonomic dysfunction: a pilot study // *Heart.* 2004. Vol. 90. P. 1263–1268.
54. *Sloan R.P., McCreath H., Tracey K.J. et al.* RR interval variability is inversely related to inflammatory markers: the CARDIA study // *Mol. Med.* 2007. Vol. 13. P. 178–184.
55. *Stein K.S., McFarlane I.C., Goldberg N., Ginzler E.M.* Heart rate variability in patients with systemic lupus erythematosus // *Lupus.* 1996. Vol. 5(1). P. 44–48.
56. *Tapaneinen J.M., Thomsen P.E., Kober L. et al.* Fractal analysis of heart rate variability and mortality after and acute myocardial infarction // *Am. J. Cardiol.* 2002. Vol. 90. P. 347–352.
57. *Ustun T.B., Sartorius N.* Mental Illness in General Health Care: An international Study // Chichester: Willey, 1995. (68).
58. *Von Kanel R., Nelesen R.A., Mills P.J. et al.* Relationship between heart rate variability, interleukin-6, and soluble tissue factor in healthy subjects // *Brain Behav. Immun.* 2008. Vol. 22. P. 461–468.
59. *Walker E.A., Keegan D., Gardner G. et al.* Psychosocial factors in fibromyalgia compared with rheumatoid arthritis: I. Psychiatric diagnoses and functional disability // *Psychosom. Med.* 1997. Vol. 59 (6). P. 565–571.
60. *Zyrianova Y., Kelly B.D., Gallagher G. et al.* Depression and anxiety in early rheumatoid arthritis: the role of perceived social support // *Ir. J. Med. Sci.* 2006. Vol. 175(2). P. 32–36.

Сведения об авторах

Филимонова Оксана Григорьевна – аспирант кафедры госпитальной терапии ГОУ ВПО Кировская ГМА Росздрава, e-mail: fioks24@mail.ru.

Симонова Ольга Викторовна – доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии ГОУ ВПО Кировская ГМА Росздрава, e-mail: simonova043@mail.ru.

Чупраков Павел Григорьевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры физики и информатики ГОУ ВПО Кировская ГМА Росздрава, e-mail: chuprakov@yandex.ru.

ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ И ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ, ЭКОЛОГИЯ И ГИГИЕНА ЧЕЛОВЕКА

УДК 615.917:574

В.Ф. Трушков, А.А. Галкин, К.А. Перминов
**ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ
ОБЪЕКТОВ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ**

V.F. Trushkov, A.A. Galkin, K.A. Perminov
**PHYSICOCHEMICAL ANALYSIS OF
THE ENVIRONMENTAL OBJECTS**

ГОУ ВПО Кировская ГМА Росздрава

В работе представлены хроматографические методы исследования воздуха, физико-химическая оценка качества воды. Материалы исследований используются в анализе объектов окружающей среды.

Ключевые слова: хроматография, детектор, сорбент, углеводороды.

The article presents chromatographic methods of air investigation and physicochemical evaluation of water quality. Materials of the research are used in the analysis of environmental objects.

Key words: chromatography, detector, sorbent, hydrocarbon.

Введение

Наиболее перспективным из имеющихся методов физико-химического анализа воздушной среды является хроматографический метод, который получил широкое применение в практике гигиенических исследований. С помощью его осуществляется аналитический контроль производственных процессов во многих отраслях промышленности. Расширяются возможности применения хроматографии для препаративного получения и тонкой очистки соединений многокомпонентных смесей [4, 14, 16].

К настоящему времени имеется большое количество вариантов хроматографического анализа. Значительным шагом вперед в развитии хроматографии явилась разработка принципиальных основ и практического применения газовой хроматографии. Высокая разделительная способность, строгая специфичность, относительная простота исполнения, возможность широко менять параметры опыта в зависимости от конкретных задач исследования позволили применять газовую хроматографию в аналитических целях [2, 5, 10].

Имеется много работ, посвященных применению хроматографии для разделения углеводородных смесей и определению органических веществ в воздухе [7, 9, 12].

В ряде работ представлено хроматографическое определение соединений ароматического ряда [3, 8, 11], алифатических веществ [1, 6]. Разделение высококипящих соединений выполнено в исследованиях [15].

Материалы и методы исследования

Перед нами стояли задачи по газохроматографическому разделению многокомпонентных смесей, отличающихся сложностью химического строения изолированных веществ и малой летучестью. Все изучаемые вещества относятся к классу высококипящих соединений. Для анализа их необходимо проведение высокотемпературной хроматографии, предъявляющей особые требования к природе неподвижной фазы, газу-носителю, сорбенту, а также к детектору, дозатору и коммуникационным устройствам в отношении их термоустойчивости.

Решение всех поставленных аналитических задач по определению веществ в воздушной среде проводилось с помощью хроматографа ЛХМ-8МД.

Прибор позволяет проводить анализ разнообразных веществ органического и неорганического характера при диапазоне температур от 40 до 350–400°C. Регистрация компонентов производится пламенно-ионизационным детектором в виде хроматографических пиков на диаграммной ленте электронного автоматического потенциометра ЭПП-0,9.

Выбор детектора. Правильный выбор детектора во многом обуславливает успешное проведение анализа. Детектор характеризуют в основном следующие величины:

1. Чувствительность.
2. Предел детектирования.
3. Линейный динамический диапазон.
4. Инертность.

Нами был выбран детектор ионизации пламени, отличающийся высокой чувствительностью. Детектор не чувствителен к воздуху и воде, что позволяет использовать его для анализа загрязнений в воздушной или другой среде. Характеристика ионизационно-пламенного детектора приведена в таблице 1.

Выбор газа-носителя. Исследования [13] показали, что при работе с пламенно-ионизационным детектором решению аналитических задач в достаточной степени соответствуют азот и гелий.

В наших исследованиях в качестве газа-носителя был выбран азот «чистый».

Выбор варианта газовой хроматографии. Из всех основных вариантов газовой хроматографии – газоадсорбционной и газоожидкостной – был выбран второй вариант. Несмотря на то, что газоадсорбционная хроматография имеет определенные преимущества, заключающиеся в большой сорбционной способности набивок колонок, область применения этого варианта ограничивается малополярными низкипящими веществами. Для анализа изучаемых соединений, являющихся высококипящими, газоадсорбционный вариант неприемлем. В связи с выбором газоожидкостного варианта дальнейшей задачей явился выбор твердого носителя и неподвижной фазы.

Выбор твердого носителя и неподвижной фазы. Успешное разделение веществ методом газоожид-

Таблица 1

Свойства детектора ионизации пламени

Характеристики	Величины
Минимально-детектируемое количество вещества	от 1×10^{-12} до 10×10^{-12} г/сек
Рабочая температура	400°C
Линейный диапазон	$10^6 - 10^7$
Чувствительность	Органические соединения
Стабильность показаний	Средняя (относительно не чувствителен к изменениям скорости и температуры)

костной хроматографии зависит от природы, поверхности и структуры твердого носителя. Твердый носитель должен обладать достаточно развитой поверхностью, отсутствием каталитической активности, равномерностью зерен, не должен реагировать с жидкой фазой при повышенной температуре. Из твердых носителей нами были исследованы диатомитовый кирпич марки ИНЗ-600, хроматон, инертон, сферохром с различной удельной активностью. Для уменьшения каталитической активности носителей их обрабатывали специальными методами.

Неподвижная фаза является основой хроматографического разделения. При проведении высокотемпературной хроматографии неподвижная фаза должна отвечать требованиям: быть нелетучей и не реагировать с разделяемыми компонентами. Ее выбор зависит от физико-химических свойств анализируемых веществ. Теоретические основы подбора селективных жидких фаз до сих пор недостаточно разработаны и выбор их, как правило, проводится эмпирически. Поскольку вещества изучаемого ряда являются высококипящими соединениями, мы исследовали, в основном, термостойкие неподвижные

фазы. Результаты исследований представлены в таблице 2.

Сравнительная оценка селективности разных фаз показала, что требованиям разделения смеси изучаемых соединений в наибольшей степени отвечает метилсиликоновое масло OV-1, взятое в количестве 5% от веса твердого носителя – Chromaton N sup. (0,125–0,16).

Результаты и их обсуждение

Технические условия разработанных методов хроматографического анализа диметакрилат-бис-этиленгликольфталата, триэтиленгликоль диацетата, триэтиленгликоль диметакрилата, N,N-диэтил-амидо-моно-Н-бутилового эфира фталевой кислоты представлены в таблице 3. Результаты разделения многокомпонентной смеси изучаемых веществ при выбранных опытным путем условиях анализа представлены в таблице 4.

Разработанные условия хроматографического анализа позволяют эффективно разделять многокомпонентную смесь исследуемых химических веществ на ряд отдельных изолированных компонентов. При-

Таблица 2

Результаты изучения селективных свойств неподвижных фаз методом газожидкостной хроматографии

Неподвижная фаза	Результаты апробации
ПФМС-4	Отсутствие разделения
ФС-16	Отсутствие разделения
Апиезон-L	Отсутствие разделения
Трикрезилфосфат	Большое время удерживания. Низкая чувствительность при возможных параметрах опыта
ПЭГ-1500	Отсутствие разделения
Полиэтиленгликольсукцинат	Низкая чувствительность при возможных параметрах опыта
Полиэтиленгликольадипинат	Низкая чувствительность при возможных параметрах опыта
Метилсиликоновое масло OV-1	Оптимальная фаза

Таблица 3

Условия газохроматографического анализа диметакрилат-бис-этиленгликольфталата, триэтиленгликоль диацетата, триэтиленгликоль диметакрилата, N,N-диэтиламино-моно-N-бутилового эфира фталевой кислоты

Техническая характеристика	Оптимальное решение
Колонка из нержавеющей стали	Длина 1 м, диаметр 3 мм
Неподвижная фаза	Метилсиликоновое масло OV-1
Количество неподвижной фазы	5% от веса носителя
Твердый носитель	Хроматон, фракция 0,125–0,16
Детектор	Пламенно-ионизационный
Температура термостата колонки	200°C
Температура испарителя	225°C
Скорость газа-носителя (азот)	30 мл/мин.
Скорость воздуха	300 мл/мин.
Скорость водорода	30 мл/мин.
Предел измерений	2×10^{-12} А (2×10^{-8} мг/с)

Таблица 4

Результаты разделения смеси изучаемых веществ

Изучаемое соединение	Среднее время удерживания компонентов	Коэффициент разделения	Число теоретич. тарелок
Диметакрилат-бис-этиленгликольфталат	20 сек.	—	256
Триэтиленгликоль диацетат	40 сек.	1,14	883
Триэтиленгликоль диметакрилат	1 мин. 40 сек.	1,66	1093
N,N-диэтиламино-моно-N-бутиловый эфир фталевой кислоты	2 мин. 05 сек.	1,07	2304

менение метода абсолютной калибровки позволило дать количественную оценку хроматограмм, выявить наряду с экспрессностью, специфичностью и высокую чувствительность анализа.

