

РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ ЕСТЕСТВОЗНАНИЯ
ИЗДАТЕЛЬСКИЙ ДОМ «АКАДЕМИЯ ЕСТЕСТВОЗНАНИЯ»
THE RUSSIAN ACADEMY OF NATURAL HISTORY
PUBLISHING HOUSE «ACADEMY OF NATURAL HISTORY»

НАУЧНОЕ ОБОЗРЕНИЕ. МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ № 2
SCIENTIFIC REVIEW. MEDICAL SCIENCES 2016

Учредитель:
Издательский дом
«Академия Естествознания»,
440026, Россия, г. Пенза,
ул. Лермонтова, д. 3

Founding:
Publishing House
«Academy Of Natural History»
440026, Russia, Penza,
3 Lermontova str.

Адрес редакции
440026, Россия, г. Пенза,
ул. Лермонтова, д. 3
Тел. +7 (499) 704-1341
Факс +7 (8452) 477-677
e-mail: edition@rae.ru

Edition address
440026, Russia, Penza,
3 Lermontova str.
Tel. +7 (499) 704-1341
Fax +7 (8452) 477-677
e-mail: edition@rae.ru

Подписано в печать 25.01.2016
Формат 60x90 1/8

Типография ИД
Издательский дом
«Академия Естествознания»,
440026, Россия, г. Пенза,
ул. Лермонтова, д. 3

Signed in print 25.01.2016
Format 60x90 8.1

Typography
Publishing House
«Academy Of Natural History»
440026, Russia, Penza,
3 Lermontova str.

Технический редактор Доронкина Е.Н.
Корректор Андреев А.М.

Тираж 1000 экз.
Заказ НО 2016/2

Журнал «НАУЧНОЕ ОБОЗРЕНИЕ» выходил с 1894 по 1903 год в издательстве П.П. Сойкина. Главным редактором журнала был Михаил Михайлович Филиппов. В журнале публиковались работы Ленина, Плеханова, Циолковского, Менделеева, Бехтерева, Лесгафта и др.

Journal «Scientific Review» published from 1894 to 1903. P.P. Soykin was the publisher. Mikhail Filippov was the Editor in Chief. The journal published works of Lenin, Plekhanov, Tsiolkovsky, Mendeleev, Bekhterev, Lesgaft etc.



М.М. Филиппов (M.M. Philippov)

С 2014 года издание журнала возобновлено
Академией Естествознания

**From 2014 edition of the journal resumed by
Academy of Natural History**

Главный редактор: М.Ю. Ледванов
Editor in Chief: M.Yu. Ledvanov

Редакционная коллегия (**Editorial Board**)
А.Н. Курзанов (**A.N. Kurzanov**)
Н.Ю. Стукова (**N.Yu. Stukova**)
М.Н. Бизенкова (**M.N. Bizenkova**)
Н.Е. Старчигова (**N.E. Starchikova**)
Т.В. Шнуровозова (**T.V. Shnurovozova**)

НАУЧНОЕ ОБОЗРЕНИЕ. МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ

SCIENTIFIC REVIEW. MEDICAL SCIENCES

www.science-education.ru

2016 г.



***В журнале представлены научные обзоры,
литературные обзоры диссертаций,
статьи проблемного и научно-практического
характера по медицинским наукам***

The issue contains scientific reviews, literary dissertation reviews,
problem and practical scientific articles, based on medical sciences

СОДЕРЖАНИЕ

ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ РАБОТЫ ПСИХОЛОГА В СИСТЕМЕ ОКАЗАНИЯ ПСИХИАТРИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ <i>Балакина О.Н.</i>	5
СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕЗЕ ГЕСТОЗА КАК СОВОКУПНОСТИ ТИПОВЫХ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ И ПАТОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ, ОСЛОЖНЯЮЩИХ ТЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ <i>Глухова Т.Н., Чеснокова Н.П., Рогожина И.Е., Сергеева О.Н.</i>	12
ДИСКУССИОННЫЕ ВОПРОСЫ ПАТОГЕНЕЗА ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЙ ОТСЛОЙКИ ПЛАЦЕНТЫ (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР) <i>Гребнева О.С., Зильбер М.Ю., Волкова А.А.</i>	33
ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР: АДРЕНОСТИМУЛЯТОРЫ И ИХ РОЛЬ В ТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ <i>Каграманова З.С., Магомедова З.С.</i>	43
КОМПЛЕКСНАЯ ТЕРАПИЯ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ ПОЗДНЕГО ВОЗРАСТА <i>Лебедева Л.А., Брунова С.Н., Казаринов А.В., Кочеров С.В.</i>	54
ИСТОРИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ В РОССИИ <i>Лукьяненко П.И.</i>	59
ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР: СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ОСОБЕННОСТЯХ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ <i>Магомедова З.С., Каграманова З.С.</i>	68
СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ ЛИМФАТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ В ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ УСЛОВИЯХ И ПРИ ПАТОЛОГИИ <i>Николенко В.Н., Шугаева К.Я., Гусейнов Т.С.</i>	81
ЛИМФОЛОГИЯ КАК МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКАЯ НАУКА: СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ В РОССИИ И ИСТОРИЯ ИХ ФОРМИРОВАНИЯ <i>Петренко В.М.</i>	84
ПРИЕМЫ БИБЛИОГРАФИЧЕСКОГО ПОИСКА ИНФОРМАЦИИ ПО ЭНДОКРИНОЛОГИИ В ЭЛЕКТРОННОМ КАТАЛОГЕ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НАУЧНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ БИБЛИОТЕКИ <i>Решетова О.Н.</i>	91
ОРГАНИЗАЦИЯ ПСИХОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ ДЛЯ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С НАРУШЕНИЯМИ СЛУХА И ЗРЕНИЯ <i>Романова О.Б.</i>	95
ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЭФФЕКТИВНОСТИ И УДОВЛЕТВОРЕННОСТИ ТРУДОМ ВРАЧЕБНОГО ПЕРСОНАЛА ПСИХИАТРИЧЕСКОЙ СЛУЖБЫ <i>Руженская Е.В., Руженский В.И.</i>	102
ЦИТОКИНЫ, КАК ФАКТОР КОНТРОЛЯ В ТЕЧЕНИИ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ <i>Ханмурзаева Н.Б.</i>	109
ВОЗМОЖНОСТИ МЕТОДА ОЗОНОТЕРАПИИ В РЕАБИЛИТАЦИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) <i>Шаназаров Н.А., Лисовская Н.Ю., Лисовский Е.В., Шакирова А.Ф.</i>	113
ВОЗМОЖНОСТИ ТАНЦЕВАЛЬНО-ДВИГАТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ В РЕАБИЛИТАЦИИ ПОГРАНИЧНЫХ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ <i>Шуненков Д.А., Песнина М.А.</i>	120

CONTENTS

ORGANIZATIONAL ASPECTS OF WORK OF THE PSYCHOLOGIST IN SYSTEM OF RENDERING MENTAL HEALTH SERVICES <i>Balakina O.N.</i>	5
MODERN UNDERSTANDING OF THE PATHOGENESIS OF PREECLAMPSIA AS A SET OF SAMPLE PATHOLOGICAL PROCESS AND PATHOLOGICAL CONDITIONS, COMPLICATED PREGNANCY <i>Glukhova T.N., Chesnokova N.P., Rogozhina I.E., Sergeeva O.N.</i>	12
DISCUSSION PATHOGENESIS PREMATURE PLACENTAL ABRUPTION (REVIEW) <i>Grebneva O.S., Zilber M.Y., Volkova A.A.</i>	33
LITERARY REVIEW: AGONISTS AND THEIR ROLE IN THE TREATMENT OF BRONCHIAL ASTHMA <i>Kagramanova Z.S., Magomedova Z.S.</i>	43
COMPLEX THERAPY OF MENTAL DISORDERS LATE AGE <i>Lebedeva L.A., Brunova S.N., Kazarinov A.V., Kocherov S.V.</i>	54
HISTORICAL ASPECTS MAGNETIC RESONANCE IMAGING IN RUSSIA <i>Lukyanenok P.I.</i>	59
LITERARY REVIEW: MODERN CONCEPTS OF FUNCTIONAL FEATURES OF THE IMMUNE SYSTEM <i>Magomedova Z.S., Kagramanova Z.S.</i>	68
MODERN CONCEPTS OF THE STRUCTURAL-FUNCTIONAL ORGANIZATION OF THE LYMPHATIC SYSTEM IN PHYSIOLOGICAL CONDITIONS AND IN PATHOLOGY <i>Nikolenko V.N., Shugaeva K.Ya., Guseinov T.S.</i>	81
LYMPHOLOGY AS MEDICAL AND BIOLOGICAL SCIENCE: MODERN IDEAS IN RUSSIE AND HISORY OF THEIR FORMATION <i>Petrenko V.M.</i>	84
BIBLIOGRAPHIC SEARCHING TECHNIQUES FOR INFORMATION ON ENDOCRINOLOGY IN THE ELECTRONIC CATALOG OF THE CENTRAL SCIENTIFIC MEDICAL LIBRARY <i>Reshetova O.N.</i>	91
THE ORGANIZATION OF PSYCHOLOGICAL ASSISTANCE FOR CHILDREN AND TEENAGERS WITH THE HEARING DISORDER AND SIGHT <i>Romanova O.B.</i>	95
PSYCHOLOGICAL INDICATORS EFFICIENCY AND SATISFACTION WITH WORK OF THE MEDICAL PERSONNEL OF PSYCHIATRIC SERVICE <i>Ruzhenskaya E.V., Ruzhenskiy V.I.</i>	102
CYTOKINES AS A CONTROL FACTOR DURING ESSENTIAL HYPERTENSION <i>Khanmurzaeva N.B.</i>	109
THE CAPABILITY OF OZONOTHERAPY IN REHABILITATION OF ONCOLOGICAL PATIENTS (LITERATURE REVIEW) <i>Shanazarov N.A., Lisovska N.Yu., Lisovsky E.V., Shakirova A.F.</i>	113
OPPORTUNITIES DANCING AND MOTIVE THERAPIES IN REHABILITATION BOUNDARY MENTAL DISORDERS <i>Shunenkov D.A., Pesnina M.A.</i>	120

УДК 616.89

**ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ РАБОТЫ ПСИХОЛОГА
В СИСТЕМЕ ОКАЗАНИЯ ПСИХИАТРИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ****Балакина О.Н.***Областная клиническая психиатрическая больница «Богородское», Иваново,
e-mail: elena37r@yandex.ru*

В статье рассматриваются организационные аспекты психологической помощи в структуре службы психического здоровья. Приведены исторические моменты формирования психологической помощи, её развитие в динамике. Приведена нормативная база, регламентирующая работу психолога в разные годы. Особое внимание в статье уделено современному правовому статусу клинического психолога, штатной обеспеченности, методическим принципам работы. В качестве примера приведен опыт работы крупной психиатрической больницы, её обеспечение психологами, задачи, которые перед ними ставятся и методы работы. Комплексный подход в оказании психологической помощи больным психиатрического профиля может значительно содействовать уменьшению частоты рецидивов, госпитализаций. Вместе с тем в работе показаны недостатки организационного обеспечения деятельности психологов на сегодняшний день, необходимость доработки данных аспектов на государственном уровне.

Ключевые слова: психологическая служба, организация деятельности.

**ORGANIZATIONAL ASPECTS OF WORK OF THE PSYCHOLOGIST
IN SYSTEM OF RENDERING MENTAL HEALTH SERVICES****Balakina O.N.***Regional clinical psychiatric hospital "Bogorodskoye", Ivanovo, e-mail: elena37r@yandex.ru*

In article organizational aspects of psychological assistance in structure of service of mental health are considered. The historical moments of formation of psychological assistance, its development are given in dynamics. The regulatory base regulating work of the psychologist in different years is given. The special attention in article is paid to modern legal status of the clinical psychologist, regular security, the methodical principles of work. Experience of large lunatic asylum, its providing with psychologists, tasks which are set for them also work methods is given as an example. The integrated approach can assist in rendering psychological assistance to patients of a psychiatric profile considerably to reduction of frequency of recurrence, hospitalization. At the same time in work shortcomings of organizational support of activity of psychologists today, need of completion of these aspects at the state level are shown.

Keywords: psychological service, organization of activity.

Психиатрическая помощь относится к комплексным дисциплинам, в которой основным компонентом является медицинское вмешательство, а дополнительным, но не менее важным – психологическое, социальное, педагогическое сопровождение пациентов. Ввиду этого компетентность всех специалистов, участвующих в оказании психиатрической помощи, требует постоянного повышения, расширения профессиональных возможностей [14]. Необходимость наличия квалифицированных психологов в системе оказания психиатрической помощи населению давно ни у кого не вызывает сомнения. Начало сотрудничества психологов и психиатров уходит корнями в 70-80 года XIX века, когда в России и Европе были созданы психологические лаборатории в клиниках нервных и душевных болезней. Идея открытия таких лабораторий принадлежала врачам – психиатрам и психологам, работающим с ними. Первая в мире экспериментально-психологическая лаборатория была основана Вундтом в Лейпциге в 1879 году. Его последователем

стал В.М. Бехтерев, который открыл такую лабораторию в 1885 г. в Казани, а затем и в Санкт-Петербурге. В Москве подобную работу провели С.С. Корсаков и А.А. Токарский, создав психологическую лабораторию в психиатрической клинике при медицинском факультете Московского университета. Появились психологические лаборатории в Киеве, и в Дерпте (сейчас Тарту). Применение психологических знаний в психиатрии стало неотъемлемой частью лечебного процесса. Практикующие врачи-психиатры понимали, что для лечения душевнобольных надо иметь представление о здоровой психике и ее проявлениях. Вот здесь и проявлялась необходимость в использовании ресурсов психологической науки.

XX век в отечественной психологии можно назвать золотым по количеству ученых с мировым именем. Нельзя в историческом контексте пройти мимо имен С.Я. и С.Л. Рубинштейн, Б.В. Зейгарник, Л.С. Выготского, А.Р. Лурия, А.Н. Леонтьева, Б.Г. Ананьева и др. Их труды, по достоинству, являются ру-

ководством к действию для всех практикующих клинических психологов [5].

Открытие в 1965 г. в МГУ факультета психологии и кафедры пато- и нейропсихологии, а вслед за ним на базе Ленинградского государственного университета в 1966 г. факультета психологии и специализации по медицинской психологии, а также выход в свет Постановления ЦК КПСС и Совета Министров СССР № 517 от 05.07.1968 г. «Об улучшении здравоохранения и развитии медицинской науки в стране» способствовало дальнейшему развитию клинической психологии.

Появление когорты новых специалистов в медицинской практике вызвало необходимость в разработке документальной базы. Так как поначалу психологи работали преимущественно в области психиатрии, то и один из основных документов Министерства здравоохранения РСФСР от 26.06.1975 г. носил название «О работе патопсихолога в психиатрической больнице».