При разработанных газохроматографических условиях проводится определение и ряда других веществ многокомпонентных смесей: монометакрилата этиленгликоля, N-дезил-N-циклогексилацетамида, изобутилового эфира бензоина, диметакрилат-бис-триэтилен-гликольфталата, бис-(4-диметиламинофе-

нил)кетона. Данные эффективного разделения химических соединений представлены в таблице 5.

Эффективное определение моноэтилового эфира этиленгликоля и бензилметакрилата осуществляется при снижении температурного режима термостата и испарителя. Технические параметры разделения смеси химических соединений представлены в таблице 6.

При разработанных условиях анализа время удерживания моноэтилового эфира этиленгликоля

Таблица 5

Результаты разделения смеси изучаемых веществ

Изучаемое соединение	Среднее время удерживания компонентов	Коэффициент разделения	Число теоретических тарелок
Монометакрилат этиленгликоля	20 сек.	—	177
N-дезил-N-циклогексилацетамид	35 сек.	1,66	752
Изобутиловый эфир бензоина	50 сек.	1,14	768
Диметакрилат-бис-триэтиленгликольфталат	1 мин. 45 сек.	1,71	2621
Бис-/4-диметиламинофенил/ кетон	2 мин.	1,40	3136

Условия газохроматографического анализа моноэтилового эфира этиленгликоля и бензилметакрилата в воздушной среде

Техническая характеристика	Оптимальное решение
Колонка из нержавеющей стали	Длина 1 м, диаметр 3 мм
Неподвижная фаза	Метилсиликоновое масло OV-1
Количество неподвижной фазы	5% от веса носителя
Твердый носитель	Хроматон, фракция 0,125–0,16
Детектор	Пламенно-ионизационный
Температура термостата колонки	150°C
Температура испарителя	175°C
Скорость газа-носителя (азота)	30 мл/мин.
Скорость воздуха	300 мл/мин.
Скорость водорода	30 мл/мин.
Предел измерения	2×10^{-12} А (2×10^{-8} мг/с)

и бензилметакрилата составило, соответственно, 20 сек. и 1 мин. Вся продолжительность анализа не превышает 2 мин. Заданный режим работы хроматографа позволяет эффективно проводить разделение смеси веществ. Коэффициент разделения составляет 2,5. Определено число теоретических тарелок для моноэтилового эфира этиленгликоля – 256, для бензилметакрилата – 2304. Метод определения веществ является высокочувствительным, экспрессным, специфичным.

Для аналитических целей определения моно-Н-бутилового эфира малеиновой кислоты, ди(2-этилгексил)себагината при совместном присутствии хлористого метилена, этанола, метилметакрилата осуществлялось снижение температурного режима термостата и испарителя. Технические условия определения изучаемых соединений представлены в таблице 7.

Полученные результаты свидетельствуют о достаточно эффективном разделении многокомпонентной смеси и коротком времени анализа (таблица 8). Разработанный метод определения изучаемых веществ, наряду со специфичностью, экспрессностью, обладает также высокой чувствительностью.

При разработанных условиях хроматографического анализа проводится также определение бензофенона в воздушной среде. Время удерживания изучаемого соединения составляет 1 мин. 15 сек. В ходе анализов установлено, что в определенной мере исследованию бензофенона оказывает мешающее влияние моно-Н-бутиловый эфир малеиновой кислоты. Вместе с тем при определении бензофенона подтверждена специфичность метода в присутствии большого количества других изучаемых соединений, его экспрессность (время исследования вещества не превышает 2 мин.) и высокая чувствительность анализа.

Условия газохроматографического анализа хлористого метилена, этанола, метилметакрилата, моно-Н-бутилового эфира малеиновой кислоты, ди(2-этилгексил)себагината в воздушной среде

Техническая характеристика	Оптимальное решение
Колонка из нержавеющей стали	Длина 1 м, диаметр 3 мм
Неподвижная фаза	Метилсиликоновое масло OV-1
Количество неподвижной фазы	5% от веса носителя
Твердый носитель	Хроматон, фракция 0,125–0,16
Детектор	Пламенно-ионизационный
Температура термостата колонки	100°C
Температура испарителя	125°C
Скорость газа-носителя (азота)	30 мл/мин.
Скорость воздуха	300 мл/мин.
Скорость водорода	30 мл/мин.
Предел измерения	2×10^{-12} А (2×10^{-8} мг/с)

Результаты разделения смеси изучаемых веществ

Изучаемое соединение	Среднее время удерживания компонентов	Коэффициент разделения	Число теоретических тарелок
Хлористый метилен	10 сек.	–	576
Этанол	20 сек.	1,82	784
Метилметакрилат	30 сек.	1,60	1236
Моно-Н-бутиловый эфир малеиновой кислоты	1 мин. 5 сек.	1,22	1322
Ди(2-этилгексил)себацанат	2 мин. 15 сек.	1,16	1646

При разработанных условиях газохроматографического определения веществ в более низком температурном режиме (температура термостата 100°C, температура испарителя 125°C) проводится определение других компонентов изучаемых смесей (ацетона, н-бутанола, метакриловой кислоты, стирола, бутилметакрилата).

Данные эффективного разделения многокомпонентной смеси (таблица 9) показывают, что разработанные условия хроматографического анализа являются специфичными, обладают экспрессностью (время анализа веществ при совместном присутствии не превышает 2 мин.) и высокочувствительны при определении загрязнений воздуха рабочей зоны и атмосферного воздуха.

С целью более эффективного разделения ацетона и Н-бутанола при совместном присутствии в воздушной среде был подобран оптимальный сорбент – твердый носитель инертон AW НМДС с нанесением неподвижной жидкой фазы ApiesonL. Указанный наполнитель хроматографической колонки явился эффективным в разделении этанола и Н-бутанола, а также в определении хлористого метилена в воздушной среде.

При разработанных методах хроматографического анализа время выхода составило для хлористого метилена – 35 сек., этанола – 40 сек., ацетона – 45 сек., Н-бутанола – 1 мин. 30 сек.

Разработанные методы анализа химических соединений являются специфичными, высокочувствительными и экспрессными (время анализа составляет не более 2 мин.). Статистическая обработка показала высокую воспроизводимость результатов.

Глобальные загрязнения окружающей среды предопределяют одну из важнейших проблем современности – качество используемой воды. Более того,

повышаются требования к потребительскому и техническому качеству воды.

Разработан метод обнаружения и количественного анализа примесей в воде и исследования чистоты воды, основанный на принципиально новом способе окисления и регистрации окислительных реакций. Это позволяет в автоматическом режиме определять общее количество примесей в воде вплоть до концентраций близких к нулевым. Временные затраты на полное измерение загрязненности воды одной пробы составляют не более пяти минут, а большая часть обобщенной информации поступает в течение 60 секунд, определяя возможность проведения высокоточного экспресс-измерения. Широкие возможности способа позволяют контролировать качество воды, даже прошедшей специальную подготовку – дистилляцию, бидистилляцию, деионизацию и т.п., где традиционные способы мало эффективны. Например, экспресс-анализ исходной водопроводной воды показал уровень её загрязнённости – 450 998 усл.ед.; дистиллированной воды – 5 875 усл.ед.; бидистиллированной воды – 2 668 усл.ед.; после дополнительной перегонки с окислителями и деионизации – 1 472 усл.ед. Абсолютно чистую «нулевую воду» в наших исследованиях обнаружить не удалось, возможно, это связано с растворением газов воздуха в воде.

Для подтверждения возможности способа была исследована дистиллированная вода, продающаяся в некоторых аптеках города, и получены следующие результаты: аптека Х-1 – 49 630 усл.ед., аптека Х-2 – 5 652 усл.ед., аптека Х-3 – 4 799 усл.ед., аптека Х-4 – 7 247 усл.ед. (в данном случае номер пробы не связан с номером аптеки). Как видно из результатов, в одной из аптек вода, представляемая как «дистиллированная», не может считаться таковой.

Таблица 9

Результаты разделения смеси изучаемых веществ

Изучаемое соединение	Среднее время удерживания компонентов	Коэффициент разделения	Число теоретических тарелок
Ацетон	10 сек.	–	455
Н-бутанол	20 сек.	0,92	669
Метакриловая кислота	30 сек.	1,16	1024
Стирол	40 сек.	1,86	1128
Бутилметакрилат	1 мин. 10 сек.	1,07	1354

Данный способ можно использовать для анализа питьевых, сточных и природных вод. При сравнительном измерении чистоты воды разных источников: артезианской, водопроводной, воды из родника смешанного происхождения и речной воды были получены следующие результаты: водопроводная вода и вода из родника оказались близки друг другу по общей сумме (степени загрязненности) – 854 909 усл.ед. и 842 382 усл.ед., соответственно, артезианская вода – 108 984 усл.ед., речная вода – 2 997 152 усл.ед. Кроме того, была обнаружена качественная близость графиков питьевой воды (артезианской и водопроводной), природной – родниковой и речной.

Заключение

Разработанные методы хроматографического анализа позволяют разделить многокомпонентные смеси и дать количественную оценку содержания в воздушной среде большого количества чистых химических соединений. Строгая специфичность, экспрессность и высокая чувствительность хроматографических методов позволяют использовать их для анализа воздуха рабочей зоны и атмосферного воздуха.

Разработанный способ измерения чистоты воды обладает широким диапазоном измерения и высокой чувствительностью. Учитывая возрастающую потребность в эффективной оценке качества воды, способ отвечает современным требованиям и имеет высокую перспективность.

Список литературы

1. Балинская А.А. Биологическое действие и гигиеническое значение фреонов 11, 12, 21, 22 как атмосферных загрязнений. Пермь, 1972. С. 18.
2. Берчфилд Г., Сторрс Э. Газовая хроматография в биохимии. М.: «Мир», 1964. С. 16–29.
3. Болдина З.Н. Хроматографическое разделение и определение бензола и изопропилбензола в воде // Гигиена и санитария. 1971. № 9. С. 69–70.
4. Вигдергауз М.С. Газовая хроматография как метод исследования нефти. М.: «Наука», 1973. С. 4–39.
5. Габович Р.Д. Влияние физических и химических факторов внешней среды на организм при различных режимах ультрафиолетового облучения // Ультрафиолетовое излучение и его применение в биологии. Пушкино-на-Оке, 1973. С. 122–123.
6. Демаков В.А. Токсико-гигиеническая оценка бромированных алкилов как промышленных ядов и атмосферных загрязнений. Автореферат дисс. ... канд. мед. наук. Пермь, 1976. С. 19.
7. Дмитриев М.Т., Прибытков Л.Д. Ионизационно-хроматографическое определение ароматических углеводородов в атмосферном воздухе // Гигиена и санитария. 1972. № 4. С. 74–78.
8. Дмитриев М.Т., Тарасова Л.И., Прибытков Л.Д. Газовый хроматографический метод определения суммарного содержания органических веществ в воздухе // Гигиена и санитария. 1972. № 8. С. 66–68.
9. Красовицкая М.Л., Запорожец Т.С., Соболев А.С. Хроматографический метод раздельного определения углеводородов в воздухе // Гигиена и санитария. 1962. № 7. С. 27–30.
10. Литвинов Л.Д., Руденко Б.А. Газовая хроматография в биологии и медицине. М.: «Медицина», 1971. С. 3–16.

11. Лурье Ю.Ю., Панова В.А., Николаева З.В. Раздельное определение ароматических углеводородов методом газожидкостной хроматографии // Гигиена и санитария. 1968. № 7. С. 53–56.

12. Туркельтауб Н.М. Хроматографические методики разделения смесей углеводородов // Геохимические методы поисков нефти и газа. Вып. 1. М.: Гостехиздат, 1953. С. 38–41.

13. Яворовская С.Ф. Газовая хроматография – метод определения вредных веществ в воздухе и биологических средах. М.: «Медицина», 1972. С. 5–120.

14. Eggersten F.T., Nelsen F.M. Gas chromatographic analysis of engine exhaust and atmosphere // Anal. Chem. 1958. Vol. 30. № 6. P. 1040–1043.

15. Hishta C., Mosetly I.P., Resche R.T. Gas chromatography of solid organic compounds // Anal. Chem. 1960. Vol. 32. № 7. P. 880.

Сведения об авторах

Трушков Виктор Фёдорович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей гигиены с экологией Кировской государственной медицинской академии, e-mail: trushkov@kirovvgma.ru.

Галкин Алексей Анатольевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей гигиены с экологией Кировской государственной медицинской академии, e-mail: galalan@kirovvgma.ru.

Перминов Константин Аркадьевич – старший преподаватель кафедры общей гигиены с экологией Кировской государственной медицинской академии, e-mail: perminov@kirovvgma.ru.

УДК 612.66

Н.В. Чагаева, И.В. Попова, А.Н. Токарев,
А.В. Кашин, Б.А. Петров, В.А. Беляков

МОНИТОРИНГ ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ ДЕТЕЙ

N.V. Chagaeva, I.V. Popova, A.N. Tokarev,
A.V. Kashin, B.A. Petrov, V.A. Belyakov

MONITORING OF CHILD PHYSICAL DEVELOPMENT

ГОУ ВПО Кировская ГМА Росздрава

В 2009 г. была проведена оценка физического развития по основным антропометрическим показателям 1505 детей (738 мальчиков и 767 девочек), в 1994 г. – 1151 (567 мальчиков и 584 девочки) в возрасте от 3 до 7 лет.

Исследование, проведенное в динамике, позволило полнее выявить тенденции временной изменчивости особенностей физического развития детей. На основании результатов проведенного исследования были разработаны антропометрические нормативы физического развития детей.

Кроме того, результаты проведенного исследования физического развития детей показали, что в настоящее время при сохраняющихся основных закономерностях роста и развития можно говорить о процессе ретардации.

Ключевые слова: дети, антропометрические показатели, физическое развитие.

In 2009 we evaluated physical development of 1505 children according to basic anthropometrical parameters (738 boys and 767 girls), in 1994 we studied the same parameters in 1151 children (567 boys and 584 girls) from 3 till 7 years old.

Research done in dynamics allowed better to reveal tendencies in time variability of peculiarities in child physical development. On the basis of the research results anthropometrical standards in child physical development were worked out.

Besides, the research results in child physical development showed that though main laws in growth and development remain the same, nowadays we can speak about the process of retardation.

Key words: children, anthropometrical parameters, physical development.

Введение

Физическое развитие детей является одним из основных показателей состояния здоровья. Оценка уровня физического развития в настоящее время приобретает первостепенное значение, так как во многом определяется социально-экономическими условиями и экологическим состоянием территории и, кроме того, отражает уровень жизни населения. Изучение особенностей роста и развития детей в меняющихся социально-экономических условиях относится к числу основных проблем педиатрии на современном этапе. Своевременно проводимое динамическое наблюдение за физическим развитием растущего организма ребенка необходимо для выявления индивидуальных особенностей роста и созревания, темпа и гармоничности развития и является важным диагностическим критерием. Объективная оценка уровня физического развития детей возможна лишь при наличии в каждом регионе своих местных стандартов физического развития. Разработка стандартов физического развития является одним из приоритетных направлений гигиены детей и подростков, а также педиатрической службы. Так как эти критерии не являются статичными во времени, рекомендуется проводить постоянную коррекцию территориальных стандартов физического развития детского населения, в связи с чем и была проведена данная научно-исследовательская работа.

Материалы и методы исследования

В 2009 г. была проведена оценка физического развития по основным антропометрическим параметрам (масса и длина тела, окружности груди и головы) у 1505 детей (738 мальчиков и 767 девочек) в возрасте от 3 до 7 лет. В настоящей работе использованы данные аналогичного исследования физического развития 1151 ребенка (567 мальчиков и 584 девочки) от 3 до 7 лет, проведенного на кафедре пропедевтики детских болезней Кировской государственной медицинской академии в 1994 г.

Количество мальчиков и девочек в возраст-

половых группах было примерно одинаковым. Исследования проводились поперечным методом. Для оценки физического развития детей применялась унифицированная методика антропометрических измерений. Необходимым условием антропометрии являлось соблюдение правил и техники, к которым относилось проведение измерений в строго определенных точках тела и использование стандартных инструментов. Определение соматотипа производилось согласно схеме Р.Н. Дорохова и И.И. Бахраха с выделением следующих трех соматотипов: микросоматического, мезосоматического и макросоматического. Отнесение ребенка к одному из этих соматотипов производилось согласно сумме номеров областей или «коридоров» центильной шкалы, полученных для длины, массы тела, окружности груди. При сумме баллов (номеров) до 10 ребенка относили к микросоматическому типу, при сумме от 11 до 15 – к мезосоматическому типу, при сумме от 16 до 21 – к макросоматическому типу.

Определение гармоничности развития проводилось на основании тех же результатов центильных оценок. В случае, если разность номеров областей или «коридоров» между любыми из 3 показателей не превышает 1, можно говорить о гармоничном развитии. Если эта разность составляет 2, то развитие ребенка считается дисгармоничным, а если разность равняется 3 и более – развитие резко дисгармоничное.

Формирование возрастно-половых групп осуществлялось по рекомендациям И.М. Воронцова и А.В. Мазурина (1986).

Результаты и их обсуждение. С трех до четырех лет прибавка массы тела составила в 1994 году у мальчиков 2,1 кг, у девочек 1,7 кг, в 2009 году – у мальчиков 1,3 кг, у девочек 1,4 кг. В период от 4 до 7 лет масса тела увеличилась у мальчиков в 1994 году на 5,9 кг, в 2009 году – на 8,8 кг. Минимальная прибавка массы тела (на 1,3 кг) у мальчиков приходилась в 1994 году на возраст от 4 до 5 лет, а в 2009 году – на возраст от 3 до 4 лет. Максимальная прибавка массы тела (4,6 кг) у мальчиков приходилась в 1994 году на 6–7 лет, а в 2009 году (на 3,0 кг) – на этот же возраст. У девочек от 4 до 7 лет масса тела увеличилась в 1994 году на 7,2 кг, в 2009 году на 6,8 кг. У девочек минимальная прибавка массы тела (1,5 кг) регистрировалась в 1994 году в возрасте 4–5 лет, в 2009 году (1,4 кг) – в возрасте 3–4 лет. Максимальная прибавка массы тела (на 3,1 кг) у девочек была установлена в 1994 году в возрасте 6–7 лет, в 2009 году (на 2,5 кг) – в этом же возрасте (табл. 1).