Документ представлял собой методические рекомендации, разработанные Московским НИИ психиатрии Министерства здравоохранения РСФСР. В его разработке принимали участие: д-р мед. наук В.П. Зухарь, д-р психол. наук С.Я. Рубинштейн, канд. психол. наук Л.Н. Поперечная, проф. А.А. Портнов.

В данном документе были четко прописаны содержание и объем деятельности патопсихолога, практические задачи его деятельности. Упор делался на проведение экспериментально-психологического исследования. Авторы рекомендаций описали построение и порядок проведения психологического эксперимента с указанием последовательных этапов. Т.о. практикующие психологи могли работать по стандартной схеме, четко структурировавшей их деятельность.

Уделялось место и вопросу психокоррекционной работы психолога в процессе реабилитации психически больных. Особое внимание авторами обращалось на наличие достаточных кадров и соответствующей подготовки психолога для проведения психокоррекции как в группах больных, так и в их семьях. Только при соблюдении этих условий, считали они, можно включать психолога в процесс реабилитации.

Данный документ обосновывал нагрузку работы патопсихологов. «Одно экспериментально-психологическое исследование

комплексом методик (в среднем 6-7) продолжается в течение 3-3,5 часов (около двух часов занимает непосредственная работа с больным и 1-1,5 часа – подготовка к эксперименту и анализ полученных данных). Поэтому в течение рабочего дня психолог может провести не более двух исследований. Таким образом, один психолог в течение года может провести около 500 полноценных экспериментально-психологических исследований (т.е. по 2 исследования ежедневно в течение 253 рабочих дней) В случае неоднократного исследования каждого больного психолог в течение года способен исследовать около 200 человек и составить на них заключения» (см раздел «Вопросы организационного характера», п.1 Кадры патопсихологов).

Уже в то время указывалось, что в психиатрии может работать психолог, получивший специализацию по патопсихологии при институтах психиатрии.

Важным для практики было и, прописанное в рекомендациях, положение о том, что должности психологов по своему правовому и финансовому обеспечению приравнивались к должности врачей-психиатров.

В разделе «Психологический кабинет (лаборатория)» авторы описывали условия, в которых должен работать патопсихолог. Это не просто наличие отдельного кабинета, но и его полное оборудование методиками, аппаратурой и т.п. Кроме самого психолога, в работе должен был принимать участие лаборант, с особым перечнем стоящих перед ним задач. Согласно рекомендациям на каждого психолога требовалось 0,5 ставки лаборанта.

В дальнейшем такого подробного и четкого документа, касающегося сферы медицинской психологии не было. Принимались различные приказы, но они не всегда в полном объеме охватывали те вопросы, которые очень волновали и волнуют практикующих специалистов.

Последующее развитие законодательной базы в отношении медицинских психологов получило в 90-х годах XX века. Приказ Минздравмедпрома от 30.10.1995 года № 294 определил тарифно-квалификационные характеристики по должности медицинский психолог, участвующий в оказании психиатрической и психотерапевтической помощи (приложение № 1). Этим же приказом было утверждено положение о медицинском психологе, участвующем в оказа-

нии психиатрической и психотерапевтической помощи (приложение № 2), где перечислены требования к образованию, должностные обязанности, права и ответственность медицинского психолога [7].

В связи с принятием Федеральной целевой программы «Неотложные меры по совершенствованию психиатрической помощи (1995-1997 годы)» Министерством здравоохранения РФ был издан приказ от 26.11.1996 г. № 391 «О подготовке медицинских психологов для учреждений, оказывающих психиатрическую и психотерапевтическую помощь». Здесь были прописаны программа обучения и тематические учебные планы подготовки по медицинской психологии, даны методические рекомендации по работе врача психотерапевта и медицинского психолога в многопрофильной бригаде специалистов, оказывающих психиатрическую и психотерапевтическую помощь. Отдельный раздел был посвящен перечню основных характеристик и функциональных обязанностей специалистов, взаимодействующих при оказании помощи больным психиатрического профиля. При перечислении обязанностей медицинского психолога, подчеркивалось, что все основные виды деятельности психолог осуществляет по направлению врача [8].

В целях совершенствования системы подготовки психологических кадров для системы здравоохранения, а также координации деятельности структурных подразделений Минздрава России, Минобразования РФ, Минтруда России, научных и образовательных учреждений, в 1999 году был создан Координационный совет по подготовке клинических психологов (приказ МЗ РФ №101 от 26.03.1999 г. «Об утверждении положения о координационном совете по подготовке клинических (медицинских) психологов») [9]. В документе был определен состав Координационного Совета и поставлены задачи его деятельности. Среди этих задач на первый план выдвигались разработка государственной стратегии подготовки клинических психологов и выработка предложений по нормативным актам, обеспечивающим дальнейшее развитие клинической психологии (см п. 3.1., п.3.2).

02.03.2000 года приказом Министерства образования РФ № 686 была утверждена специальность «Клиническая психология» [10].

Казалось бы, в связи с введением такого количества документов, проблема подго-

товки и правового статуса психологов, работающих в медицинской сфере, должна была быть решена, но противоречивое положение статуса «клинический психолог» сохраняется до сих пор. Данную проблему подробно обсуждают в своих публикациях в электронном журнале «Медицинская психология в России» ряд авторов (Русина Н.А. [16], Беребин М.А. [2], Деларб В.В. [3]).

16.09.2003 вышел в свет приказ МЗ РФ № 438 «О психотерапевтической помощи». В приложении № 2 публикуется положение о деятельности медицинского психолога, участвующего в оказании психотерапевтической помощи. Документ опять указывает на то, что медицинский психолог должен иметь обязательную подготовку по клинической (медицинской) психологии [11].

В разделе «Функции и задачи» в п.2.1 указывается, что медицинский психолог **самостоятельно** осуществляет прием пациентов в соответствии с индивидуальной программой их ведения, утвержденной лечащим врачом. При необходимости прибегает к помощи лечащего врача и консультанта по психодиагностической и психокоррекционной (психотерапевтической) работе». Т.о. психолог в своей деятельности получает большую свободу и независимость действий. Но, соответственно, возрастает и персональная ответственность за проводимые в отношении пациента мероприятия.

Все документы, перечисленные выше, были связаны с необходимостью обеспечить правовое поле деятельности медицинских (клинических) психологов, без которых на практике не мог применяться полипрофессиональный метод лечения больного. Данный метод в структуре психиатрической помощи активно стал применяться с конца прошлого века, и основывался он на биопсихосоциальной модели психических расстройств. Суть его заключается в объединении усилий врачей-психиатров и специалистов других профессий: медицинских психологов, логопедов, социальных работников, дефектологов при оказании помощи больным, страдающим душевным расстройством.

В докладе ВОЗ от 2001 года «Психическое здоровье: новое понимание, новая надежда» особое внимание было уделено тому, чтобы люди, страдающие психическими расстройствами при помощи различных специалистов, оказывались адаптированными к окружающей социальной среде,

а не были заперты за стенами психиатрических больниц [12]. Исходя из этого положения, становилось понятно, что роль психологической помощи для данного контингента становится жизненно необходимой. Медицинский психолог должен сопровождать пациента от момента первоначального обращения к врачу-психиатру и далее в течение всего процесса реабилитации, затрагивая при этом многочисленные аспекты восстановительного процесса.

Соответственно, возникает вопрос об увеличении штатов медицинских психологов в различных подразделениях психиатрических клиник.

В 2012 г. приказом Минздравсоцразвития от 17.05 2012 № 566н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи при психических расстройствах и расстройствах поведения» были утверждены штатные нормативы медицинских психологов для различных подразделений [13] (таблица).

стов и служащих». В разделе «Квалификационные характеристики должностей работников в сфере здравоохранения», утвержденных приказом Минздравсоцразвития РФ от 23.07.10 № 514н приложение 3, значится: «**Медицинский психолог**» [4].

Должностные обязанности. Проводит работу, направленную на восстановление психического здоровья и коррекцию отклонений в развитии личности больных. Выявляет условия, препятствующие или затрудняющие гармоническое развитие личности больного. Осуществляет работу по психопрофилактике, психокоррекции, психологическому консультированию больных, вследствие чего оказывает помощь больным и их родственникам в решении личностных, профессиональных и бытовых психологических проблем. Проводит психодиагностические исследования и длительные диагностические наблюдения за больными, уделяя особое внимание лицам, имеющим факто-

Штатные нормативы медицинских психологов для различных подразделений

Психоневрологический диспансер (диспансерные отделения больницы)	1 медпсихолог на 75 тысяч взрослого населения и 1 на 45 тысяч детей (до 14 лет включительно)
Кабинет участкового врача-психиатра	1 медпсихолог на 75 тысяч населения
Кабинет активного диспансерного наблюдения и проведения амбулаторного принудительного лечения	1 медпсихолог на 60 больных, находящихся на диспансерном наблюдении и проведении амбулаторного принудительного лечения
Психотерапевтический кабинет	Соответственно должностям врачей-психотерапевтов (1 медпсихолог на 25 тысяч взрослого населения)
Дневной стационар (отделение) психоневрологического диспансера (психиатрической больницы)	1 медпсихолог на 50 мест
Отделение интенсивного оказания психиатрической помощи	1 медпсихолог на 30 мест
Медико-реабилитационное отделение	1 медпсихолог на 25 мест
Отделение медико-психосоциальной работы в амбулаторных условиях	1 медпсихолог на 50 мест
Психотерапевтическое отделение	1 медпсихолог на 15 коек
Медико-реабилитационное отделение для формирования навыков самостоятельного проживания у пациентов, утративших социальные связи	1 медпсихолог на 25 коек
Отделение «Телефон доверия»	1 круглосуточный пост на 200 тысяч населения
Кабинет медико-социально-психологической помощи	1 должность на 100 тысяч населения

На сегодняшний день имеется еще один важный документ, который определяет должностные обязанности медицинского психолога, это «Единый квалификационный справочник руководителей, специали-

ры риска психических расстройств. Совместно с лечащим врачом разрабатывает развивающие и психокоррекционные программы с учетом индивидуальных, половых и возрастных факторов больных. Выполня-

ет работу по профориентации больных с учетом их пожеланий, способностей и ситуационных возможностей. Проводит работу по обучению медицинского персонала вопросам медицинской, социальной психологии и деонтологии. Оценивает по состоянию здоровья больного эффективность проводимых психологических, лечебных и профилактических мероприятий. Проводит санитарно-просветительную работу среди больных и их родственников по укреплению здоровья и профилактике заболеваний, пропаганде здорового образа жизни.

Должен знать: законы и иные нормативные правовые акты Российской Федерации в сфере здравоохранения, оказания психиатрической помощи и гарантии прав граждан; Декларацию прав и свобод человека; медицинскую психологию (нейропсихологию, патопсихологию, психологию личности, общую и дифференциальную психологию, возрастную психологию, психотерапию, психогигиену, психодиагностику, психопрофилактику); методы психологического консультирования; методы активного обучения, социально-психологического тренинга общения; методы диагностики и коррекции нормального и аномального развития личности; психологию труда; деонтологию; психологию профессионального общения; основы трудового законодательства; правила внутреннего трудового распорядка; правила по охране труда и пожарной безопасности.

Требования к квалификации. Высшее профессиональное образование по специальности «Клиническая психология» без предъявления требований к стажу работы либо высшее профессиональное (психологическое) образование и профессиональная переподготовка по специальности «Клиническая психология» без предъявления требований к стажу работы.

Положения этого документа активно используются на практике при создании документальной базы деятельности учреждений, использующих услуги клинических психологов при оказании медицинской помощи населению.

Поэтому далее в нашей работе хотелось бы остановиться на вопросе организации психологической службы в ОБУЗ ОКПБ «Богородское» Ивановской области, в качестве практического примера применения нормативных документов в организации

психологической помощи в ходе лечения людей с психическими заболеваниями [1].

Первые психологи в стационаре «Богородское» появились 30 лет назад, это были единичные специалисты, которые занимались в основном вопросами психодиагностики. Постепенно в больнице, как и по всей стране, потребность в услугах психологов увеличивалась, набирались новые штаты, и в июле 1995 года была создана лаборатория медицинской психологии. Основной ее целью было расширение и совершенствование психологической помощи больным на этапах реабилитации. В «Положении о лаборатории медицинской психологии ОБУЗ ОКПБ «Богородское»» сказано, что лаборатория является структурным подразделением больницы, которое в целом комплексе лечебно-реабилитационных программ, проводит психодиагностическую, психокоррекционную работу, а также психологическое консультирование и психопрофилактические мероприятия. Были разработаны должностные инструкции заведующего лабораторией медицинской психологии и медицинского психолога. Позднее они были переработаны и дополнены исходя из учета приведенных выше квалификационных характеристик из «Единого квалификационного справочника руководителей, специалистов и служащих». В своей работе психологи руководствуются законодательством РФ, в первую очередь Законом РФ № 3185-1 от 0206 1992 «О психиатрической помощи и гарантиях прав граждан о ее оказании», а также нормативными актами и приказами, касающихся работы клинических психологов в психиатрической службе.

В настоящее время в состав лаборатории входят 11 психологов, трое из них специализируются на вопросах детской психологии, остальные работают с взрослым контингентом больных. Еще три психолога входят в состав судебно-психиатрической экспертизы. Также в структуре психологической службы больницы есть психологи, работающие в филиалах больницы в г. Шуя (8 человек) и в г. Кинешма (2 человека).

Большая часть нагрузки психологов приходится на психодиагностические исследования. Психокоррекционная работа, как групповая, так и индивидуальная проводится в основном на базе детских отделений стационара и диспансера, в психо-реабилитационном и медико-реабилитационном отделениях. Такая концентрация психо-

коррекционной работы в отдельных подразделениях больницы обусловлена недостаточным обеспечением кадрами клинических психологов. Так на структурные подразделения областного центра выделено 14 ставок медицинских психологов, одна из которых ставка заведующего лабораторией. А если мы обратимся к тем нормам, которые прописаны в приказе № 566н от 17.05.12, то увидим, что количество таких ставок должно быть в разы больше. Но, учитывая общероссийский масштаб этой проблемы, приходится организовывать работу исходя из имеющихся возможностей.

Разрабатывая стратегию того или иного психокоррекционного вмешательства, психологи учитывают типы психических расстройств, клинические проявления заболевания, индивидуальные особенности личности пациентов. Поэтому на практике в больнице применяется широкий спектр различных методов: это и музыкотерапия, и тренинг общения, и суггестивно-образная терапия, и когнитивные тренинги, и арт-терапия. Отдельной строкой стоит работа с родственниками пациентов. Понимая важность двустороннего психологического влияния (пациента на семью, и, наоборот, семьи на пациента), психологи проводят психообразовательные занятия как с непосредственно с пациентами, так и с членами семьи заболевшего человека. Такие занятия способствуют адаптации и социализации людей, попавших в трудную жизненную ситуацию и вынужденные бороться с психическим заболеванием. К работе в таких группах привлекаются врачи и социальные работники.