Периоды замедленного роста у детей наблюдались в 1994 году с 4 до 5 лет (у мальчиков на 5,6 см, у девочек на 5,5 см); в 2009 году с 3 до 4 лет (у мальчиков на 5,6 см, у девочек на 5,5 см), с 5 до 6 лет (у девочек на 5,8 см). Периоды ускоренного роста у детей были зафиксированы в 1994 году с 3 до 4 лет (у мальчиков на 6,3 см, у девочек на 6,4 см), с 5 до 6 лет (у мальчиков на 6,7 см, у девочек на 7,0 см) и с 6 до 7 лет (у мальчиков на 9 см, у девочек на 8,1 см). В 2009 году ускорение роста отмечалось в возрасте с 4 до 5 лет (у мальчиков на 7,5 см, у дево-

чек на 8,1 см), с 5 до 6 лет (у мальчиков на 6,9 см), с 6 до 7 лет (у мальчиков на 6,8 см, у девочек на 6,9 см). Длина тела в возрастной период с 3 до 7 лет в 1994 году у мальчиков увеличилась на 27,6 см, у девочек на 27,0 см, в 2009 году у мальчиков на 26,8 см, у девочек на 26,3 см. Длина тела в 7 лет в 1994 году составляла у мальчиков $126,7 \pm 0,9$ см, у девочек $125,8 \pm 0,6$ см, а в 2009 году – у мальчиков $122,9 \pm 0,4$ см, у девочек $121,3 \pm 0,5$ см (табл. 1).

Окружность груди в возрасте с 3 до 7 лет увеличилась в 1994 году у мальчиков с 55,2 до 62 см, у девочек – с 53,7 до 59,6 см, в 2009 году у мальчиков с 52,7 до 61,2 см, у девочек с 52,0 до 59,0 см. Минимальное увеличение окружности груди констатировалось в 1994 году с 4 до 5 лет у мальчиков на 0,9 см, у девочек на 0,4 см; в 2009 году с 4 до 5 лет у мальчиков на 1,1 см, с 3 до 4 лет у девочек на 0,5 см. Максимальное увеличение окружности груди (на 2,4 см) наблюдалось в 1994 году с 6 до 7 лет у мальчиков, у девочек (на 3,1 см) – с 5 до 6 лет, а в 2009 году с 6 до 7 лет у мальчиков (на 3,7 см) и у девочек (на 3,2 см) (табл. 1).

Окружность головы увеличилась в возрастной период от 3 до 7 лет в 1994 году у мальчиков на 1,5 см, у девочек – на 1,5 см, в 2009 году у мальчиков на 2 см, у девочек на 3 см. Окружность головы в 7 лет составляла в 1994 году у мальчиков $52,6 \pm 0,3$ см, у девочек $51,7 \pm 0,3$ см, а в 2009 году – у мальчиков $52,9 \pm 0,1$ см, у девочек $52,4 \pm 0,3$ см (табл. 1).

При сравнительном анализе типов телосложения за пятнадцатилетний период в настоящее время выявлено увеличение числа детей с микросоматическим типом телосложения во всех возрастно-половых группах. Так, если в 1994 году из общего числа обследованных детей мальчики, имеющие микросоматический тип телосложения, по возрастно-половым группам составляли от 16,5% до 24,1%, то в 2009 году – от 23% до 40%, а девочки от 15,6% до 22,1% и от 22,3% до 31,7% соответственно. В то же время установлено уменьшение количества детей с мезосоматическим типом телосложения. Так, если в 1994 году из общего числа обследованных детей мальчики, имеющие мезосоматический тип телосложения, составляли от 49,5% до 64,9%, то в 2009 году от 46,7% до 62,8%, а девочки от 62,9% до 71,3% и от 48,1% до 60,8% соответственно. Причем, в 2009 году шло уменьшение количества мальчиков с мезосоматическим типом телосложения в 4-х, а у девочек – в 5 возрастно-половых группах.

При определении гармоничности развития установлено, что по сравнению с 1994 годом в настоящее время выявлено уменьшение количества детей с гармоничным развитием. Так, в 1994 году из общего числа обследованных мальчики, имеющие гармоничное развитие, составляли от 64,2% до 77,9%, а в 2009 году – от 53,3% до 68,1%, девочки – от 42,2% до 80,8% и от 39,2% до 80,7% соответственно. Установлено, что по сравнению с 1994 годом в 2009 году количество детей с гармоничным развитием у мальчиков снизилось в 5, а у девочек в 4 из 5 обследованных возрастно-половых группах. Наряду с этим была установлена тенденция к увеличению количества детей с дисгармоничным развитием. Так, если в

1994 году из общего числа обследованных мальчики, имеющие дисгармоничное развитие, составляли от 20,5% до 34,8%, то в настоящее время – от 29,8% до 44,5%, девочки – от 17,5% до 55,7% и от 17,6% до 58% соответственно. Причем, по сравнению с 1994 годом во всех наблюдаемых возрастно-половых группах в 2009 году отмечалось увеличение их числа у мальчиков, а у девочек в 4-х возрастно-половых группах. Установлено в настоящее время и увеличение числа детей с резко дисгармоничным развитием по сравнению с их сверстниками в 1994 г. Так, если в 1994 году мальчики, имеющие резко дисгармоничное развитие, составляли от 1,6% до 2,2%, то в 2009 году – от 1,4% до 2,4%, а девочки – от 1,6% до 2,1% и от 1,7% до 2,8% соответственно. Установлено, что по сравнению с 1994 годом из 5 возрастно-половых групп в 2009 году количество детей с резко дисгармоничным развитием, как у мальчиков, так и у девочек увеличилось в 4-х возрастно-половых группах (табл. 2). Таким образом, в настоящее время по сравнению с 1994 годом увеличилось количество детей, имеющих микросоматический тип телосложения, дисгармоничное и резко дисгармоничное развитие.

Кроме того, установлено, что особенностями физического развития детей в возрасте от 3 до 7 лет являются:

- значительное нарастание массы тела у мальчиков и девочек как в 1994 году, так и в 2009 году с шестилетнего возраста и максимальное нарастание длины тела, окружности грудной клетки в этот же возрастной период;

- выравнивание длины тела у мальчиков и у девочек в настоящее время происходит в более поздние сроки (в 1994 году – к 4 годам, в 2009 году – к 5 годам);

- масса и длина тела, окружности грудной клетки и головы у детей, обследованных в настоящее время, были ниже аналогичных показателей их сверстников, обследованных пятнадцать лет назад.

Выводы

На основании всего вышеизложенного можно сделать заключение, что благодаря мониторингу основных антропометрических параметров во всех возрастно-половых группах с 3 до 7 лет удалось провести их сравнительный анализ за пятнадцатилетний период и выявить особенности физического развития детей, проживающих в г. Кирове. Исследование, проведенное в динамике, позволило полнее выявить тенденции временной изменчивости особенностей растущего организма. Детальный анализ полученных данных позволил составить стандартные таблицы основных показателей физического развития детей, которые могут использоваться врачами для комплексной оценки состояния здоровья разных возрастно-половых групп.

Результаты проведенного исследования физического развития детей показали, что в настоящее время при сохраняющихся основных закономерностях роста и развития можно говорить о процессе ретардации, о чем свидетельствует смещение второго ростового сдвига на более поздний возрастной период.

Таблица 1

Сравнительная характеристика антропометрических показателей детей в возрасте от 3 до 7 лет

Возраст, годы	Масса тела, кг		Длина тела, см		Окружность груди, см		Окружность головы, см	
	1994 г.	2009 г.	1994 г.	2009 г.	1994 г.	2009 г.	1994 г.	2009 г.
Мальчики:								
3	15,40 ± 0,70	15,21 ± 0,11	99,1 ± 1,7	96,1 ± 0,2*	55,2 ± 0,8	52,7 ± 0,1*	51,1 ± 0,4	50,9 ± 0,1
4	17,50 ± 0,40	16,49 ± 0,12*	105,4 ± 1,0	101,7 ± 0,3*	56,4 ± 0,5	54,0 ± 0,1*	51,8 ± 0,3	51,2 ± 0,1
5	18,80 ± 0,70	18,53 ± 0,14	111,0 ± 1,1	109,2 ± 0,3*	57,3 ± 0,6	55,1 ± 0,2*	52,1 ± 0,4	51,4 ± 0,1
6	21,50 ± 0,50	21,04 ± 0,18	117,7 ± 0,9	116,1 ± 0,3*	59,6 ± 0,7	57,5 ± 0,2*	52,4 ± 0,3	52,4 ± 0,2
7	26,10 ± 1,10	24,00 ± 0,26*	126,7 ± 0,9	122,9 ± 0,4*	62,0 ± 0,3	61,2 ± 0,3	52,6 ± 0,3	52,9 ± 0,1
Девочки:								
3	15,40 ± 0,70	14,62 ± 0,11	98,8 ± 2,1	95,0 ± 0,2*	53,7 ± 0,8	52,0 ± 0,2*	50,2 ± 0,5	49,4 ± 0,1
4	17,10 ± 0,50	16,00 ± 0,12*	105,2 ± 0,9	100,5 ± 0,4*	55,1 ± 0,6	52,5 ± 0,2*	50,6 ± 0,4	49,9 ± 0,1
5	18,60 ± 0,50	18,28 ± 0,16	110,7 ± 1,2	108,6 ± 0,3*	55,5 ± 0,6	54,3 ± 0,2*	51,1 ± 0,3	50,8 ± 0,2
6	21,20 ± 0,50	20,33 ± 0,21	117,7 ± 1,1	114,4 ± 0,4*	58,6 ± 0,6	55,8 ± 0,2*	51,6 ± 0,3	51,9 ± 0,2
7	24,30 ± 1,10	22,84 ± 0,29*	125,8 ± 0,6	121,3 ± 0,5*	59,6 ± 0,5	59,0 ± 0,3	51,7 ± 0,3	52,4 ± 0,3

* – P < 0,05

Таблица 2

Сравнительная характеристика гармоничности развития и типов телосложения детей в возрасте от 3 до 7 лет

Возраст, годы	Физическое развитие, %						Тип телосложения, %					
	гармоничное		дисгармоничное		резко дисгармоничное		микросоматический		мезосоматический		макросоматический	
	1994 г.	2009 г.	1994 г.	2009 г.	1994 г.	2009 г.	1994 г.	2009 г.	1994 г.	2009 г.	1994 г.	2009 г.
Мальчики:												
3	64,2	60,0	34,8	38,6	1,8	1,4	16,5	34,6*	49,5	53,9*	33,0	11,5*
4	77,9	66,7*	20,5	31,5*	1,6	1,8	23,4	40,0*	61,0	46,7*	15,6	13,3
5	66,7	53,3*	31,2	44,5*	2,1	2,2	24,1	28,3*	63,0	57,6*	12,9	14,1
6	70,1	68,1	28,1	29,8	1,8	2,1	23,9	30,4*	64,9	52,2*	11,2	17,4*
7	68,5	67,0	29,3	30,6	2,2	2,4	22,4	23,0	63,8	62,8	13,8	14,2
Девочки:												
3	42,2	39,2	55,7	58,0	2,1	2,8*	15,6	30,4*	71,3	48,1*	13,1	21,5*
4	73,1	65,0*	25,3	32,8*	1,6	2,2	22,1	31,7*	67,5	51,7*	10,4	16,6*
5	80,8	65,0*	17,5	32,6*	1,7	2,4*	20,2	27,7*	64,6	60,4	15,2	11,9
6	75,0	80,7*	23,2	17,6*	1,8	1,7	21,0	28,9*	62,9	58,3	16,1	12,8
7	68,9	58,2*	29,2	39,3*	1,9	2,5*	21,6	22,3	66,3	60,8*	12,1	16,9*

* – $P < 0,05$

Список литературы

1. Давыденко Л.А. Физическое развитие школьников Волгограда // Российский педиатрический журнал. 2004. № 3. С. 52–54.
2. Иванников А.И., Ситникова В.П., Пашков А.Н. Динамика и тенденции физического развития детей Воронежской области // Вопросы современной педиатрии. 2007. Т. 6. № 2. С. 24–28.
3. Каганова Т.И., Кучумова О.В. Факторы риска задержки физического развития у детей // Вопросы современной педиатрии. 2008. Т. 7. № 2. С. 128–130.
4. Козлов А.И., Вершубская Г.Г., Лисицын Д.В. Долговременные изменения антропометрических показателей детей в некоторых этнических группах РФ // Педиатрия. 2009. Т. 87. № 3. С. 63–66.
5. Крукович Е.В., Лучанинова В.Н., Нагирная Л.Н., Транковская Л.В. Рисковые периоды формирования здоровья детей и подростков // Педиатрия. 2004. № 6. С. 89–95.
6. Кучма В.Р., Скоблина Н.А. Методы оценки показателей физического развития детей при популяционных исследованиях // Российский педиатрический журнал. 2008 г. № 2. С. 47–49.
7. Кучма В.Р. Теория и практика гигиены детей и подростков на рубеже тысячелетий. М.: НЦЗД РАМН. 2001. – 376 с.
8. Кучма В.Р., Скоблина Н.А. Информативность оценки физического развития детей и подростков при популяционных исследованиях // Вопросы современной педиатрии. 2008. Т. 7. № 1. С. 26–28.
9. Леонов А.В., Матвеева Н.А., Кузмичев Ю.Г.,

Богомолова Е.С., Котова Н.В., Киселева О.С., Кувишинов М.В. Физическое развитие школьников Нижнего Новгорода // Российский педиатрический журнал. 2004. № 3. С. 10–14.

Сведения об авторах

Чагаева Наталья Викторовна – ассистент кафедры общественного здоровья и здравоохранения ГОУ ВПО Кировская ГМА Росздрава; e-mail: nataliachagaeva@bk.ru.

Попова Ирина Викторовна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики детских болезней ГОУ ВПО Кировская ГМА Росздрава; e-mail: pivkirov@yandex.ru.

Токарев Алексей Николаевич – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики детских болезней ГОУ ВПО Кировская ГМА Росздрава; e-mail: tan_propeda@mail.ru.

Кашин Александр Викторович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики детских болезней ГОУ ВПО Кировская ГМА Росздрава; e-mail: propeda@mail.ru.

Петров Борис Алексеевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры общественного здоровья и здравоохранения ГОУ ВПО Кировская ГМА Росздрава; e-mail: ivc@kirovgma.ru.

Беляков Владимир Александрович – кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой пропедевтики детских болезней ГОУ ВПО Кировская ГМА Росздрава; e-mail: ivc@kirovgma.ru.

ВОПРОСЫ МЕДИЦИНСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ

УДК 616-091-+37.01

Д.Е. Мильчаков

ВЗГЛЯД СТУДЕНТОВ НА ПАТОЛОГИЧЕСКУЮ АНАТОМИЮ КАК НА ДИСЦИПЛИНУ, ПРЕПОДАВАЕМУЮ В МЕДИЦИНСКОМ ВУЗЕ

D.Ye. Milchakov

STUDENTS' VIEW POINT ON PATHOLOGICAL ANATOMY AS A DISCIPLINE TAUGHT IN HIGHER MEDICAL SCHOOL

ГОУ ВПО Кировская ГМА Росздрава

Девяносто два респондента высказали субъективные пожелания в отношении изучаемого предмета. Некоторые из предложений вполне могут быть учтены в ходе учебного процесса в будущем.

Ключевые слова: патологическая анатомия, педагогика высшей школы.

92 respondents were asked to express their subjective wishes in regard to the studied subject. Some of the suggestions are worth being taken into consideration in educational process in future.

Key words: pathological anatomy, high school pedagogics.

Введение

В подготовке будущих врачей патологическая анатомия (ПА) как научно-прикладная дисциплина играет ведущую роль в формировании клинко-анатомического мышления у студентов. На III курсе студенты слабо представляют себе актуальность освоения морфологии патологических процессов и заболеваний, которые ещё не изучали и не видели в клинике.

С целью выяснения не только отношения студентов к дисциплине «патологическая анатомия» (ПА), но и улучшения способов подачи учебного материала с позиций современных информационных технологий были проанкетированы 92 студента III курсов лечебного и педиатрического факультетов, сдавшие экзамен только на «4» и «5». Анкетирование проводилось после сдачи экзамена.

Материалы и методы

Анкета состояла из 11 вопросов следующего содержания:

1. Нужно ли изучение ПА для практического врача?
2. Нужны ли лекции по ПА?
3. Какую учебную литературу Вы предпочитаете использовать при подготовке к занятиям? (только лекции; только учебник; и учебник, и лекции; дополнительную литературу; что-то другое).

4. Тест-контроль нужен в начале или в конце занятия? (нужен в начале занятия; в конце в качестве закрепляющего акцента; не нужен вовсе).

5. Нужна ли зарисовка микропрепаратов на занятиях? (да, это помогает лучше понять материал; сомневаюсь; нет, это лишнее).

6. Нужны ли описания макро- и микропрепаратов к занятиям? (да; сомневаюсь; нет).

7. Нужны ли коллоквиумы? (да; сомневаюсь; нет).

8. Нужны ли рефераты по избранным темам по ПА? (да; сомневаюсь; нет).

9. Как Вы оцениваете участие студентов в работе студенческого научного кружка? (высоко; низко; затрудняюсь ответить).

10. Что должно быть обязательно размещено на сайте кафедры? (отметить нужное).

– лекции; – практические задания; – ситуационные задачи; – вопросы тестового контроля к каждой теме; – вопросы к коллоквиуму; – экзаменационные вопросы; – другая информация (укажите какая).

11. Что необходимо учесть или дополнительно ввести в работу кафедры для более успешного усвоения материала по ПА для студентов на III курсе? (Ваши предложения).

Результаты и их обсуждение

1) Нужно ли изучение ПА для практического врача? (очень нужно; нужно; мало нужно; не нужно вовсе).

По этому вопросу мнение студентов было практически единодушно: ПА очень нужна (55 чел. – 59,7%), нужна (36 чел. – 39,1%) и только в одном случае респондент ответил – мало нужна.

2) Нужны ли лекции по ПА? (да; сомневаюсь; нет).

Необходимость чтения лекций выбрало 90 студентов – 97,7%, а два студента выразили сомнения в их необходимости.

3) Какую учебную литературу Вы предпочитаете использовать для подготовки к занятиям? (только лекции; только учебник; и то, и другое; дополнительную литературу к предложенной теме; что-то другое).

При подготовке к занятиям и экзаменам отдали предпочтение только лекциям 8 студентов, только учебнику – 9 человек, использовали в подготовке и лекции, и учебник – 75 студентов (81,5%), прибегали к дополнительной литературе – 10 человек, а пользовался электронной библиотекой при подготовке – один человек.

4) Тест-контроль нужен в начале или в конце занятия? (в начале; в конце; не нужен вовсе).

Проведение тестового контроля одобрили в конце занятия в качестве закрепляющего акцента 64 человека – 69,5%.

5) Нужна ли зарисовка микропрепаратов на занятиях? (да, это помогает лучше понять материал; сомневаюсь; нет, это лишнее);

зарисовка микропрепаратов получила поддержку не у всех («за» проголосовало 73 студента – 79,3%).

6) Нужны ли описания макро- и микропрепаратов к занятиям? (да; сомневаюсь; нет).

Целесообразность изучения и описания макропрепаратов отметили все студенты.

7) Нужны ли коллоквиумы? (да; сомневаюсь; нет).

Важность коллоквиумов по блокам тем отметили 87 респондентов – 94,5%.

8) Нужны ли рефераты по избранным темам по патанатомии? (да; сомневаюсь; нет).

Интерес к написанию рефератов по избранным темам проявили 58 человек из опрашиваемых – 63%, причём были пожелания заслушивать их на практических занятиях или размещать на сайте кафедры в рубрике: работы студентов.

9) Как Вы оцениваете участие студентов в работе научного кружка? (высоко; низко).

Достаточно высоко котируется у студентов работа в СНО – «за» высказались 45 студентов (48,9%), низкой оценили работу 29 из опрашиваемых (31,5%), затруднились ответить – 18 человек (19,5%).