Особо надо отметить тот факт, что при психокоррекционной работе требуется обязательное включение в данный вид деятельности врачей психиатров и психотерапевтов. Вся личностная сфера людей с психическими заболеваниями достаточно неустойчива, трудно бывает дать прогноз результатам того или иного воздействия на больного со стороны психолога, в отличие от работы со здоровыми людьми [6]. Поэтому четкое отслеживание состояния больного человека со стороны лечащего врача на каждом этапе лечебно-реабилитационного процесса, каким бы специалистом он не проводился, должно стать неукоснительным правилом.

В настоящее время в медицине, в том числе и в психиатрической службе, происходит переход на стандарты в оказании ме-

дицинской помощи. В связи с этим появились четкие требования не только к медикаментозному лечению пациентов, но и к применению других методов оказания помощи. К таким методам напрямую относится психологическая помощь больным психиатрического профиля.

И психодиагностическая, и психокоррекционные составляющие, прочно вошедшие в процесс лечения и реабилитации больных, не имели четко прописанного алгоритма последовательности и кратности своего применения. Помощь оказывалась по запросу лечащего врача. Теперь, в связи с введением стандартов, появились требования по количеству и разнообразию применяемых методов по отношению к больным различных нозологических групп [15]. В стандарты оказания медицинской помощи вошли такие виды деятельности медицинского психолога:

- прием (консультация, тестирование);
- тестологическое психодиагностическое обследование;
- психологическая адаптация;
- семейное психологическое консультирование;
- психологическая коррекция.

При ознакомлении со стандартами, сотрудники лаборатории медицинской психологии ОБУЗ ОКПБ «Богородское» четко определили, что будет подразумеваться под каждым конкретным видом психологической помощи.

В ходе первичной консультации с пациентом вырабатывается стратегия мероприятий, которые будут применены к конкретному больному в процессе лечения. В результате консультации психолог может предложить следующие мероприятия:

- индивидуальное психодиагностическое обследование;
- обследование с применением «Психотеста», компьютерное тестирование;
- нейропсихологические пробы;
- групповая психологическая коррекция;
- индивидуальная психологическая коррекция;
- семейное психологическое консультирование.

По результатам консультации в медкарту больного вкладывается бланк с рекомендациями психолога.

Тестологическое психодиагностическое обследование является отработанной процедурой в работе любого медицинского

психолога, в которую включается проведение ряда тестов, которые затрагивают интеллектуальную, мыслительную, эмоционально-волевою и пр. сферы личности обследуемого. По результатам этого обследования пишется заключение с выводом о полученных результатах, которое также прилагается в медицинскую документацию.

К психологической адаптации мы относим занятия по выработке новых поведенческих навыков и стабилизации эмоционального состояния в ситуации изменившегося психического здоровья, снятие уникальности проблемы через ознакомление с особенностями изменений вследствие данного заболевания. Эти занятия тесно связаны с семейным психологическим консультированием, а также переплетаются с деятельностью социальных работников.

О семейном психологическом консультировании и психологической коррекции было рассказано выше.

Комплексный подход в оказании психологической помощи больным психиатрического профиля может значительно содействовать уменьшению частоты рецидивов, госпитализаций. Но при этом психолог должен всегда помнить о степени личной ответственности при работе с людьми, страдающими душевными болезнями.

Подводя общий итог данной работы, надо отметить, что, несмотря на многочисленные усилия, предпринимаемые в сфере разработки правовой базы деятельности клинических психологов, до сих пор имеются многочисленные проблемы. Среди них вопрос соотношения понятий клинический и медицинский психолог; остро стоит вопрос о том, где должны обучаться медицинские психологи: на базе медицинских или классических психологических вузов; нет четкого законодательства об оплате труда клинического психолога (приравнивать его к системе оплаты врача или нет) и т.п. И поэтому организационный аспект деятельности психологов является актуальным на сегодняшний день и требует доработки на государственном уровне.

Список литературы

1. Балакина О.Н. Структура психологической службы ГУЗ ОКПБ «Богородское» и направления ее деятельности.

Ивановская региональная психиатрия, современные вопросы оказания психиатрической помощи: сборник научных трудов / Федеральное агентство по здравоохранению и социальному развитию, Департамент здравоохранения Ивановской обл., Гос. учреждение здравоохранения обл. клиническая психиатрическая больница «Богородское»; [редкол.: Е.В. Руженская (отв. ред.) и др.]. – Иваново, 2008. – 320 с.

2. Беребин М.А. О статусе медицинского психолога в системе здравоохранения, недостатках системы подготовки клинических психологов и связанных с ними проблемами и перспективах // Медицинская психология в России: электронный научный журнал. – 2012. – № 2. – URL: <http://medpsy.ru> (дата обращения 29.10.2015).

3. Деларю В.В. Клиническая психология и медицинская психология: соотношение понятий // Медицинская психология в России: электронный научный журнал. – URL: <http://medpsy.ru/library/004/php> (дата обращения 30.10.2015).

4. Единый квалификационный справочник руководителей, специалистов и служащих. Раздел «Квалификационные характеристики должностей работников в сфере здравоохранения», утвержденные приказом Минздравсоцразвития РФ от 23.07.10 № 514н.

5. Клиническая психология: учебник / под ред. Б.Д. Карвасарского. Серия «Национальная медицинская библиотека». – СПб.: Питер, 2002. – 960 с.

6. Махов А.С., Карасева Т.В., Толстов С.Н., Толстова С.Ю., Руженская Е.В. Возрастная психопатология и психоконсультирование. – Шуя, 2013.

7. Приказ Минздравмедпрома от 30.10.1995 года № 294 «О психиатрической и психотерапевтической помощи».

8. Приказ Министерства здравоохранения РФ № 391 от 26.11.1996 г. «О подготовке медицинских психологов для учреждений, оказывающих психиатрическую и психотерапевтическую помощь».

9. Приказ Министерства здравоохранения РФ №101 от 26.03.1999 г. «Об утверждении положения о координационном совете по подготовке клинических (медицинских) психологов».

10. Приказ Министерства образования РФ № 686 от 02.03.2000 «Об утверждении государственных образовательных стандартов высшего профессионального образования».

11. Приказ Министерства здравоохранения РФ № 438 от 16.09.2003 «О психотерапевтической помощи».

12. Психическое здоровье: новое понимание, новая надежда. Доклад о состоянии здравоохранения в мире, 2001 г. Издательство ВОЗ, 2001.

13. Приказ Минздравсоцразвития № 566н от 17.05.2012 «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи при психических расстройствах и расстройствах поведения».

14. Руженская Е.В., Карасева Т.В. Проблемы формирования компетентности персонала психиатрической службы // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2014. – № 4. – С. 43-46.

15. Руженская Е.В., Потехина Е.Ф., Захарова М.В., Балакина О.Н., Палкина Е.Ю. Стандарты медицинской помощи при деменциях: информ.-метод. Пособие / под общ. ред. Е.В. Руженской. – Иваново, 2014. – 64 с.

16. Русина Н.А. Клинический психолог в системе здравоохранения: проблемы, реалии, перспективы // Медицинская психология в России: электронный научный журнал. – 2012. – № 1. – URL: <http://medpsy.ru> (дата обращения 29.10.2015).

УДК [618.2-06:616.8-009.861]-078.33:612.017"312"(045)

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕЗЕ ГЕСТОЗА КАК СОВОКУПНОСТИ ТИПОВЫХ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ И ПАТОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ, ОСЛОЖНЯЮЩИХ ТЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ

Глухова Т.Н., Чеснокова Н.П., Рогожина И.Е., Сергеева О.Н.

*Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского,
Саратов, e-mail:gluchova05@mail.ru*

В обзоре представлены данные последних лет о роли нарушений иммунологической реактивности организма беременной в механизмах индукции и прогрессирования гестоза. Подробно освещен вопрос о роли наследственного фактора, факторах риска развития гестоза, значении нарушения инвазии трофобласта в стенку матки и неполноценности плацентации в патогенезе гестоза. Представлены современные представления о механизмах срыва иммунологической толерантности матери по отношению к антигенам плода как ведущего фактора иммуноаллергического происхождения гестоза. Установлено, что развитию сенсibilизации материнского организма при гестозе способствует генетически детерминированная недостаточность продукции плацентой иммуносупрессирующих гормонов и цитокинов. В работе показано, что ведущими патогенетическими факторами развития гипертензивного синдрома при гестозе являются формирование эндотелиальной дисфункции, активация ренин-ангиотензиновой системы и гиперпродукция минералокортикоидов. Закономерными особенностями развития различных вариантов гестоза являются выраженные нарушения центральной гемодинамики, регионарного кровотока, микроциркуляции и реологии крови, формирующиеся на фоне метаболических расстройств, свойственных синдрому системного воспалительного ответа.

Ключевые слова: гестоз, иммунологическая реактивность, цитокиновый профиль крови, эндотелиальная дисфункция, ренин-ангиотензиновая система.

MODERN UNDERSTANDING OF THE PATHOGENESIS OF PREECLAMPSIA AS A SET OF SAMPLE PATHOLOGICAL PROCESS AND PATHOLOGICAL CONDITIONS, COMPLICATED PREGNANCY

Gluchova T.N., Chesnokova N.P., Rogozhina I.E., Sergeeva O.N.

Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovskii, Saratov, e-mail:gluchova05@mail.ru

The review presents recent data on the role of disturbances in immunological reactivity of pregnant mechanisms of induction and progression of preeclampsia. Discussed in detail the role of hereditary factors, risk factors for preeclampsia, meaning violation of trophoblast invasion into the uterine wall and inferiority in the pathogenesis of preeclampsia placentation. The article presents the current understanding of possible mechanisms of breakdown of immunological tolerance with respect to the mother of fetal antigens as the leading factor immunological origin of preeclampsia. It was found that the development of sensitization of the mother's body in gestosis genetically determined deficiency contributes to the production of hormones and the placenta immunosuppressive cytokines. It is shown that the leading pathogenetic factors of hypertensive syndrome in gestosis are the formation of endothelial dysfunction, activation of the renin-angiotensin system and mineralocorticoid overproduction. Regularities features of different options of preeclampsia are expressed disorders of the central hemodynamics and regional blood flow, microcirculation and blood rheology, formed on the background of metabolic disorders peculiar systemic inflammatory response syndrome

Keywords: preeclampsia, immunological reactivity, cytokine profile of blood, endothelial dysfunction, the renin-angiotensin system.

Проблема гестоза – одна из актуальных в современном акушерстве, поскольку эта форма патологии относится к наиболее распространенным и тяжелым осложнениям беременности. Как известно, гестоз обусловлен несоответствием возможностей адаптационных систем организма матери адекватно обеспечить потребности плода и соответственно характеризуется возникновением синдрома полиорганной функциональной недостаточности, развивающейся при беременности или обостряющейся в связи с беременностью [1].

Гестоз является одной из основных причин материнской смертности и во мно-

гом определяет уровень перинатальной заболеваемости и смертности. Частота гестоза не имеет тенденции к снижению и составляет, по данным ряда авторов, от 12 до 22%, а в специализированных стационарах III уровня его частота достигает 28-30% [1,15,25]. Высокая частота развития патологии обусловлена неудовлетворительным состоянием здоровья беременных, а также воздействием стрессорных раздражителей, обеспечивающих не только развитие компенсаторно-приспособительных реакций, но и усиливающих механизмы дезадаптации в процессе развития беременности [1,9,15,55].

В настоящее время в литературе имеются указания на следующие этиопатогенетические факторы развития гестоза:

- возникновение аутосенсibilизации матери в ответ на трансплацентарное проникновение антигенов плода [1,23,44,49];

- недостаточность плацентации и соответственно нарушение продукции плацентой гормонов и цитокинов с полифункциональными свойствами, в частности, определяющих реактивность сосудов маточно-плацентарного комплекса к вазоконстрикторным и дилатирующим нервным и гуморальным воздействиям [27,51];

- развитие эндотоксикоза, являющегося иницирующим или вторичным фактором развития патологии. Не исключена возможность сочетанного действия указанных факторов.

Несмотря на разнообразие экзогенных и эндогенных факторов риска развития гестоза, до настоящего времени отсутствуют систематизированные представления о механизмах индукции отека, протеинурического, гипертензивного синдромов, преэклампсии и эклампсии, в связи с этим не определены закономерности последовательной трансформации этих форм патологии. В последние годы отмечается тенденция к преобладанию моносимптомных гестозов и форм со стертой клинической симптоматикой, что приводит к недооценке тяжести течения патологии, недостаточному объему лечебных мероприятий и развитию осложнений [1,52,66].

Отечественной медициной достигнуты определенные успехи в разработке методов комплексной терапии гестоза. Так, современные принципы терапии гестоза предполагают создание лечебно-охранительного режима для беременной, гипотензивную терапию с использованием сульфата магния, периферических вазодилататоров, симпатолитиков, блокаторов кальциевых каналов, а также инфузионную терапию с целью коррекции гиповолемии, нормализации реологических и коагуляционных свойств крови, коллоидно-осмотического и онкотического давления крови. К обязательным лечебным мероприятиям относят коррекцию водно-солевого обмена и маточно-плацентарного кровообращения, быстрое и бережное родоразрешение [1,9,15,55,66].

Существующая в настоящее время комплексная терапия гестоза носит зачастую симптоматический характер и далеко не

всегда характеризуется высокой эффективностью.

В структуре причин материнской смертности в России, по данным 2014 года, гестоз находится на 3 месте (17%) после смерти от экстрагенитальной патологии (23%) и акушерских кровотечений (18%). Гестоз увеличивает риск неблагоприятного исхода беременности не только для матери, но и для плода. Данный вид патологии представляет собой основную причину перинатальной заболеваемости и смертности, а также инвалидизации новорожденных.

Актуальность изучения проблем этиологии, патогенеза, разработки эффективных принципов терапии гестоза обусловлена также тяжелыми последствиями патологии не только в период беременности и родов, но и в отдаленный период наблюдения. У большинства женщин, перенесших это осложнение беременности, формируется хроническая патология почек, гипертоническая болезнь, эндокринные нарушения [16].

Вышеизложенное убедительно свидетельствует о недостаточной информативности современных методов диагностики и прогнозирования исхода заболевания, а также о необходимости дальнейшего совершенствования принципов комплексной патогенетической терапии.

Как известно, ведущим проявлением гестоза, определяющим в значительной мере тяжесть и исход патологии, является гипертензивный синдром. Последнее указывает на необходимость углубления существующих представлений о характере и механизмах нарушения центральной гемодинамики, регионарного кровотока и микроциркуляции при гестозе на молекулярно-клеточном, органном и системном уровнях.