10) Что обязательно должно быть размещено на сайте кафедры?

(отметить нужное)

- лекции;
- практические задания;
- ситуационные задачи;
- вопросы тестового контроля к каждой теме;
- вопросы к коллоквиуму;
- вопросы к экзамену;
- другая информация (укажите какая).

Кроме перечисленных позиций высказывались пожелания в размещении рефератов, докладов, сообщений, если они по-настоящему достойны, чтобы с ними ознакомились (материалы, подготовленные самими студентами).

11) Что необходимо учесть или дополнительно ввести в работу кафедры для более успешного усвоения материала патологической анатомии на III курсе? (Ваши предложения).

После проведённого анкетирования с некоторыми из них удалось побеседовать и предлагалось свободно высказать свои соображения по методике преподавания ПА.

Кроме обязательного СНО подумать о возможности введения таких вариантов дополнительного образования, как «вечерний семинар, факультатив», где вполне могла бы реализовываться мотивация студентов к более глубокому подходу в изучении предмета, творческой проработке отдельных тем.

Неплохо было бы предусмотреть такой способ мотивации, как «круглые столы», которые заняли бы своё место в дополнительной подготовке и получении знаний по ПА в системе: Факультатив – Круглый стол – СНО.

Единодушным было мнение по поводу обязательности демонстрационных вскрытий трупов (в конце семестра или года).

Оказалось, что практически у большинства главным пожеланием было выравнивать по часам обучение в семестрах. Мотивировалось это тем, что при разборе частной патологии не хватало времени для более детального и более глубокого понимания сути разбираемой патологии. Высказывались пожелания (как вариант) сделать занятия два раза в неделю или ввести типа «вечерних семинаров, факультативов».

В качестве пожеланий прозвучало сожаление, что частная патология разбирается в отрыве от регионарных особенностей и без сравнения с другими регионами. Если бы это присутствовало, то материал усваивался не как-то отстранённо, а с пониманием, что эта проблема до сих пор остаётся важной. В крайнем случае, если что-то из статистических материалов привести не удастся, то может быть как вариант в сравнении с другими областями (республиками) ПФО или российскими показателями.

Были высказаны пожелания в проведении «круглых столов», где можно было бы не только разобрать рефераты и доклады, над которыми работали студенты, но и рассмотреть возможные клинические примеры по разбираемым темам, сравнить норму и патологию.

Вообще, надо сказать, что студенты не против творческих заданий, которые были бы для них дополнительной возможностью «окунуться в поиск», получить дополнительную информацию.

В качестве наглядного пособия выражалась возможность подключения к процессу обучения учебных фильмов, обновления макро- и микропрепаратов, наличие стендов, плакатов и т.п. Для лучшего закрепления материала предлагалось коллоквиумы устраивать чаще, но с меньшим объёмом информации.

Заключение

Таким образом, проведённое анкетирование и опрос выявили, что отработанная форма преподавания ПА по материалам учебников, лекций, макро- и микропрепаратов в целом оптимальна и не нуждается в коренной ломке. Однако следует предусмотреть в рамках одного занятия в целях ознакомления с работой ПАБ (ПАО) выход на секцию (в морг), а также возможность «уравнивания» часов занятий по семестрам в целях лучшего усвоения частной патологии, либо узаконить введение элективных курсов по ПА в IX–XII семестрах (в рамках самостоятельной работы под контролем преподавателя), выделить для этого не менее 6–8 часов на каждую группу.

Отдельно хочется сказать, что назрела такая необходимость иметь кафедре свой учебный сайт (в рамках сайта КГМА), где были бы сфокусированы основные вопросы по интересующим студента темам, где помещались бы наиболее значимые интересные изыскания и доклады самих студентов и т.п.

Считаю, что работа в этом направлении способствовала бы не только большей заинтересованности студентов в предмете, но и открывала бы неограниченные возможности не только одарённым, талантливым, но и усидчивым, скромным и трудолюбивым студентам, которые попросту предпочитают «держаться в тени». Здесь для тех и других условия были бы абсолютно равными, а главенствующим в такой интеллектуальной борьбе было бы ТВОРЧЕСТВО.

Сведения об авторе

Мильчаков Дмитрий Евгеньевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической анатомии с секционным курсом ГОУ ВПО Кировская ГМА Росздрава, e-mail: almi-vtk@yandex.ru.

УДК 378.18+215

Л.Г. Сахарова, В.Е. Слотин, А.Г. Поляков

РАЗВИТИЕ КУЛЬТУРЫ МЕЖКОНФЕССИОНАЛЬНЫХ ОТНОШЕНИЙ У СТУДЕНТОВ МЕДИЦИНСКОГО ВУЗА

L.G. Sakharova, V.E. Slotin, A.G. Polyakov

DEVELOPMENT OF CULTURE OF INTERCONFESSIONAL RELATIONS AMONG STUDENTS IN HIGHER MEDICAL SCHOOL

ГОУ ВПО Кировская ГМА Росздрава

*ГОУ ВПО Филиал Московского
государственного индустриального
университета в г. Кирове*

В данной статье рассматриваются особенности развития культуры межконфессиональных отношений у студентов медицинского вуза в учебной и внеучебной деятельности.

Ключевые слова: культура межконфессиональных отношений, медицинский вуз, студенчество, учебная и внеучебная деятельность.

The article is dedicated to peculiarities in the development of culture of interconfessional relations among medical students and in their educational and extra-curricular activity.

Key words: culture of interconfessional relations, higher medical school, students, educational and extra-curricular activity.

Сущность понятия «культура межконфессиональных отношений»

Врачебная деятельность в современных условиях предполагает постоянное общение с представителями различных социальных групп, в том числе и религиозных. Сочетание профессиональных

особенностей общения и общих нравственных норм определяют основы профессиональной этики. От молодого специалиста, работающего в рамках сферы «человек-человек», требуется высокий уровень развития коммуникативных качеств. В настоящее время компетентное и бесконфликтное общение зависит от уровня общей образованности специалиста медицинской сферы, учета особенностей поведения пациентов, зависящих и от религиозной принадлежности.

Межконфессиональные отношения – это общение представителей различных конфессиональных групп в самых разнообразных сферах жизни и деятельности человека, включая и медицинскую сферу. Педагоги делают акцент на важность когнитивной составляющей данного понятия: «Культура межконфессиональных отношений – наличие у человека представлений о сути своей религиозной культуры, уважения и понимания других религиозных культур, наличия стремления к взаимопониманию с представителями других конфессиональных групп» [1].

В настоящее время прослеживаются тенденции культурологического подхода к процессу воспитания личности, включающему воспитание религиозной толерантности и культуры межконфессиональных отношений. В начале 1990-х гг. при анализе всестороннего развития личности в педагогической литературе (Е.В. Бондаревская, О.С. Гозман, В.С. Кукушкин, Б.Т. Лихачев, М.Г. Яновская и др.) отмечается важность интеграции интеллектуальной, политической, нравственно-правовой и эстетической культуры личности, основой которых является комплекс таких норм и сложных гражданских чувств, как понимание приоритета общечеловеческих ценностей, «учиться учению и труду», умелого сочетания интересов общества, коллектива и личности, доверие и терпимость к людям [2].

Опираясь на базовые компоненты содержания процесса воспитания «человека культуры», выявленные Е.В. Бондаревской, мы сформулировали базовые компоненты содержания процесса воспитания культуры межконфессиональных отношений у учащейся молодежи:

- интериоризация учащейся молодежью универсальных общечеловеческих ценностей, отраженных в различных религиозных учениях: осмысление единства человеческого рода и себя как неповторимой части; диалог между различными культурами и народами; свобода, равенство, человечность;

- освоение материальных и духовных ценностей общечеловеческой и религиозной культур – художественных, музыкальных, литературных, нравственных – путем ознакомления, их охраны, возрождения в творческих видах деятельности;

- развитие опыта гражданского поведения: участие в гражданских делах, проявление гражданских чувств, отстаивание религиозных прав человека;

- накопление опыта проживания эмоционально-насыщенных ситуаций гуманного поведения: проявление учащейся молодежью религиозной терпимости;

– самовоспитание и самооценка: рефлексия по поводу совершенного, проектирование поведения в поликонфессиональной среде, овладение способами самосовершенствования.

Воспитывающая роль социально-гуманитарных дисциплин

Воспитание культуры межконфессиональных отношений в ГОУ ВПО Кировская государственная медицинская академия Росздрава осуществляется в рамках учебной и внеучебной деятельности студентов. Общий результат обеспечивается междисциплинарной интеграцией усилий по развитию культуры межконфессиональных отношений в ходе практических занятий, научно-исследовательской деятельности в рамках изучаемых дисциплин.

В контексте формирования общей политической культуры осуществляется ознакомление студентов с правовыми основами регулирования государственно религиозных и межконфессиональных отношений. Традиционную приверженность к сохранению межконфессионального мира в России отмечали многие философы и политики, включая современных. В апреле 2007 года Президент РФ В.В. Путин в Послании Федеральному собранию Российской Федерации отметил: «Наша страна исторически формировалась как союз многих народов и культур. И основу духовности самого Российского народа испокон веков составляла идея общего мира – общего для людей различных национальностей и конфессий» [3].

Также молодым специалистам-врачам необходимы знания по основам религиоведения с целью предотвращения конфликтных ситуаций и непонимания при обслуживании пациентов, принадлежащих к различным конфессиональным группам [4].

В Государственных образовательных стандартах высшего и профессионального образования Российской Федерации, образовательных программах высшего и послевузовского профессионального образования, программах развития воспитательной работы вузов дан ориентир на формирование системы знаний и социально-личностных компетенций у студентов, являющихся основой культуры межконфессиональных отношений.

К числу социально-личностных компетенций относятся адаптационно-цивилизационные, социально-организационные, коммуникативные; ценностно-смысловые, социально-трудовые.

Например, врачам, как и педагогам, в профессиональном плане необходимо принимать участие в межконфессиональном диалоговом взаимодействии, учитывать специфику поведения людей в медицинском учреждении, продиктованную религиозными нормами. Государственный образовательный стандарт высшего профессионального образования для специальности 040100 – Лечебное дело (квалификация – врач) ориентирует на то, чтобы студент в ходе изучения обязательных социально-гуманитарных дисциплин (философии, отечественной истории, биоэтики и др.) получил представления о роли религии в истории, роли христианства в европейской

цивилизации, роли православия в России, культурной самоидентичности и культурных традициях, тенденциях культурной интернационализации в современном мировом процессе, национально-государственных интересах России, гражданском обществе, основных направлениях внутренней и внешней политики России. При подготовке специалистов данной квалификации, осуществляющих работу с людским потенциалом, рекомендуется включать для изучения дисциплины социально-гуманитарного цикла, имеющие региональную, национально-этническую специфику [5].

Профессионально-этическая подготовленность будущего специалиста любой сферы профессиональной деятельности формируется всем циклом учебных дисциплин специальности. Формирование же культуры межконфессиональных отношений в первую очередь осуществляется в рамках социально-гуманитарного цикла, входящих в состав федерального и регионального компонентов Государственного образовательного стандарта высшего и профессионального образования: отечественная история, политология, социология, философия и др.

Анализ тематики факультативных и элективных курсов в вузах Российской Федерации, направленных на более углубленное формирование социально-личностных качеств, значимых для развития культуры межконфессиональных отношений, показал, что в большинстве вузов студентам предлагаются курсы лишь косвенно способствующие формированию. Например, для будущих специалистов медицинской сферы в вузах России практикуются следующие факультативные и элективные курсы, направленные на формирование КМКО: религиоведение, христианская антропология, история взаимоотношений РПЦ и государства в X–XX вв., краеведение (ГОУ ВПО Кировская государственная медицинская академия Росздрава), религиозная этика, религия и современность, коммуникативная деятельность, история религий, социально-демографические проблемы в Республике Башкирия (ГОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет). Элективный курс «Религиоведение» в качестве одной из главных задач ставит развитие у студенческой молодежи культуры межконфессиональных отношений. Это обусловлено поликонфессиональным и многонациональным составом академии.

Они позволяют понять и наметить общую канву междисциплинарных связей при формировании социально-личностных компетенций, составляющих основу культуры межконфессиональных отношений. Данные выводы нами осуществлены на основе анализа рабочих программ, их социально-личностной направленности, целей и задач образования и воспитания (обращенных к личности студента), определения значимости ответов в соответствии с поставленными нами в рамках нашего исследования (рис. 1).

Использование потенциала студенческих молодёжных объединений в воспитании культуры межконфессионального общения

В высших учебных заведениях нередко количество учебных часов на изучение социально-гу-

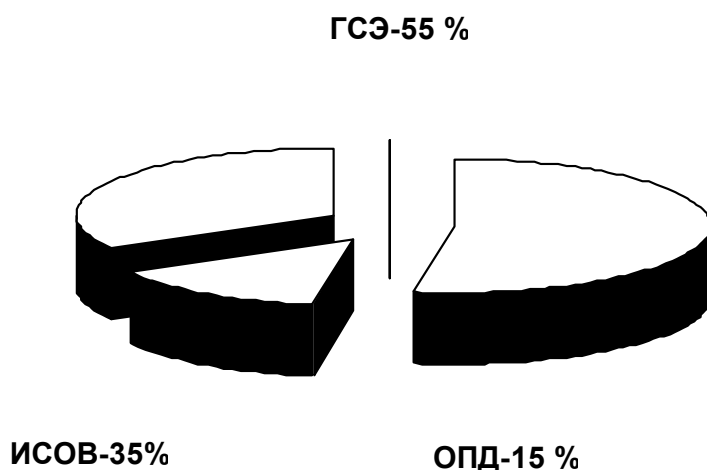


Рис. 1. Роль учебных дисциплин и воспитательной деятельности вуза в формировании социально-личностных компетенций у будущих специалистов медицинской сферы. Обозначения: ГСЭ – общегуманитарные и социально-экономические дисциплины, ИСОВ – интегрированная система обучения и воспитания, ОПД – дисциплины отраслевой подготовки

манитарных дисциплин является недостаточным. Выходом из данной ситуации может являться инновация Кировской государственной медицинской академии. Суть ее в том, что академия осуществляет сотрудничество с молодежными объединениями историко-патриотического и краеведческого характера (ИКМНО «Самобытная Вятка»; объединение «Основы поликультурного общения», клуб «Согласие» при Центре детского творчества с изучением прикладной экономики г. Кирова и др.) по проблемам формирования у молодежи ключевых компетенций и воспитанию духовно-нравственных качеств. Молодежные объединения более свободны в выборе сфер деятельности. Они могут являться как структурным подразделением вуза, так и иметь самостоятельный характер.

Одной из эффективных форм работы со студентами-медиками, членами молодежных объединений, является проведение учебных мастерских с участием специалистов в области этнологии, психологии, педагогики, религиоведения. Главным принципом организации работы в рамках молодежных объединений является ориентация на практическую работу: научные исследования, проблемный поиск, решение практических задач, моделирование возможных ситуаций. Широко применяется метод «культурных ассимиляторов», способствующий погружению в возможную ситуацию и поиск наиболее приемлемого выхода из нее, не порождающего конфликтную ситуацию. Данный метод успешно используется в ходе массовых мероприятий: вечеров национальных культур, народно-религиозных праздников, краткосрочных экспедиций и экскурсий к местам компактного проживания различных этноконфессиональных групп в Кировской области.

При организации научной работы студентов-медиков следует обращать внимание на ее практическую значимость для будущей профессиональной деятельности. Тематика рефератов и научных статей должна строиться на основе интеграции медицин-

ских и религиоведческих знаний. Например, «Роль ежедневной молитвы о здравии в культуре православия», «Врачевание в христианской агиографии», «Христианский взгляд на болезнь: взаимосвязь духовного и физического начал» и др. [6].

Профилактике конфликтов в медицинской сфере на религиозной почве способствует развитие представлений о региональной специфике религиозного сознания населения.

Изучение истории развития народной медицины, влияние религии на отношение к медицине, использование положительного религиозного влияния на эмоционально-психологическое состояние пациентов имеет важное значение для формирования профессиональной компетентности будущего врача. В Кировской области, являющейся сельскохозяйственным регионом, длительное время сохранялось и сохраняется особое доверие к знахарству. По данным социологических опросов, проведенных студентами-медиками, в 2007–2008 гг. среди 1705 человек, представляющих различные этноконфессиональные группы в Кировской области, 8,5% опрошенных главной причиной становления своей религиозности и обращения к той или иной религии отметили свою болезнь или болезнь родственников, 28–40% респондентов верят в экстрасенсов и колдовство [7]. Работа с архивными источниками, отражающими примеры особого тяготения жителей региона к знахарству, ориентирует будущих врачей на внимательное отношение к пациентам, профилактику негативных последствий излишнего доверия к народно-религиозной медицине. В период новейшего времени об особенностях жизни в вятской деревне отмечалось: «До сих пор существуют суеверия, знахарство, ворожба, колдовство <...>. Прежде чем обращаться к медперсоналу, обращаются к своим знахаркам и ворожейкам» [8]. Подобные примеры способствуют стимулированию эмоциональной сферы и активизации познавательного интереса у студенческой молодежи к вопросу связи религии и медицины. Умение

тактично убеждать наиболее религиозную часть населения в значимости официальной медицины при уважительном отношении к религиозным чувствам пациента – одна из составляющих профессиональной этики врача.

Таким образом, воспитание культуры межкультурных отношений у студентов медицинских вузов в условиях учебной и внеучебной деятельности, интеграции усилий совместно со студенческими молодежными объединениями способствует не только формированию профессиональных компетенций, но и гражданственности, активной жизненной позиции, стремлению к сохранению социального мира.

Список литературы

1. Педагогические технологии: Учебное пособие для студентов педагогических специальностей / Под ред. В.С. Кукушкина. М.: МарТ, 2006. 336 с.
2. Лихачёв Б.Т. Педагогика. Курс лекций. Учебное пособие для студентов пед. учебн. заведений и слушателей ИПК и ФПК. М.: «Прометей», 1992. 102 с.
3. Послание Федеральному Собранию Российской Федерации Президента России Владимира Путина // Российская газета. 2007. № 90. С. 3.
4. Сахарова Л.Г. Формирование культуры межкультурных отношений у молодежи: учебно-методическое пособие. Киров, 2009. С. 5–18, 64.
5. Государственный образовательный стандарт высшего профессионального образования. Специальность

– Лечебное дело. Квалификация – врач. М., 2000. С. 4–6; Государственный образовательный стандарт высшего профессионального образования. Специальность – «Товароведение и экспертиза товаров (по областям применения). Квалификация – товаровед. М., 2000. С. 16–19.

6. Сахарова Л.Г. Формирование культуры межкультурных отношений у молодежи: учебно-методическое пособие. Киров, 2009. С. 64–65.

7. Поляков А.Г. Религиозное сознание населения Кировской области // Самобытная Вятка: история и культура. Сборник научных статей. Киров, 2007. С. 126–134.

8. Сахарова Л.Г. Формирование культуры межкультурных отношений у молодежи: учебно-методическое пособие. Киров, 2009. С. 51.

9. Государственный архив социально-политической истории Кировской области. Ф.1255. Оп. 2, Д. 3, Л. 73.

Сведения об авторах

Сахарова Людмила Геннадьевна – кандидат исторических наук, доцент кафедры социальных наук ГОУ ВПО Кировская ГМА Росздрава; e-mail: vas701@rambler.ru.

Слотин Владимир Евгеньевич – кандидат исторических наук, преподаватель кафедры социальных наук ГОУ ВПО Кировская ГМА Росздрава; e-mail: cosiology@rambler.ru.