В то же время целесообразно уточнение представлений об иницирующих механизмах нарушения нейрогенного и базального компонентов сосудистого тонуса при этой форме патологии, а также факторов последующего потенцирования расстройств системной гемодинамики и регионарного кровотока за счет неспецифических метаболических сдвигов. Последнее позволит сформулировать принципы патогенетически обоснованной фармакологической коррекции функциональных и метаболических сдвигов при различных формах гестоза, адаптированной к характеру и тяжести течения патологии.

Роль нарушения инвазии трофобласта в стенку матки и неполноценной плацентации в индукции развития гестоза

До настоящего времени нет единой концепции патогенеза гестоза. Согласно одной из них, в основе развития гестоза лежит нарушение инвазии трофобласта в стенку матки и неполноценность плацентации. Развитие указанного феномена, по мнению ряда авторов, обусловлено генетически детерминированными аномалиями структуры интегринов, приводящими к нарушению инвазии цитотрофобласта в децидуальную оболочку матки [27,51,63].

Как известно, термином «интегрины» обозначается обширная группа интегральных мембранных рецепторов, которые опосредуют связь клетки с внеклеточным матриксом, а также связь цитоскелетов клеток, обеспечивая, таким образом, межклеточные взаимодействия. Интегрины являются трансмембранными молекулами, представляющими собой гетеродимеры, состоящие из α - и β -субъединиц, различные сочетания которых формируют более 20 типов интегринов. Клетки человека экспрессируют по крайней мере 3 основных субсемейства интегринов, объединенных по общности их β -субъединиц ($\beta_1, \beta_2, \beta_3$ -субъединицы).

Интегриновые рецепторы третьего субсемейства (содержат β_3 -субъединицу) кодируются геном GPIIIa, локализованным в длинном плече хромосомы 17. Имеется ряд данных о том, что мутация одного из аллелей этого гена – GPIIIa связана с нарушениями циркуляции в сосудистой системе, а продукт этого гена (IIb/IIIa – рецептор тромбоцитов) является регулятором тромбообразования [27,51].

Установлено, что адгезивные свойства интегринов могут быть существенно изменены при гестозе, который характеризуется нарушением инвазии цитотрофобласта и ограничением ее поверхностной плацентарной площадью (т.е. инвазия не распространяется до материнских кровеносных сосудов), тогда как при нормальной беременности такая инвазия распространяется на всю децидуальную оболочку и прилегающую треть миометрия, пролонгируя беременность и устанавливая кровоток и метаболизм в плаценте [27,51].

В соответствии с данными ряда авторов, ключевым патогенетическим моментом развития преэклампсии является инвазия клеток трофобласта в маточно-плацентар-

ные артерии. Как известно, во время нормальной беременности извитые материнские артерии, которые питают плацентарное ложе, подвергаются выраженной перестройке для улучшения адекватной доставки кислорода к растущей матке. У здоровых женщин при физиологическом течении беременности проникновение цитотрофобласта в миометральные сегменты спиральных артерий матки полностью ликвидирует мышечные клетки в артериальных сосудах субплацентарной зоны матки [27,63]. Поэтому изменение артериального давления в общей системе гемодинамики не влияет на микроциркуляцию в плаценте. У пациенток, у которых в дальнейшем развивается гестоз, возможно, в результате иммунологических и генетических особенностей в ранних стадиях гестации происходит торможение миграции трофобласта в сосуды матки [51]. При этом извитые маточные артерии сохраняют морфологическую структуру небеременных: в них не происходит трансформации мышечного слоя. Указанные морфологические особенности спиральных артерий матки по мере прогрессирования беременности предрасполагают к их спазму, снижению межворсинчатого кровотока и гипоксии. Гипоксия, развивающаяся в тканях маточно-плацентарного комплекса, вызывает поражение эндотелия сосудов с нарушением его вазоактивных свойств и выделением ряда медиаторов, играющих ключевую роль в нарушениях регуляции сосудистого тонуса и микроциркуляции и развитии структурных изменений тканей плаценты. Последние проявляются в виде ишемии, кровоизлияний, кист, преждевременного «созревания» плаценты.

Следует отметить тесную взаимосвязь вышеуказанной теории патогенеза гестоза как следствия неполноценной инвазии клеток трофобласта в маточно-плацентарные артерии с другой концепцией патогенеза гестоза, связывающей его развитие со срывом иммунологической толерантности матери по отношению к антигенам плода.

Современные представления о возможных механизмах срыва иммунологической толерантности матери по отношению к антигенам плода как ведущего фактора иммуноаллергического происхождения гестоза

Среди распространенных теорий механизмов развития гестоза ведущей является

точка зрения о гиперреактивности организма матери на антигены плода, попадающие в ее кровоток и индуцирующие развитие аллергических реакций гуморального типа, в частности, иммунокомплексной патологии [1,23,25].

При иммунофлюоресцентном анализе почечных биоптатов у женщин в сроки от 8 дней до 1,5 лет после завершения беременности, сопровождавшейся развитием тяжелой формы гестоза, было обнаружено отложение иммуноглобулинов основных классов (IgG, IgM, IgA) в эпителии клубочков почек, в стенке артерий, в мезангиуме, что не характерно для здоровых женщин [25]. Одновременно выявлено отложение C₃ компонента комплемента в клубочках почек. Высокая частота выявления в почечных биоптатах иммуноглобулинов различных классов и иммунных комплексов позволяет высказать точку зрения, согласно которой в основе развития полиорганной недостаточности при этой патологии лежит срыв иммунологической толерантности матери по отношению к антигенам плода и развитие системных иммуноаллергических реакций.

Анализируя данные литературы, касающиеся возможных механизмов срыва иммунологической толерантности матери по отношению к антигенам плода, необходимо выделить следующие пусковые механизмы, приводящие к аутоенсибилизации матери антигенами плода и развитию гестоза:

1) генетически детерминированная недостаточность продукции иммуносупрессирующих факторов плацентой, сцепленная с различными изоантигенами гистосовместимости (HLA B7, HLA B17, HLA B27 и др.) Замечено, что среди дочерей женщин с преэклампсией число заболеваний гестозом в 8 раз выше, чем в нормальной популяции. Создана генетическая карта, согласно которой имеет место аутосомно-рецессивный путь наследования заболевания, при этом не отвергается существование «генов преэклампсии» [1];

2) приобретенная форма патологии плаценты инфекционно-воспалительной природы, сопровождающаяся нарушением трофики и васкуляризации плаценты, изменением ее функциональной активности и соответственно недостаточностью продукции цитокинов, обладающих иммуносупрессорным действием (TNF- α , M-КСФ, GM-КСФ, IL-6, IL-8 и др.) [43,63]. Нарушение продукции плацентой цитокинов и гормонов, регу-

лирующих иммунный ответ, может иметь место при локальных воспалительных процессах гениталий инфекционной природы.

Так, данные литературы свидетельствуют о том, что у погибших вследствие гестоза женщин оказался высоким процент сопутствующих гинекологических заболеваний, причем наиболее часто имели место воспалительные заболевания: сальпингоофорит, эндоцервицит, трихомониаз, острая гонорея, распространенный кондиломатоз наружных половых органов и влагалища и др.; воспалительные заболевания гениталий, как правило, сочетались с воспалительной патологией мочевыделительной системы [1,15,55,66].

Повышение проницаемости маточно-плацентарного барьера и соответственно проникновение антигенов плода в кровоток матери, индукция иммунного ответа может иметь место и при различных формах экстрагенитальной патологии, характеризующихся развитием хронической циркуляторной гипоксии у больных с гипо- и гипертензивным синдромом, с сердечной и легочной недостаточностью, а также при различных эндокринопатиях, патологии почек, сопровождающихся нарушением сосудистого тонуса, васкуляризации и трофики тканей [1,40,42].

При всех вышеперечисленных видах патологии в связи с развитием циркуляторной, дыхательной, тканевой гипоксий возможно нарушение трофики плаценты. При этом не только изменяется продукция цитокинов с иммуносупрессирующими свойствами, но и повышается проницаемость маточно-плацентарного барьера для эмбриональных антигенов, возникает проникновение их в системный кровоток с последующей индукцией иммунного ответа.

Молекулярно-клеточные механизмы этих процессов могут быть представлены в аспекте современных данных об общих закономерностях развития воспаления и формирования иммунных механизмов защиты у плода.

Как известно, в случае развития острых и хронических воспалительных процессов гениталий инфекционной природы (хламидиоз, уреаплазмоз, трихомониаз, бактериальная инфекция) неизменно возникает закономерное усиление продукции в фазу альтерации медиаторов воспаления с выраженным вазоактивным действием. Последние вызывают резкое повышение проницае-

мости сосудов, их расширение, явления тромбоза, эмболии, циркуляторной гипоксии, усугубляющей повышение проницаемости маточно-плацентарного барьера [13]. К числу подобных медиаторов относятся гистамин, серотонин, кинины, фактор активации тромбоцитов, простагландины, лейкотриены, тромбоксан, свободные радикалы, факторы хемотаксиса нейтрофилов, эозинофилов и др.

Касаясь происхождения потенциальных антигенов, обеспечивающих сенсибилизацию матери при развитии гестоза, следует отметить, что в семенной плазме и на мембране сперматозоидов имеется более 30 антигенов, в частности антигены систем HLA, ABO, резус и т.д. Между тем в оплодотворенной яйцеклетке выделяют по крайней мере 3 группы антигенов: отцовские аллоантигены, эмбриональные антигены, появляющиеся на определенном этапе развития, а также продукты женских половых путей. HLA-антигены появляются на клетках плода между 8 и 9 неделями эмбрионального развития [31,49].

Следует отметить, что в половом тракте женщины развита система местного иммунитета, представленная макрофагами, нейтрофилами, CD-4 и CD-8 Т-лимфоцитами, а также иммуноглобулинами классов IgG и IgA, содержащими антиспермальные антитела [31,49].

Несмотря на наличие указанных местных механизмов защиты, не происходит полной элиминации сперматозоидов, нарушения имплантации оплодотворенной яйцеклетки и отторжения бластоцисты. Это обусловлено тем, что иммунная система беременной толерантна к антигенам эмбриона и плода в связи с наличием плацентарного барьера, обеспечивающего изоляцию фетального кровотока от иммунокомпетентных клеток матери. Кроме того, трофобласт обладает низкой плотностью антигенов тканевой гистосовместимости (HLA) и соответственно не обеспечивает возможного механизма “двойного распознавания” лимфоцитами антигенов плаценты [14,49]. Большое внимание исследователей в последнее время привлекают 3 так называемых неклассических гена MHC I класса (E, F, G), или класс Ib генов.

HLA-G был впервые описан на ткани внеэмбрионального трофобласта, которая внедряется в материнскую децидуальную ткань во время имплантации эмбриона.

Вневорсинчатые трофобластные клетки мигрируют из ткани ворсин хориона и проникают в артерии базальной и децидуальной оболочек, а также в спиральные артерии матки.

Экспрессия молекул HLA-G в трофобласте, а также их способность взаимодействовать с естественными киллерными клетками и Т-клетками подтверждают гипотезу о большой роли HLA-G в защите плода от материнской иммунной системы. По мнению многих авторов, функция HLA-G состоит в блокировании материнских NK-клеток [31,50].

Характерной особенностью плаценты является синтез более 25 эмбриоспецифических белков. В настоящее время предполагается, что именно фетальные белки играют решающую роль в индукции и поддержании иммунологической толерантности в системе мать-плод. Среди фетальных белков с иммуносупрессивным действием наиболее важная роль отводится трофобластическому β -гликопротеину (ТБГ) и α -фетопротеину (АФП), которые препятствуют отторжению плода во время беременности [31,46].

Трофобластический β -гликопротеин (ТБГ) – гликопротеин, содержащий 29% углеводов. Его молекулярная масса находится в пределах 80-120 кД. Этот белок синтезируют клетки как трофобластического, так и иного происхождения. Известно, что ТБГ определяется на 18-20 дни после оплодотворения. Затем его уровень в крови матери увеличивается, достигая максимума к 38 неделе беременности, а за две недели до родов значительно снижается [46].

ТБГ в физиологических концентрациях (60 мкг/мл) проявляет выраженные иммуносупрессивные эффекты. Ингибирование активности лимфоцитов матери за счет ТБГ защищает зародыш от иммунологической атаки отторжения [46,49,50].

Иммуносупрессивный эффект обнаружен и у другого эмбриоспецифического белка плаценты – альфа-фетопротеина (АФП). АФП – преобладающий белок эмбриональной крови млекопитающих животных и человека, который синтезируется преимущественно фетальной печенью. Молекула АФП состоит из одной полипептидной цепи длиной 590 аминокислот массой 69 кД, 4% которой приходится на углеводы [46,49,50].

Важное свойство АФП – иммуносупрессорная активность. Представляют большой

интерес данные о подавлении под влиянием АФП экспрессии на мембране макрофагов Ia белка (продукта главного локуса гистосовместимости II класса), в результате чего нарушается начальный акт иммунного узнавания на этапе презентации антигена макрофагом Т-хелперным клеткам. Предполагается роль АФП как физиологического иммунодепрессанта в период внутриутробного развития, а также фактора, способствующего выработке толерантности к собственным антигенам [49].

Принимая во внимание вышеизложенные данные об иммуносупрессивных свойствах альфа-фетопротеина и бета-гликопротеина, можно сделать заключение о том, что проникновение антигенов плода в кровотоки матери с последующим развитием иммуноаллергической патологии, индуцирующей гестоз, может быть следствием срыва иммунологической толерантности лимфоидной ткани матери по отношению к антигенам плода в связи с недостаточным образованием вышеуказанных иммуносупрессирующих белков беременности. Этот феномен может быть в свою очередь обусловлен генетически детерминированным недоразвитием плаценты, сцепленным с изоантигенами гистосовместимости – HLA-B7, HLA-B17, HLA-B27 или приобретенными дефектами строения и функции плаценты.

Генетическую обусловленность развития гестоза подчеркивают многие авторы, причем определенная роль в развитии гестоза отводится как организму матери, так и организму плода, что было подтверждено популяционными исследованиями.

Следует отметить, что иммуномодулирующие свойства плаценты, препятствующие отторжению плода как носителя генетически чужеродной информации, обеспечиваются не только продукцией альфа-фетопротеина и трофобластического β -гликопротеина, но и различными цитокинами.

Как известно, плацента является важнейшим продуцентом гормонов, биологически активных соединений, цитокинов. За последнее 10-летие установлено, что плацента и некоторые репродуктивные ткани способны синтезировать широкий спектр цитокинов (фактор некроза опухоли α , интерлейкины, трансформирующий фактор роста β , колониестимулирующие факторы, интерфероны α и β). Цитокины плаценты обладают чрезвычайно высокой активностью и принимают непосредственное уча-

стие в механизмах, обеспечивающих физиологический уровень сосуществования генетически чужеродных организмов матери и плода при беременности [39,43,49].

Среди указанных цитокинов плаценты наиболее важная роль отводится фактору некроза опухолей α . Фактор некроза опухоли α , или TNF- α , является полипептидом с молекулярной массой 17 тыс. дальтон, основными продуцентами которого выступают мононуклеарные фагоциты и лимфоидные клетки, а у беременных женщин и плацента. При воздействии на иммунокомпетентные клетки TNF- α индуцирует экспрессию антигенов главного комплекса гистосовместимости, онкогенов, молекул адгезии; стимулирует продукцию интерлейкинов 1 и 6, колониестимулирующих факторов и ПГЕ2 [39,43]. TNF- α способен также оказывать и супрессивные эффекты на клетки иммунной системы.

Н.П.Чесноковой, С.М.Архангельским, Н.Н.Яхамовой (2008) было проведено исследование уровня TNF- α , IL-1, IL-4 в крови беременных с гестозом, при этом было отмечено, что легкое и среднетяжелое течение гестоза характеризовалось увеличением содержания в крови беременных IL-1, IL-4, TNF- α , обнаруживающим параллелизм с тяжестью клинических проявлений патологии и обеспечивающим активацию иммуногенеза у беременных. В отличие от IL-1, IL-4, TNF- α , уровень которых резко возрастал, содержание IFN- γ в крови беременных при легком и среднетяжелом течении гестоза снижалось, что рассматривалось авторами как адаптивная реакция, направленная на подавление чрезмерной интенсификации иммунных реакций у беременных, связанной с гиперпродукцией ИЛ-1, ИЛ-4, TNF- α [45].

Авторами работы было показано, что при тяжелом течении гестоза уровень IL-1, IL-4, IFN- γ в крови беременных резко снижался, достигая показателей группы контроля; содержание TNF- α в крови беременных при тяжелом течении гестоза оставалось на высоком уровне, что может быть использовано как один из критериев оценки тяжести течения патологии и эффективности комплексной терапии [44,45].

Принимая во внимание приведенные выше данные относительно нарастания уровня TNF- α , IL-1, IL-6 в крови беременных с гестозом, следует сделать заключение о резкой активации моноцитов, тканевых

макрофагов и лимфоцитов плаценты, а также других тканей на фоне антигенной стимуляции и усиления ими продукции цитокинов с иммуномодулирующим эффектом или обеспечивающих развитие синдрома системного воспалительного ответа.

Касаюсь возможной значимости изменений продукции IL -1 клетками плаценты и других тканей в патогенезе гестоза, следует остановиться на анализе некоторых данных литературы. Как известно, IL-1 является важнейшим гуморальным индуктором иммунного ответа. Интерлейкин-1 представляет собой белок с молекулярной массой 17 тыс D, который продуцируется главным образом макрофагальными клетками в стадии их активации [39,43,48]. Касаюсь регуляторной роли IL -1 в отношении эндокринной системы, которая претерпевает существенные изменения в период беременности, необходимо отметить, что указанный цитокин избирательно активирует процессы синтеза и секреции ряда белковопептидных и стероидных гормонов, а также рилизинг-факторов, концентрация которых в период беременности оказывает существенное влияние на течение гестационного процесса. Одновременно IL-1 усиливает продукцию основного гормона беременности – хорионического гонадотропина синцитиотрофобластом, а также угнетает продукцию пролактина. Кроме того, IL-1 играет ключевую роль в становлении гуморального и клеточно-опосредованного иммунитета, является важнейшим монокином, без которого невозможны процессы генерации эффекторных и регуляторных клеток иммунной системы, поскольку цитокин контролирует процессы антигензависимой дифференцировки иммунокомпетентных клеток. IL-1 индуцирует продукцию IL-2 активированными Т-лимфоцитами, а также усиливает секрецию В-клеточного фактора роста. Таким образом, IL -1 является мощным иммунорегулирующим фактором.

Как указывалось выше, цитокинами плаценты и лимфоидной ткани являются IL-6 и IL -8, оказывающие иммуномодулирующие эффекты. Данные литературы относительно роли этих цитокинов противоречивы. При изучении уровня IL -6 в пуповинной крови больных с преэклампсией было выявлено значительное его снижение при гестозе, коррелирующее с тяжестью течения заболевания [39]. В то же время выявлено увеличение продукции моноцитами

плода IL -6 в случае развития преэклампсии и HELLP-синдрома [43].

Касаюсь значимости изменений продукции IL-6 в патогенезе гестоза, следует обратиться к анализу данных литературы. Как известно, интерлейкин-6 – гликопротеин с молекулярной массой 23,7 тыс. дальтон. Источником его являются Т- и В-лимфоциты, клетки эндотелия, фибробласты, моноциты и макрофаги, а также трофобласт [43,48]. IL -6, продуцируемый трофобластом, является звеном цитокинового каскада фетоплацентарного комплекса, который, с одной стороны, реализует совместно с IL-1 и TNF- α перестройку эндокринной системы матери, а с другой – контролирует иммунные реакции в фетоплацентарной зоне. Не исключено, что в зоне контакта иммунокомпетентных клеток матери и плаценты IL-6 препятствует эффекторным реакциям материнских лимфоцитов благодаря активации CD8-клеток-супрессоров и блокирования реакций гиперчувствительности замедленного типа, лежащих в основе механизма отторжения тканей. Таким образом, выявленное рядом авторов уменьшение продукции IL-6 у беременных с гестозом может быть одним из патогенетических факторов подавления иммуносупрессорных реакций и срыва иммунологической толерантности матери по отношению к антигенам плода.

Иммуномодулирующими цитокинами плаценты являются IL-2, IL-10, IL-15, трансформирующий фактор роста β (TGF- β).

Интерлейкин-2 синтезируется лимфоцитами, его молекулярная масса колеблется от 13 до 15 тыс. дальтон [48,49]. В период беременности вторым местом его синтеза и секреции является синцитиотрофобласт, поскольку в нем экспрессируются гены, кодирующие аминокислотную последовательность IL-2 [39,48,50]. Многие исследователи отмечают способность IL-2 воздействовать на трофику клеток плаценты и возможность этого лимфокина активировать клетки-супрессоры [43].

IL-2 является индуктором секреции целого каскада иммунопотенцирующих лимфо- и монокинов, поэтому секреция IL-2 является необходимым условием для формирования как гуморального, так и клеточно-опосредованного иммунных ответов. С другой стороны, при определенных условиях IL-2 приводит к индукции супрессорных клеток в культуре спленоцитов, которые

препятствуют формированию цитотоксических Т-лимфоцитов. Установлено, что наиболее сильным стимулирующим эффектом в отношении естественных клеток-супрессоров обладают IL-2 и INF- γ [50].

Активация иммунной системы матери по отношению к антигенам плода может быть обусловлена и дефицитом плацентарных IL -2, IL -10, IL -15 [43,58,62].

Данные относительно TGF- β в патогенезе гестоза разноречивы. В то же время четко определена его биологическая значимость в условиях нормы. Установлено, что трансформирующий фактор роста β – это семейство белков, состоящее из пяти изоформ. Млекопитающие экспрессируют из них только три: TGF- β_1 , TGF- β_2 и TGF- β_3 . Зрелый TGF- β представляет собой гомодимерный протеин с молекулярной массой 25 тыс. дальтон [50]. Основными продуцентами TGF- β являются моноциты и макрофаги, при беременности продукция TGF- β установлена в плаценте.

Следует отметить выраженную способность цитокина регулировать процессы репарации. TGF- β потенцирует ростстимулирующие эффекты у большинства мезенхимальных клеток и одновременно блокирует рост эпителиальных клеток. Установлено, что TGF- β угнетает пролиферативные процессы в клетках плаценты и лимфоцитах, что ограждает организм беременной от злокачественной инвазии трофобласта. На макрофагальные и лимфоидные клетки TGF- β оказывает выраженное депрессивное действие, непосредственно связываясь со специфическими рецепторами, экспрессированными на их поверхности. TGF- β ингибирует пролиферацию В-лимфоцитов, блокируя клеточное деление в G-1 фазе клеточного цикла. TGF- β обладает мощными иммунодепрессивными эффектами, контролирующими как антигензависимые, так и антигеннезависимые этапы дифференцировки Т- и В-лимфоцитов матери и плода, а также активность макрофагов. Таким образом, присутствие TGF- β в среде иммунокомпетентных клеток предотвращает реализацию как гуморального, так и клеточно-опосредованного иммунного ответов. Оказалось, что при снижении уровня TGF- β в сыворотке крови женщин в I триместре беременности в дальнейшем у них развивался гестоз, сопровождавшийся явлениями фетоплацентарной недостаточности и задержки развития плода [39,43].

Таким образом, инициация иммуноаллергических реакций матери по отношению к антигенам плода, обуславливающая в последующие этапы беременности развитие гестоза, имеет место уже в I триместре беременности и связана в определенной степени с недостаточностью образования TGF- β .

Одним из интегративных показателей риска развития гестоза, в частности, преэклампсии является нарушение метаболизма так называемого сосудистого эндотелиального фактора роста (vascular endothelial growth factor – VEGF). Как оказалось, уровень этого цитокина в крови женщин с преэклампсией был значительно повышен, что позволяет использовать этот показатель как маркер преэклампсии: чувствительность метода достигает 95%, специфичность – 90% [39,43]. Считают, что хотя в норме VEGF действует как вазодилататор, его увеличение при гестозе может быть расценено как один из механизмов реакций адаптации, возникающей на фоне увеличения продукции вазоконстрикторных субстанций.

Плацента продуцирует также интерфероны I типа – IFN- α и IFN- β , оказывающие преимущественно депрессорные эффекты. IFN- α усиливает продукцию желтым телом прогестерона и одновременно блокирует процессы синтеза ПГФ_{2 α} , что определяет успешное развитие беременности, IFN- α выступает индуктором хориального гонадотропина в период беременности [47].

Вышеизложенное делает очевидным тот факт, что недостаточность продукции лимфоидной тканью, макрофагальными элементами, плацентой цитокинов с иммуносупрессивной направленностью действия (ТФ- β , IFN 1-го типа, IL-2, IL -6, IL -10, IL-15 или усиление продукции цитокинов с иммуностимулирующим (TNF- α , IL-1) эффектом могут обеспечить срыв иммунологической толерантности лимфоидной системы матери по отношению к антигенам плода.

Анализ приведенных выше данных литературы убедительно свидетельствует о возможности срыва иммунологической толерантности матери по отношению к антигенам плода и развитию сенсibilизации материнского организма вследствие комплекса патогенетических факторов:

1. Генетически детерминированной недостаточности продукции плацентой иммуносупрессирующих гормонов и цитокинов.

2. Приобретенного повышения проницаемости маточно-плацентарного барьера

для антигенов плода при одновременном подавлении продукции иммуносупрессирующих субстанций плацентой в случае развития инфекционного процесса в матке, плаценте и оболочках плода.

3. При нарушениях гемодинамики и микроциркуляции в маточно-плацентарном комплексе с последующим подавлением иммуносупрессивной функции плаценты, характерных для экстрагенитальной патологии (сердечная и легочная недостаточность, ожирение, эндокринопатии).

Касаясь молекулярно-клеточных механизмов, приводящих к повреждению биологических мембран, образованию вторичных аутоантигенов, инициации аутоиммунного процесса при местной или системной гипоксии, прежде всего необходимо выделить ведущие факторы: активацию перекисного окисления липидов, изменение рН жидкой среды организма, повышение содержания углекислого газа, активацию лизосомальных гидролаз, в частности фосфолипаз. Повышение проницаемости биологических мембран, подавление продукции иммуносупрессирующих субстанций плацентой на фоне локальной и системной гипоксии приводят к срыву иммунологической толерантности матери по отношению к антигенам плода, развитию сенсibilизации матери с последующим формированием реакций гиперчувствительности гуморального типа [11,13, 28].

Молекулярно-клеточные механизмы развития аллергических реакций гуморального типа при гестозе и их роль в патогенезе системных расстройств коагуляционного потенциала крови, микроциркуляции и органной патологии

В ответ на антигенную агрессию, возникающую при срыве иммунологической толерантности матери в отношении генетически чужеродных антигенов плода, могут вырабатываться цитолитические и преципитирующие антитела, относящиеся к классам IgG, IgA, IgM, а также формироваться иммунные комплексы в системной циркуляции с последующим осаждением их на базальной мембране сосудов, в частности, почек. Как указывалось выше, одна из концепций гестоза указывает на доминирующую роль иммунокомплексной патологии в индукции основных клинических проявлений гестоза [1,22,25].

При изучении взаимосвязи между интенсивностью образования циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) и тяжестью клинических проявлений гестоза было установлено, что уже при начальных проявлениях гестоза уровень ЦИК в крови превышал таковой у женщин при неосложненном течении беременности. По мере утяжеления патологии, развития среднетяжелого и тяжелого течения гестоза имело место прогрессирующее возрастание уровня ЦИК в крови [23,37].

Одним из важнейших органов-мишеней, поражаемых при гестозе в процессе развития иммуноаллергических реакций, являются почки. Так, у больных с гестозом при морфологическом исследовании почек наблюдается значительное уменьшение просвета капиллярных петель клубочков за счет диффузного набухания эндотелиальных клеток, цитоплазма которых вакуолизируется, в ней накапливаются липиды и гипертрофируются органеллы (картина гломерулярно-капиллярного эндотелиоза). Часто отмечается отложение в мезангиальном матриксе фибриноподобного материала, иммуноглобулинов (класса М, реже G), среди эндотелиальных клеток обнаруживаются пенистые клетки [25,37]. При тяжелых формах нефропатии при биопсии после родов диагностируется фокальный сегментарный гломерулярный гиалиноз [25].

Результаты экспериментальных исследований, подтвержденные клиническими данными, позволяют выделить два основных иммунологических механизма, ответственных за развитие гломерулопатий: 1) иммунокомплексный и 2) первично-аутоиммунный [13]. Установлено, что иммунные комплексы могут образовываться в процессе иммунного ответа на полидетерминантные антигены при соответствующих концентрациях антигенов и антител либо местно в тканях, либо в кровотоке, что в значительной мере зависит от путей поступления или местного образования антигенов-аллергенов.

В настоящее время очевидно, что патогенное действие ЦИК определяется их количеством, соотношением молекул антигенов и антител, а также величиной комплексов и структурой решетки. Крупнорешетчатые комплексы, образованные в избытке антител, быстро удаляются из организма за счет фагоцитоза мононуклеарно-фагоцитарной системой. Преципитированные не-

растворимые иммунные комплексы, образованные в эквивалентном соотношении антигенов и антител, также удаляются при помощи фагоцитоза или фиксируются на эритроцитах и не вызывают повреждения клеток, за исключением случаев их высокой концентрации или образования в мембранах с фильтрующей функцией (в гломерулах, в сосудистой оболочке глазного яблока). Небольшие комплексы, образованные в большом избытке антигена, циркулируя длительное время в крови, обладают слабой повреждающей активностью.