Поляков Алексей Геннадьевич – кандидат исторических наук, доцент кафедры гуманитарно-социальных дисциплин ГОУ ВПО Филиал Московского государственного индустриального университета в г. Кирове; e-mail: agp17@rambler.ru.

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ ЖУРНАЛА «ВЯТСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК»

Учредителем научно-практического журнала «Вятский медицинский вестник» является ГОУ ВПО Кировская Государственная медицинская академия Росздрава. Журнал издается с 1998 года и зарегистрирован в Министерстве РФ по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций под № ПИ 77-12-440 от 19.04.2002 г. «Вятский медицинский вестник» распространяется по медицинским библиотекам и библиотекам высших медицинских учебных заведений и научно-исследовательских институтов РФ, по лечебно-профилактическим учреждениям Волго-Вятского региона. Периодичность журнала составляет четыре раза в год, объем 70 стр.

Журнал предназначен как для научно-медицинской общественности, так и для широкого круга читателей: преподавателей медицинских учебных заведений, научных работников медико-биологического профиля, практикующих врачей, руководителей и организаторов здравоохранения.

«Вятский медицинский вестник» адресован не только профессионалам, но будет интересен и молодым специалистам, только начинающим свой путь в практической или научной медицине. В журнале много места отводится материалам обучающего и справочного характера, публикуются лекции и теоретические обзоры по актуальным проблемам клинической медицины ведущих ученых-специалистов Кировской государственной медицинской академии и других вузов России. На его страницах рассматриваются новые направления развития медицины, эффективные методы диагностики и лечения широкого круга заболеваний у детей и взрослых. Помимо этого журнал регулярно печатает материалы по правовым аспектам медицинской помощи населению, организации здравоохранения, медицинской психологии, социологии, по гигиене, по вопросам этики, духовности, а также по истории медицины Волго-Вятского региона.

Авторам, желающим опубликовать свои материалы в нашем журнале, рекомендуем принять во внимание следующие сведения.

1. Редакция ставит в известность своих авторов, что статьи, представляемые в «Вятский медицинский вестник», должны соответствовать «Единым требованиям к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы»*. Статьи, не отвечающие «Единым требованиям...», по правилам нашего журнала не принимаются к печати.

2. Журнал «Вятский медицинский вестник» является рецензируемым. Представление ранее опубликованных и посланных в другие издания работ не допускается.

3. К печати принимаются рукописи в виде компьютерной версии на дискете или CD-диске с распечаткой на бумажном носителе в одном экземпляре, оформленной согласно п. 2, 4 и 6–8.

4. Рукопись, поступающая в журнал, должна иметь направление, заверенное печатью учрежде-

ния, в котором выполнена работа (с визой руководителя или уполномоченного лица с экспертным заключением о возможности опубликования). В случае, если статья написана единственным автором и он является соискателем, аспирантом или сотрудником без ученой степени, то необходима виза от научного руководителя или заведующего кафедрой. Всем авторам надлежит подписать экземпляр статьи, расшифровав Ф.И.О. Ставя свои подписи под статьей, авторы передают права на издание рукописи редакции журнала.

5. Принятые к рассмотрению рукописи по решению редакции направляются на рецензирование членам редакционной коллегии либо внешним рецензентам. Окончательное решение о публикации статьи принимается редакционной коллегией на основании мнения рецензентов, авторы извещаются об этом заранее. Рукописи не возвращаются.

6. Авторы просим придерживаться следующих правил:

а) рукопись печатайте через один интервал во всем тексте, включая титульную страницу, резюме, текст, список литературы, таблицы и подписи к рисункам. Нумерация страниц последовательная, начиная с титульной, в верхнем правом углу каждой страницы. Для печати используйте текстовый редактор **Microsoft Word 97, 2000 или XP**, шрифт **Times New Roman** размером 14;

б) заголовок статьи оформляйте следующим образом:

- УДК,
- инициалы и фамилии авторов,
- название статьи,
- название учреждения, где выполнялась работа;

в) текст статьи должен содержать объективную, достоверную, актуальную информацию и завершаться заключением. Рекомендуемый размер обзорных статей или лекций до 15 страниц, оригинальных – до 10 страниц. Публикации оригинальных исследований должны быть разбиты на рубрики: введение, материалы и методы исследования, результаты и их обсуждение, выводы;

г) список литературы оформляйте в соответствии с требованиями п. 8;

д) после списка литературы обязательны (на русском и английском языке) инициалы и фамилии авторов, полное название статьи, название организации, резюме статьи размером 150–200 знаков и ключевые слова;

е) на последней странице файла необходимо представить сведения об авторах (Ф.И.О. полностью, ученая степень, ученое звание, место работы, должность, почтовый адрес, номер телефона и **e-mail**);

ж) все разделы статьи тщательно выверите, на дискете или CD-диске запишите только конечную версию рукописи;

з) дайте файлу понятное название (по фамилии первого автора), укажите на наклейке дискеты или упаковке CD-диска название файла.

7. Библиографическое описание литературных источников в списке литературы приводится в соответствии с ГОСТ Р 7.0.5 – 2008 «Библиографическая ссылка». В тексте статьи цифровые ссылки на литературные источники даются в строгом соответствии со списком литературы (в алфавитном порядке) и заключаются в квадратные скобки. В оригинальных статьях цитируется не более 15, в обзорах – не более 60 источников. Выполнение перечисленных требований и следование приведенным ниже примерам оформления приставейного списка исключит вмешательство редакции журнала в авторский оригинал и сократит срок опубликования рукописи.

Примеры библиографического описания источников в списке литературы:

а) Книга одного автора:

1. *Гончарова Т.А.* Энциклопедия лекарственных растений. М.: Изд-во Дом МСП, 2001. 1120 с.
2. *Скулачев В.П.* Кислород и явления запрограммированной смерти. М., 2000. 48 с.

б) Книга двух, трех авторов:

1. *Владимиров Ю.А., Арчаков А.И.* Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. М., 1972. 252 с.
2. *Хафизьянова Р.Х., Бурыкин И.М., Алеева Г.Н.* Математическая статистика в экспериментальной и клинической фармакологии. Казань: Медицина, 2006. 374 с.

в) Книга четырех и более авторов:

1. Основы научных исследований: Учебник для вузов / В.И. Крутов [и др.]. – М.: Высшая школа, 1989. 400 с.
2. Экспериментальное моделирование и лабораторная оценка адаптивных реакций организма / И.А. Волчегорский [и др.]. Челябинск, 2000. 167 с.

г) Статьи из книг, журналов, сборников:

1. *Лаптева Е.Н., Роцин В.И., Султанов В.С.* Специфическая активность полипrenoльного препарата «Ропрен» при токсическом поражении печени в эксперименте // Клиническое питание. 2007. № 3. С. 28–32.
2. *Петричук С.В., Шищенко В.М., Духова З.Н.* Цитоморфометрический метод в оценке функциональной активности митохондрий лимфоцитов в норме и при патологии // Митохондрии в патологии. Материалы всероссийского совещания. Пушино, 2001. С. 19–20.

3. *Трифопова О.Ю., Хазанов В.А.* Регулятор энергетического обмена «Кардиохит» в комплексной терапии больных ишемической болезнью сердца // Регуляторы энергетического обмена. Клинико-фармакологические аспекты / Под ред. В.А. Хазанова. Томск: Изд-во Том. ун-та, 2006. С. 114–119.

д) Иностранные издания:

1. *Lin M.T., Beal M.F.* Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in neurodegenerative diseases // Nature. 2006. Vol. 443. P. 787–795.
2. *Pengelly A., Bone K.* The constituents of medicinal plants: an introduction to the chemistry and therapeutics of herbal medicine. Wallingford: Allen & Unwin, 2004. 184 p.

е) Диссертации, авторефераты:

1. *Мазина Н.К.* Системный подход к обоснованию применения регуляторов энергетического обмена в схемах фармакотерапии и оздоровления: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Томск, 2007. 46 с.

ж) Ссылки на электронные ресурсы:

1. Доклад о состоянии здравоохранения в мире, 2008 г. [Электронный ресурс]. URL: http://www.who.int/whr/2008/whr08_ru.pdf (Дата обращения: 15.05.2009).
2. *Иванова А.Е.* Проблемы смертности в регионах Центрального федерального округа // Социальные аспекты здоровья населения. 2008. [Электронный ресурс]. № 2. URL: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/54/30/> (Дата обращения: 19.09.2009).

8. В качестве иллюстраций к статье принимаются черно-белые фотографии в электронном виде (формат tiff или jpeg с разрешением до 600 dpi), включенные в файл статьи как целый внедренный объект. Графический материал в виде диаграмм и графиков должен быть подготовлен для черно-белой печати, серые и черные заливки следует заменить на косую, перекрестную или иную штриховку. Все буквы, цифры и символы на рисунках должны быть четкими. Нумерация рисунков последовательная в соответствии с порядком упоминания в тексте.

Рукописи направляйте по адресу: 610027, г. Киров, ул. К. Маркса, 112, Кировская Государственная медицинская академия, редакция журнала «Вятский медицинский вестник», ответственному секретарю Мазин Н.К.

На страницах журнала предполагается размещение рекламы о медицинских и оздоровительных организациях и учреждениях, сведения о новых лекарственных препаратах, изделиях медицинской техники, продуктах здорового питания. Приглашаем Вас к публикации перечисленной информации на страницах нашего журнала в виде статьи, доклада или рекламы.

Тарифы на размещение рекламного материала:

Площадь на полосе	Черно-белая печать, руб.
1/1 210*280мм (А4)	2500
1/2	2000
1/4	1000
1/8	500
1/16	250
Текстовая реклама	50 руб. за 1 кв. см

Мнение редакции и авторов может не совпадать.

Формат 60x84^{1/8}. Бумага офсетная. Гарнитура Times New Roman.
Печать офсетная. Усл.п.л. 9,30. Тираж 200. Заказ 2754.
Отпечатано в ООО «Кировская областная типография».
610000, г. Киров, Динамовский пр., 4
www.printkirov.ru