Повреждающее действие обычно оказывают растворимые комплексы, образованные в небольшом избытке антигена, имеющие молекулярную массу до 90000-100000 дальтон. Эти комплексы плохо фагоцитируются и долго находятся в организме, легко проникают между эндотелиальными клетками кровеносных сосудов и откладываются на субэпителиальных базальных мембранах. В случае активации комплексов этими комплексами в центрах их скопления развивается острое местное воспаление [11,28,50].

В индукции иммунокомплексной патологии при различных формах патологии, в частности при гестозе, с последующим развитием полиорганной недостаточности играют роль следующие механизмы:

1. Активация системы комплемента.
2. Активация лизосомальных ферментов и проникновение их во внеклеточную среду с последующим повреждением биологических мембран.
3. Активация калликреин-кининовой системы под влиянием фактора Хагемана, внешнего и внутреннего механизмов формирования протромбиназной активности, тромбоцитарного звена системы гемостаза.
4. Усиление продукции гистамина и серотонина дегранулирующими тучными клетками под влиянием C3a и C5a компонентов комплемента.
5. Активация нейтрофильных лейкоцитов и макрофагов и усиление продукции ими цитокинов и свободных радикалов с провоспалительным действием [11,13,28,50,52].

Вышеперечисленные общие закономерности развития иммуноаллергических заболеваний могут быть аргументированы данными литературы относительно состояния активности гуморального и клеточного механизмов реакции гиперчувствительности при гестозе.

Н.П. Чесноковой, С.М. Архангельским, Н.Н. Яхамовой (2008) было проведено изучение субпопуляционных сдвигов со стороны Т- и В-систем лимфоцитов при гестозе различной степени тяжести. Как оказалось, начальные проявления гестоза характеризовались развитием лимфопении при отсутствии выраженных сдвигов уровня различных субпопуляций Т-лимфоцитов, несущих маркерные молекулы CD3+, CD4+, CD8+ при одновременном увеличении содержания CD16+ лимфоцитов [44,45].

Одновременно были выявлены выраженные сдвиги функционального состояния В-системы лимфоцитов, об этом свидетельствовало снижение уровня в крови иммуноглобулинов классов А и М при одновременном нарастании уровня ЦИК и иммуноглобулинов класса G по сравнению с аналогичными показателями женщин с физиологическим течением беременности. Полученные данные могут быть косвенным подтверждением усиленной антигенной стимуляции организма матери при указанной патологии гестации. В то же время обнаруженное авторами возрастание уровня CD16+ в крови беременных с легким течением гестоза является убедительным фактом активации первой линии защиты против антигенов-аллергенов различной природы.

У пациенток со среднетяжелым течением гестоза авторы выявили достоверное снижение в крови количества CD3+ и CD4+ Т-лимфоцитов; уровень CD8+ Т-лимфоцитов значительно возрастал по сравнению с аналогичными показателями группы контроля. По мнению авторов работы, увеличение содержания CD8+ Т-лимфоцитов при гестозе может быть косвенным подтверждением определенной роли реакций гиперчувствительности клеточного типа в развитии прогрессирующих форм гестоза [44,45].

Развитие среднетяжелого течения гестоза сочеталось с дальнейшим снижением уровня в крови беременных иммуноглобулинов классов А и М, нарастанием уровня ЦИК и иммуноглобулинов класса G.

Оценка иммунного статуса беременных с тяжелым течением гестоза позволила обнаружить дальнейшее увеличение уровня в крови CD3+ Т-лимфоцитов по сравнению с данным показателем женщин со среднетяжелым течением патологии за счет увеличения содержания CD8+ Т-лимфоцитов. В то же время количество CD4+ Т-лимфоцитов в крови женщин с тяжелым течением гестоза

прогрессирующе снижалось по сравнению с таковыми показателями женщин с физиологическим течением беременности и легким течением гестоза. Авторами исследования было обнаружено дальнейшее возрастание уровня CD16+ Т-лимфоцитов в крови беременных с наибольшей выраженностью клинических проявлений гестоза, снижение абсолютного содержания CD19+ В-лимфоцитов в крови. В той же группе беременных отмечено прогрессирующее снижение уровня иммуноглобулинов классов М и А, уровень иммуноглобулинов класса G при тяжелом течении гестоза оставался стабильно высоким.

Авторами работы было впервые показано, что прогрессирующее увеличение в крови беременных CD8+ Т-лимфоцитов, CD16 + NK-клеток на фоне падения уровня CD4+ Т-лимфоцитов коррелируют с тяжестью клинических проявлений гестоза и могут быть использованы как объективные критерии прогноза течения указанной патологии гестации [44,45].

Многими исследователями выявлены изменения в системе гемостаза при гестозе, находящиеся в прямой патогенетической взаимосвязи с процессами системного эндотелиоза иммуноаллергической природы [9,20,40,41,42]. Так, при гестозе с минимальными клиническими проявлениями не отмечены нарушения коагуляционного потенциала и клеточного состава крови; у больных со среднетяжелым и тяжелым течением гестоза отмечена последовательная смена фазы гиперкоагуляции гипокоагуляционными сдвигами, сочетающимися с активацией фибринолитической системы крови [3,24,32,57]. В то же время у беременных со среднетяжелым и тяжелым течением гестоза имела место тромбоцитопения, сочетающаяся с анизоцитозом тромбоцитов, увеличением количества мегалотромбоцитов, что свидетельствует о повышении адгезивно-агрегационной способности тромбоцитов и развитии тромбофилического состояния при гестозе [21,29,36].

Важная роль в нарушении регуляции коагуляционного гемостаза при гестозе отводится наследственным факторам. Так, отмечена высокая частота генетической тромбофилической мутации, а также полиморфизм гена тромбомодулина у женщин с тяжелым рано начавшимся гестозом [20,41]. Развитие тяжелых форм гестоза имеет место при наличии полиморфизма гена активатора

ингибитора плазминогена, а также при мутации гена фактора V Лейдена [16].

В то же время отмечено значительное повышение уровня гомоцистеина в крови беременных с гестозом по сравнению со здоровыми беременными, причем отмечена прямая корреляция этого показателя со степенью тяжести гестоза [41]. Предполагается, что снижение активности метилентетрагидрофолатредуктазы в результате мутации C677T может приводить к увеличению содержания в крови концентрации гомоцистеина. Как известно, гипергомоцистеинемия является фактором риска сосудистых заболеваний, сопровождающихся изменением сосудистой реактивности или нарушением целостности сосуда, приводящих, в свою очередь, к активации внутрисосудистого свертывания крови [41].

Таким образом, формирование иммунных комплексов, активация ими клеток крови, тучных клеток, а также прямое повреждающее действие вызывают вторичные реакции иммуноаллергического генеза. К ним относятся развитие аллергического воспаления, цитопении, системного поражения эндотелия сосудов различной локализации, внутрисосудистой гемокоагуляции, тромбообразования, иммунодефицитных состояний.

Нарушения коагуляционного потенциала крови, свойственные аутоиммунным процессам, приводят к образованию микротромбов, геморрагий в различных участках микроциркуляторного русла. Так, при изучении морфологии почек больных, погибших вследствие развития эклампсии, было выявлено неравномерное кровенаполнение почек, резко выраженное венозное полнокровие мозгового вещества с явлениями стаза и сладжа эритроцитов, выраженная зернистая дистрофия эпителия извитых канальцев с очагами некроза; при изучении строения печени у этих же больных обнаружена вакуольная дистрофия гепатоцитов с явлениями некроза печеночных клеток, резкое полнокровие синусоидов в центральных отделах, массивные очаги кровоизлияний [4,25,37].

По современным представлениям, иммунокомплексные реакции развиваются в том случае, если нарушен или относительно недостаточен нормальный клиренс иммунных комплексов и последние вместо инактивации фиксируются на сосудистой стенке или в тканях, активируя эффектор-

ные механизмы воспаления, тромбообразования и фибринолиза [28,50]. Формированию иммунокомплексных реакций благоприятствуют хронические инфекции с персистенцией в организме чужеродных антигенов, а также наследственные или приобретенные дефекты в системе клиренса иммунных комплексов.

В норме иммунные комплексы фиксируются на эритроцитах через C3 в фрагменты комплемента и CR-рецепторы эритроцитов. В синусоидах селезенки и печени нагруженные иммунными комплексами эритроциты захватываются макрофагами при участии Fc-рецепторов. Некоторая часть свободных иммунных комплексов захватывается макрофагами непосредственно. Приобретенные или наследственные дефекты Fc-рецепторов макрофагов, CR1-рецепторов эритроцитов и самого Fc-фрагмента, а также недостаточность фракции C3 комплемента могут быть иницирующими факторами развития иммунокомплексной патологии [11,50].

Как известно, принципиально все классы антител способны к образованию иммунных комплексов. Тем не менее наиболее часто обнаруживаются депозиты IgG, IgA, IgM. Так как IgA не связывают комплемент классическим путем и не фиксируются на эритроцитах, они часто образуют значительные депозиты в мозге, легких и почках и ответственны за развитие тяжелых гломерулопатий. IgA-зависимые тяжелые гломерулопатии могут обостряться при респираторных вирусных инфекциях. У 66% беременных с гестозом при биопсии кожи были обнаружены депозиты иммуноглобулинов различных классов и компонентов комплемента, что может указывать на наличие депозитов иммунных комплексов и в других тканях [25].

При длительном ежедневном воздействии низких концентраций иммунных комплексов единственным поражающимся органом являются почки. Такая уязвимость почек может быть связана с обильным кровоснабжением их и обычной для этого органа функцией фильтрации, обеспечивающей элиминацию иммуноглобулинов и иммунных комплексов из системного кровотока с последующим повреждением базальной мембраны [11].

Значительная концентрация комплексов на внешней стороне базальной мембраны, возможно, зависит от анатомических и физиологических особенностей почек. По-

видимому, после того, как комплексы проходят через базальную мембрану, они приобретают склонность к агрегации, становятся менее растворимыми и менее доступными для клеток, способных обеспечить их разрушение. Наличие высоких концентраций иммунных комплексов в крови приводит к повреждению базальной мембраны сосудов сердца, печени и других органов. При иммунокомплексной форме гломеруло-нефрита иммунолюминесцентным методом в клубочках выявляются зернистые и гранулярные отложения, главным образом иммуноглобулинов G, M и комплемента, которые чаще располагаются субэпителиально или внутри базальной мембраны [60]. Следует отметить, что развитие гломерулопатий при гестозе может усугубляться и воздействием на организм матери экзогенных и эндогенных патогенных факторов. Так, гломеруло-нефрит иммунокомплексного происхождения может возникать при инфицировании нефритогенными штаммами стрептококка, как проявление сывороточной болезни, а также при вирусных инфекциях и системных аутоиммунных заболеваниях [11,60].

Первично-аутоиммунный механизм развития нефропатии беременных характеризуется появлением аутоантител, направленных против антигенов собственной базальной мембраны капилляров клубочков. При таком механизме развития гломеруло-нефрита в клубочках почек выявляется линейное, чаще субэндотелиальное, отложение антител, представленных в основном иммуноглобулинами G и M, а также отложение комплемента на базальной мембране [50].

J.M. Foidart, J. Hunt, C.M. Lapiere [56] указывают на важную роль антител классов IgM и IgG к ламинину, обнаруженных в крови женщин с тяжелыми формами гестоза. Как известно, ламинин – это растворимый гликопротеин, локализованный в трофобласте, базальной мембране и мезангиальном матриксе клубочков. Антитела против ламинина обладают свойством фиксировать комплемент и ослаблять связь клеток трофобласта с коллагеном базальной мембраны. Таким образом, аутоантитела к ламинину могут играть главную роль в патогенезе гестоза благодаря своей способности ослаблять связь клеток трофобласта и базальной мембраны плаценты, а также за счет фиксации к базальной мембране клубочков.

Повреждение почечной ткани при антигломерулобазальномембранной форме не-

фронтации происходит в результате развивающейся на территории клубочков реакции антиген-антитело с фиксацией и активацией комплемента и образованием хемотаксических факторов, привлекающих нейтрофилы к месту отложения антител. Усиление системной активации нейтрофильных лейкоцитов при гестозе показано в многочисленных исследованиях [59,61].

Активированные нейтрофилы выделяют лизосомальные протеолитические ферменты, повреждающие базальную мембрану клубочка. В очаге иммуноаллергического воспаления полиморфноядерные лейкоциты выделяют так называемые гранулоцитарные факторы – катионные белки, лейкоткинины, лейкотриены, простагландины, свободные радикалы. Воздействуя на сосуды микроциркуляторного русла, катионные белки повышают проницаемость, стимулируют хемотаксис моноцитов, ингибируют миграцию гранулоцитов, причем указанные эффекты могут быть прямыми или опосредованными через стимуляцию освобождения гистамина [13,59,61]. Появление активированных лизосомальных протеаз, эластаз, коллагеназ во внеклеточной среде приводит к распаду соединительной ткани, органоспецифических клеточных элементов, десквамации эндотелия сосудов и повреждению более глубоких слоев сосудистой стенки. В зоне десквамации эндотелия и обнажения подлежащих коллагеновых волокон сосудов возникает каскад реакций активации различных протеолитических ферментов, калликреин-кининовой системы, активация тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза, фибринолиза [9,40].

К числу медиаторов полиморфноядерных лейкоцитов, освобождающихся в зоне иммуноаллергических реакций, относятся также фактор активации тромбоцитов (ФАТ) и хемотаксический фактор эозинофилов (ФХЭ).

ФАТ представляет собой производное фосфорилхолина, он стимулирует освобождение серотонина из тромбоцитов, гистамина из лаброцитов, гидролитических ферментов из лизосом ПЯЛ, активирует в них процессы свободнорадикального окисления, образование активных форм кислорода. Существуют данные о повышении активности фактора активации тромбоцитов при гестозе [40].

ФХЭ высвобождается из полиморфноядерных лейкоцитов, лаброцитов и базофи-

лов, является вазоактивным соединением, стимулирует эмиграцию и скопление эозинофилов в очаге воспаления, индуцированного аллергенами [59]. В последующем происходит образование вторичных аутоантигенов и выработка аутологичных антител к генетически чужеродному белку, фиксированному на базальной мембране клубочка. При этом наблюдаются наиболее тяжелые структурные повреждения базальной мембраны клубочка с развитием полулуний, массивной протеинурии и почечной недостаточности. Главными источниками медиаторов повреждения в этой фазе являются моноциты, которые инфильтрируют клубочки, а также формируют полулуния в полости капсулы клубочка, проникая туда вслед за фибрином через анатомические дефекты в базальной мембране клубочка [11].

Как известно, моноциты/макрофаги секретируют более 100 биологически активных веществ, в том числе такие медиаторы воспаления и иммуномодуляторы, как TNF α , IL-12, IL-3, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-15, интерферон, лизоцим, фактор активации нейтрофилов, компоненты комплемента C2, C3, C5 [13,43].

В развитии аллергических реакций гуморального типа, ответственных за поражение почек, большое место принадлежит комплексу. При многих формах гломерулонефрита содержание комплемента в крови снижено. До недавнего времени уменьшение содержания в крови того или иного компонента комплемента связывали с развитием иммуноаллергических реакций, однако в последние годы стало очевидно, что иммунопатологический процесс может быть обусловлен первичным дефицитом той или иной фракции комплемента. Рядом исследователей был показан дефицит C6- и C7-компонентов комплемента у беременных с гестозом [61].

Анализ приведенных выше данных литературы позволяет высказать точку зрения относительно иницирующей роли срыва иммунологической толерантности матери по отношению к антигенам плода в связи с комплексом взаимосвязанных патогенетических факторов: генетически детерминированных и экзогенных факторов инфекционной и неинфекционной природы, приводящих к нарушению процессов плацентации, недостаточной продукции плацентой иммуносупрессирующих цитокинов и гормонов. В то же время очевидна значимость

сопутствующей генитальной и экстрагенитальной патологии, сопровождающейся локальными или системными нарушениями гемодинамики, развитием гипоксии, повышением проницаемости маточно-плацентарного гистогематического барьера для эмбриональных антигенов. Последние, проникая в системный кровоток матери, индуцируют развитие аллергических реакций гуморального типа (цитолитических и иммунокомплексной патологии), системных васкулопатий, нарушение коагуляционного потенциала и реологических свойств крови, расстройств микроциркуляции в различных органах и тканях с последующим развитием полиорганной недостаточности.

В соответствии с современными концепциями развития аутоиммунного процесса в основе формирования иммунологической толерантности матери по отношению к антигенам плода могут лежать мутации лимфоидных клеток матери, появление запретных клонов лимфоцитов, теряющих способность дифференцировать «свое» и «чужое».

Однако эта точка зрения относительно патогенеза вторичных расстройств системной гемодинамики, микроциркуляции и гемостаза при гестозе пока не нашла отражения в литературе.

Патогенез ведущих синдромов гестоза

Ведущие клинические проявления гестоза связаны с развитием гипертензивного и отечно-протеинурического синдромов [1,15,38,40,66].

В настоящее время четко определены нервно-гормональные и гуморальные механизмы регуляции сосудистого тонуса и тесно связанного с ним водно-электролитного баланса в условиях нормы [13]. В то же время отсутствуют систематизированные общепринятые представления о патогенезе гипертензивного и отечно-протеинурического синдромов при гестозе.

Принимая во внимание имеющиеся разрозненные данные литературы относительно проблем патогенеза гестоза, считаем целесообразным остановиться на общих закономерностях взаимообусловленных расстройств регуляции нейрогенного и базального компонентов сосудистого тонуса при различных формах патологии, в том числе и при гестозе, а также выявленных особенностях патогенеза гипертензии при гестозе различной степени тяжести.

Что касается состояния активности корковых образований, бульбарных и спинальных структур, ответственных за регуляцию нейрогенного сосудистого тонуса, следует отметить выраженную активацию симпатoadреналовой системы и усиление норадренергических влияний на сосуды различной локализации при гестозе [52,66]. Значительное увеличение уровня норадреналина в крови у беременных с гестозом выявлено в работах О.Н.Аржановой [2].

При морфологическом исследовании миометрии беременных женщин в норме и при патологии было обнаружено, что во время беременности в нем образуется большое количество адренергических нервных волокон вокруг кровеносных сосудов, причем специфическая флуоресценция адренергических волокон вокруг сосудов миометрии у беременных с гестозом более яркая и сохраняется дольше, чем у здоровых беременных. Уровень норадреналина в миометрии был в 1,5 раза выше при гестозе и коррелировал со степенью тяжести заболевания [2]. Таким образом, приведенные данные убедительно свидетельствуют об усилении норадренергических влияний на сосуды различной локализации и повышении нейрогенного тонуса сосудов при гестозе.

Как известно, в условиях нормы базальный сосудистый тонус обеспечивается динамическим равновесием вазоконстрикторных и дилатирующих гормональных и гуморальных влияний. К числу общепризнанных вазопрессорных гормонов относятся норадреналин, минералокортикоиды, глюкокортикоиды, антидиуретический гормон. Однако эффекты нервных и гормональных влияний в условиях нормы и патологии модулируются разнообразными биологически активными соединениями, среди которых важная роль отводится гистамину, серотонину, кининам, ангиотензину II, простагландинам групп А, Е, F, тромбоксану, простациклину, оксиду азота, эндотелинам. Уровень указанных регуляторов-модуляторов сосудистого тонуса в крови и тканях изменяется под влиянием разнообразных альгетирующих факторов, в частности инфекционных, иммуноаллергических и других [13].

Важнейшим регулятором сосудистого тонуса, коагуляционного потенциала крови и соответственно состояния микроциркуляции является эндотелий сосудов. Последний продуцирует, с одной стороны, вазоконстрикторные и прокоагулянтные факторы, в

частности эндотелин, тромбосан, фактор Виллебранда, фибронектин и др., а с другой стороны, вазодилатирующие и дезагрегирующие соединения – простаглицин, оксид азота, недифференцированный гиперполяризующий фактор [26].

Важным регулятором сосудистого тонуса и коагуляционного потенциала крови является оксид азота (NO), он обеспечивает процессы релаксации сосудов и агрегацию тромбоцитов. Естественно предположить, что в механизмах развития гипертензивного синдрома при гестозе важная роль может быть отведена относительной недостаточности образования оксида азота.

Важная роль в нарушении регуляции сосудистого тонуса при гестозе отводится эндотелинам. Последние представляют собой пептиды, синтезируемые гладкомышечными клетками, эндотелием сосудов, эпителием различных отделов нефрона, эндометрием, нейронами различных структур мозга, тканью легких, миокардиоцитами, а также амнионом, хорионом и плацентой. Как известно, эндотелины являются важными антагонистами NO в регуляции сосудистого тонуса. Эндотелины обладают широким спектром биологического действия, но главное их действие заключается в повышении тонуса миоцитов, в частности, эти пептиды являются мощными вазоконстрикторами – их вазопрессорная активность на порядок выше, чем активность ангиотензина-II и вазопрессина [26]. Эндотелины увеличивают сердечный выброс, активируют ренин-ангиотензиновую систему, увеличивают продукцию вазопрессина. В литературе есть сведения о том, что эндотелины при введении в организм вызывают гиперкоагуляцию, повышают адренореактивность сосудов. Местные механизмы ограничения патогенных эффектов эндотелинов обеспечиваются усилением под их влиянием образования оксида азота и простаглицина [20,26,42,52,53].

Как известно, в основе вазоконстрикторного действия эндотелинов лежат следующие механизмы: 1) Усиление выхода ионов кальция из внутриклеточных депо миоцитов сосудов и усиление поступления внеклеточного кальция в цитоплазму клеток через потенциалзависимые кальциевые каналы. 2) Прямое влияние эндотелинов на контрактильный аппарат миоцитов [26,42].

В ряде работ установлена патогенетическая взаимосвязь между развитием эндоте-

лиальной дисфункции и тяжестью клинических проявлений гестоза. Так, у пациенток со среднетяжелым и тяжелым течением гестоза обнаружено увеличение содержания в крови эндотелина-1, тромбоспондина, молекул межклеточной адгезии при одновременном снижении уровня оксида азота по сравнению с аналогичными показателями женщин с физиологическим течением беременности [4,7,20,22].

Результаты проведенных исследований убедительно свидетельствуют о наличии выраженной эндотелиальной дисфункции у беременных с гестозом, проявляющейся повышением уровня в крови вазоконстрикторных и тромбогенных субстанций (эндотелина-1, тромбоспондина, молекул межклеточной адгезии) и недостаточностью продукции эндотелиального релаксирующего фактора – оксида азота. Последнее является одной из причин формирования гипертензивного синдрома при гестозе.

Как указывалось выше, к числу эндотелиальных модуляторов сосудистого тонуса относятся тромбосан A_2 (TxA_2) и простаглицин (PgI_2), обладающие антагонистическими эффектами на состояние активности тромбоцитарного звена системы гемостаза и тонус гладкомышечных элементов сосудов. В ряде работ имеются прямые указания на повышение продукции TxA_2 и уменьшение образования PgI_2 у беременных с гестозом [42,52]. Как известно, увеличение продукции тромбосана A_2 и дефицит простаглицина обуславливают не только развитие гипертензивной реакции сосудов, но и тромбофилии при гестозе.

Как известно, развитие гипертензивного синдрома при различных формах генитальной и экстрагенитальной патологии определяется функциональным состоянием почек, степенью активности ренин-ангиотензиновой системы. Касаясь механизмов нарушения функции почек при гестозе и связанных с ней сдвигов гормонального, водно-электролитного и белкового баланса, базального тонуса сосудов, следует отметить, что они носят стереотипный характер и обусловлены следующими патогенетическими механизмами развития. Так, повреждение эндотелия и базальной мембраны сосудов почек под влиянием иммунных комплексов приводит к активации внешнего и внутреннего механизмов формирования протромбиназы с последующим развитием микротромбоза, ишемии, расстройств васкуляризации по-

чечной паренхимы [4,23,37,38]. В связи с этим становится очевидной возможность активации ренин-ангиотензиновой системы, приводящей к повышению базального и нейрогенного сосудистого тонуса при гестозе с последующим истощением продукции почечной паренхимой депрессорных субстанций, в частности, простагландинов класса E и кининов.

Действительно, при изучении активности ренина в плазме крови беременных с различной степенью тяжести гестоза радиоиммунным методом с помощью стандартных коммерческих наборов фирмы «Cis Bio» (Франция) уже при начальных проявлениях патологии отмечалось статистически достоверное повышение уровня ренина, еще более возрастающее по мере утяжеления патологии у беременных со среднетяжелым и тяжелым течением гестоза [4,6,8,17,18,33].

Как известно, ренин является протеолитическим ферментом, катализирующим распад тетрадекапептида – ангиотензиногена до декапептида – ангиотензина-1. Однако ангиотензин-1 обладает чрезвычайно слабым вазопрессорным действием. Реализация прессорных эффектов ангиотензина-1 осуществляется при участии ангиотензинпревращающего фермента, обеспечивающего трансформацию ангиотензина-1 в ангиотензин-II. Последний не только катализирует превращение ангиотензина-1 в ангиотензин-II, но и обладает свойствами фермента кининазы, вызывающего распад кининов и снижение уровня депрессорных субстанций в крови.

Следует отметить отсутствие в литературе систематизированных данных относительно активности ангиотензинпревращающего фермента при гестозе различной степени тяжести.

Как известно, начальные проявления гестоза связаны с развитием отеков. Касаясь патогенеза отеков при гестозе, необходимо отметить комплекс взаимообусловленных патогенетических факторов:

а) повышение проницаемости базальной мембраны сосудистых клубочков почек для низкомолекулярных белков, в частности, альбуминов за счет повреждения полианионного барьера сиалогликопротеидов под влиянием иммунных комплексов, приводящее к снижению онкотического давления плазмы крови;

б) вторичные дистрофические и некробиотические повреждения эпителия каналь-

цевого аппарата, сопровождающиеся нарушением облигатной реабсорбции белка, аминокислот и повышением содержания белка в моче;

в) немаловажная роль в развитии гипопроотеинемии отводится нарушению белоксинтетической функции печени как следствие универсального поражения микрососудов под влиянием иммунных комплексов с последующим развитием выраженной циркуляторной гипоксии.

Почечные отеки могут быть обусловлены не только развитием гипопроотеинемии, но и выраженными сдвигами гормональной регуляции водно-солевого обмена в виде вторичного гиперальдостеронизма. Указанное положение может быть аргументировано результатами исследований содержания альдостерона в крови больных с гестозом различной степени тяжести. Последний определялся радиоиммунным методом с помощью стандартных коммерческих сывороток фирмы «Cis Bio» (Франция). Измерение радиоактивности проб проводили на гамма-счетчике «Wizard-1470» (США).

При начальных проявлениях гестоза уровень минералокортикоидов оставался в пределах нормы, при среднетяжелом и тяжелом течении гестоза отмечено резкое возрастание уровня минералокортикоидов [4, 8, 17, 33]. Как показали приведенные выше данные собственных исследований, инициирующими этиопатогенетическими факторами вторичного гиперальдостеронизма являются ишемия почек, активация ренин-ангиотензиновой системы, сопровождающаяся вторичной стимуляцией клубочковой зоны коры надпочечников и усилением продукции минералокортикоидов. Одной из причин развития гиперальдостеронизма при гестозе является, по всей вероятности, нарушение инактивации минералокортикоидов в печени, обеспечивающее пролонгирование биологического действия минералокортикоидов.

Гиперпродукция минералокортикоидов при гестозе сопровождается выраженной реабсорбцией натрия в почках, слизистой желудочно-кишечного тракта, слюнных железах с последующим возбуждением осморцепторов сосудов и усилением секреции антидиуретического гормона, обладающего, как известно, в больших концентрациях вазопрессорным действием. Однако в литературе практически отсутствуют данные относительно роли антидиурети-

ческого гормона в патогенезе гипертензии при гестозе.

Таким образом, приведенные выше данные убедительно свидетельствуют о многокомпонентной системе патогенеза гипертензивного синдрома при гестозе. С одной стороны, возникает центрогенная активация сосудистого тонуса за счет усиления норадренергических влияний [2]. В то же время очевидно и повышение базального сосудистого тонуса в связи с активацией системы ренин-ангиотензин-минералокортикоида, усилением продукции катехоламинов, АКГГ, обеспечивающих повышение сосудистого тонуса [4, 6, 8,33].

Немаловажная роль в развитии гипертензивного синдрома при гестозе отводится нарушению структуры и функции эндотелиальных клеток сосудов различной локализации, избыточной продукции эндотелием биологически активных соединений с прокоагулянтной, прессорной активностью (тромбоксана А₂, эндотелинов) и недостаточной продукции вазодилатирующих субстанций (кининов, простаглицина, оксида азота и других) [20,26,42].

Как известно, начальные проявления гестоза связаны с развитием отечного и отечно-протеинурического синдромов [1,4,40,52,66]. Несмотря на очевидные клинические особенности проявления гипертензивного и отечно-протеинурического синдромов при различных формах гестоза, указанные формы патологии во многом определяются совершенно стереотипными механизмами развития, отличающимися лишь инициирующими этиопатогенетическими факторами. В связи с этим приведенные выше данные литературы относительно патогенеза гипертензивного синдрома при гестозе во многом объясняют и механизмы развития отечно-протеинурического синдрома.

В соответствии с общепринятыми данными литературы, в основе развития отеков при различных формах патологии, в частности при гестозе, лежат следующие механизмы:

1. Выраженная протеинурия, свойственная нефротическому синдрому и обусловленная структурными и функциональными изменениями со стороны почек. Протеинурия, по данным литературы, достигает 3-4 г/л и более [1,4,15,30].

В основе развития протеинурии лежит поражение почек под влиянием иммуноаллергических факторов. Так, при морфоло-

гическом исследовании почек при гестозе отмечено плазматическое пропитывание, утолщение и отежное разрыхление стенок капилляров и артериол канальцев, клубочков, а также межклубочкового слоя. В наибольшей степени патоморфологические изменения, связанные с токсикозом, распространялись на канальцевый аппарат: практически во всех случаях имелась зернистая мелкокапельная дистрофия извитых канальцев, в ряде случаев с десквамацией и распадом клеток почечного эпителия. Эти изменения сопровождали признаки тяжелого нарушения микроциркуляции в почках: застойное полнокровие, малокровие капилляров, артериол, гиперемия прекапилляров мозгового слоя, наличие в сосудах лизированных эритроцитов, фибриновых тромбов [25].

Как известно, фильтрация белков плазмы крови через стенку клубочковых капилляров зависит от структурного и функционального состояния стенки клубочковых капилляров, ее электрического заряда, свойств белковых молекул, гидростатического давления и скорости кровотока, определяющих скорость клубочковой фильтрации. В норме проникновению плазменных белков в мочево пространство препятствуют анатомический барьер (структура гломерулярного фильтра), электростатический заряд капиллярной стенки и гемодинамические факторы. Экскреция альбумина связана в первую очередь с потерей отрицательного заряда клубочковым фильтром; экскреция более крупных макромолекул происходит только при повреждении базальной мембраны, что происходит, в частности, при воздействии иммунных комплексов [11].

В зависимости от содержания определенных белков в плазме крови и в моче выделяют селективную и неселективную протеинурию. Селективной называют протеинурию, представленную белками с низкой молекулярной массой – не выше 65000 (в основном альбумином). Неселективная протеинурия характеризуется повышением клиренса средне- и высокомолекулярных белков. Протеинурия при гестозе носит, как правило, неселективный характер.

2. Развитие гипопропротеинемии и связанного с ней снижения внутрисосудистого онкотического давления. Как показывают данные литературы, при гестозе развивается гипопропротеинемия со снижением содержания общего белка в крови до 55-45 г/л. Параллельно отмечается диспротеинемия за

счет снижения уровня альбуминов, гаптоглобина, увеличения α_1 -, α_2 -, β -глобулинов при неизменной концентрации γ -глобулинов [1,15,30,40,66]. В происхождении гипопропротеинемии, помимо потери белков с мочой, играют роль и усиленный их катаболизм, перемещение белков во внесосудистые пространства. Дополнительное значение имеет снижение синтеза отдельных белков в печени, что связано с нарушениями микроциркуляции и развитием хронической тканевой гипоксии.

Возникающая гипопропротеинемия и усиление транссудации жидкости в ткани являются стимулятором развития вторичного гиперальдостеронизма и последующего каскада расстройств водно-электролитного баланса. Вслед за протеинурией усиленная транссудация жидкости за пределы сосудистого русла в ткани вследствие снижения онкотического давления плазмы крови определяет динамику нарушений водного баланса организма при гестозе.

3. Выраженные нарушения гормональной регуляции водно-солевого обмена в виде вторичного гиперальдостеронизма, гиперпродукции АДГ. В приведенных выше данных клинко-лабораторных наблюдений [4,6,8,33] четко определена гиперпродукция минералокортикоидов, обеспечивающая задержку натрия и воды в дистальных почечных канальцах, собирательных трубочках в слизистой желудочно-кишечного тракта, что является одной из причин развития отеков. Избыточная задержка натрия под влиянием минерало- и глюкокортикоидов сопровождается активацией осморцепторов и усилением продукции АДГ. Последний стимулирует усиление реабсорбции воды в дистальных почечных канальцах и соответственно развитие отеков.

4. Генерализованное повышение сосудистой проницаемости, обусловленное развитием системного эндотелиоза под влиянием токсического воздействия иммунных комплексов и иммуноглобулинов.

Указанный патогенетический фактор, наряду с вышеизложенными, также обеспечивает развитие гипопропротеинемии, гипоонкии, усиление процессов транссудации плазмы крови в ткани.

Таким образом, в основе развития отечно-протеинурического синдрома при гестозе лежит сложная совокупность взаимопотенцирующих патогенетических механизмов, характеризующаяся выраженной дина-

мичностью в процессе развития патологии. Последняя обуславливает трансформацию отечно-протеинурического синдрома в гипертензивный в случае развития системного эндотелиоза аутоиммунной природы, когда к сдвигам гормонального баланса присоединяется избыточная продукция вазопрессорных и дефицит дилатирующих субстанций эндотелиального происхождения. В ряде случаев гипертензия является доминирующим синдромом, приводит к развитию системной циркуляторной гипоксии с последующим нарушением структуры и функции различных органов и тканей. Однако при любых формах гестоза – отечно-протеинурической, гипертензивной, эклампсии инициирующие механизмы развития патологии обусловлены первичным поражением почек под влиянием иммуноаллергических факторов, активацией ренин-ангиотензиновой системы, развитием вторичного гиперальдостеронизма. Последний в зависимости от сопутствующих патогенетических факторов может приобретать характер отечного или гипертензивного синдромов.

Систематический анализ расстройств системной гемодинамики, регионарного кровотока и микроциркуляции при гестозе проведен в ряде работ сотрудников Саратовского государственного медицинского университета. В результате проведенных исследований сформулированы следующие положения.

1. Закономерными особенностями развития различных форм гестоза являются выраженные нарушения центральной гемодинамики, регионарного кровотока, микроциркуляции и реологии крови, формирующиеся на фоне метаболических расстройств, свойственных синдрому системного воспалительного ответа [4,5,19,24,30,34,35].

2. В динамике прогрессирующей патологии отмечена смена эукинетического типа гемодинамики гипокинетическим. При легком течении гестоза преобладающим типом гемодинамики является эукинетический, при среднетяжелом течении гестоза возрастает частота гипокинетического типа кровообращения. У большинства беременных с тяжелым течением гестоза был выявлен гипокинетический тип гемодинамики [4,10,12].

3. Анализ основных показателей внутрисердечной гемодинамики свидетельствует о нарушении диастолической функ-

ции левого желудочка лишь у беременных с тяжелым течением гестоза, что проявляется развитием релаксационного и «псевдонормального» трансмитрального кровотока [10,12].

4. Использование метода доплерометрии позволило выявить на фоне сохранности кровотока в сосудах мозга при легком и среднетяжелом течении гестоза раннее возникновение нарушений почечного кровотока уже при легком течении патологии. Последнее инициирует развитие гиперальдостеронизма, повышение базального сосудистого тонуса. При тяжелом течении гестоза к ишемии почек присоединяется и ограничение кровотока во внутренней и общей сонной артериях, обуславливающее нарушение центральных влияний на деятельность различных органов и систем, усугубление сдвигов нейрогенного сосудистого тонуса, прогрессирование гипертензивного синдрома [4,6,29,35].

5. При изучении маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока методом доплерометрии выявлено повышение показателей периферического сосудистого сопротивления в указанном регионе, нарушение кровотока в маточных и спиральных артериях, артериях пуповины, коррелирующее с тяжестью гестоза и свидетельствующее о возникновении ишемии и циркуляторной гипоксии в плаценте, хронической гипоксии и синдрома задержки внутриутробного развития плода [4,29,35].

6. Изучение функционального состояния сосудов микроциркуляторного русла периферических тканей у беременных с гестозом методом лазерной доплеровской флоуметрии свидетельствует об отсутствии спазма сосудов при легком течении гестоза, в то время как при среднетяжелом течении гестоза имеют место значительные изменения функционального состояния сосудов изучаемой зоны микроциркуляции, развитие циркуляторной гипоксии [19].

7. Ведущими патогенетическими факторами развития гипертензивного синдрома при гестозе являются формирование эндотелиальной дисфункции и дефицит освобождения эндотелиального релаксирующего фактора (NO), активация ренин-ангиотензиновой системы и гиперпродукция минералокортикоидов [4,7,20,22,4,6,8,17,18,33].

8. Важными патогенетическими факторами нарушения гемодинамики и микроциркуляции, развития циркуляторной гипоксии являются сдвиги коагуляционного потенциала и реологических свойств крови, характеризующиеся последовательной сменой гиперкоагуляции гипокоагуляционными сдвигами, прогрессирующей активацией фибринолитической системы, нарушением деформируемости эритроцитов, вязкостных свойств крови. В патогенезе нарушений коагуляционного гемостаза, реологических свойств крови и микроциркуляции важная роль принадлежит возникновению активации перекисного окисления липидов на фоне недостаточности антиоксидантной системы крови, обеспечивающей дестабилизацию биологических мембран, активацию классического и альтернативных путей гемостаза, нарушение коагуляционного потенциала крови [3,5,21,24,29,30,32,34,36,57].

Список литературы

1. Акушерство: национальное руководство / под ред. Э.К. Айламазяна, В.И. Кулакова, В.Е. Радзинского, Г.М. Савельевой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 1200 с.
2. Аржанова О.Н. Нарушение механизмов адаптации при гестозе и методы их коррекции // Российский вестник акушера-гинеколога. – 1999. – №4. – С. 48-51.
3. Сергеева О.Н., Рогожина И.Е., Глухова Т.Н., Понукалина Е.В. Возможности использования показателей коагуляционного гемостаза для оценки тяжести течения гестоза // Мать и дитя: материалы XV Всерос. форума. – М., 2014. – С. 168-169.
4. Глухова Т.Н. Механизмы индукции гестоза и патогенез его основных клинических проявлений // Саратовский научно-медицинский вестник. – 2003. – №2(3). – С. 5-11.
5. Глухова Т.Н., Понукалина Е.В. Особенности нарушений гемореологии у беременных с гестозом: материалы 36-го ежегодного конгресса Международного общества по изучению патофизиологии гестоза. – М., 2004. – С. 202-203.
6. Глухова Т.Н., Салов И.А., Чеснокова Н.П. О состоянии ренин-ангиотензиновой системы при гестозе // Успехи современного естествознания. – 2003. – №2. – С. 87.
7. Глухова Т.Н., Сергеева О.Н., Понукалина Е.В. О значении эндотелиальной дисфункции в патогенезе гестоза // Мать и дитя: материалы XV Всерос. форума. – М., 2014. – С. 45.
8. Глухова Т.Н., Чеснокова Н.П. Механизмы нарушения гуморальной и гормональной регуляции базального сосудистого тонуса при гестозе // Проблемы беременности. – 2003. – №8. – С. 19-23.
9. Джобоева Э.М., Доброхотова Ю.Э. Дисфункция эндотелия и система гемостаза у беременных из групп высокого риска. Системный подход к диагностике и терапии (клинические рекомендации). – М.: ООО «Телер», 2013. – 128 с.
10. Глухова Т.Н., Салов И.А., Чеснокова Н.П., Рогожина И.Е. Использование метода эхокардиографии в комплексной оценке тяжести гестоза // Практикующий врач: тез. докл. междунар. конгресса. – Дагомыс, 2002. – С. 31.
11. Калинина Н.М. Заболевания иммунной системы. Диагностика и фармакотерапия. – М.: Эксмо, 2008. – 496 с.

12. Балацкая М.В., Салов И.А., Харитонов О.М., Глухова Т.Н. Комплексный подход к оценке системного кровообращения при гестозах различной степени тяжести // *Мать и дитя: материалы IV Рос. форума.* – М., 2002. – С. 170-173.
13. Литвицкий П.Ф. Патфизиология: учебник в 2-х частях. – М.: ГЭОТАР. Медицина, 2003. – Т. 2. – 808 с.
14. Ломунова М.А., Талаев В.Ю. Клетки трофобласта плаценты человека: пути их созревания и взаимодействия с иммунной системой // *Имунология.* – 2007. – №1. – С. 50-58.
15. Медведев Б.И., Сюндюкова Е.Г., Сашенков С.Л. Клинико-биохимические предикторы развития преэклампсии // *Акушерство и гинекология.* – 2013. – №5. – С. 30-35.
16. Медяникова И.В., Гудинов Ж.В. Распространенность генетических полиморфизмов, ассоциируемых с тромбогеморрагическими и сосудистыми осложнениями гестационного периода, в когорте беременных женщин российской популяции // *Акушерство и гинекология.* – 2012. – №4. – С. 10-15.
17. Глухова Т.Н., Салов И.А., Чеснокова Н.П., Лямина Н.П. Механизмы нарушения сосудистого тонуса при гестозе различной степени тяжести // *Мать и дитя: материалы IV Рос. форума.* – М., 2002. – С. 234-236.
18. Салов И.А., Чеснокова Н.П., Глухова Т.Н., Довгалецкий П.Я. Механизмы развития гипертензии при гестозе различной степени тяжести // *Российский вестник акушера-гинеколога.* – 2003. – №6. – С. 8-13.
19. Салов И.А., Глухова Т.Н., Чеснокова Н.П., Миккульская Е.Г. Микроциркуляторные нарушения при гестозе: клинико-морфологическая характеристика // *Успехи современного естествознания.* – 2003. – №5. – С. 83.
20. Мозговая Е.В., Малышева О.В., Иващенко Т.Э. Эндотелиальная дисфункция при гестозе. Патогенез, генетическая предрасположенность, диагностика и профилактика: методические рекомендации. – СПб., 2003.
21. Сергеева О.Н., Рогожина И.Е., Глухова Т.Н., Понукалина Е.В. О взаимосвязи изменений показателей периферической крови и тяжести течения гестоза // *Мать и дитя: материалы XV Всерос. форума.* – М., 2014. – С. 167-168.
22. Глухова Т.Н., Салов И.А., Чеснокова Н.П., Рогожина И.Е. О взаимосвязи нарушений метаболизма оксида азота и тяжести течения гестоза // *Практикующий врач: тез. докл. междунар. конгресса.* – Дагомыс, 2002. – С. 32.
23. Салов И.А., Глухова Т.Н., Чеснокова Н.П., Воронцова С.А. О возможном участии циркулирующих иммунных комплексов в патоморфологических изменениях плаценты при гестозе различной степени тяжести // *Морфологические ведомости.* – 2003. – №1-2. – С. 79-80.
24. Глухова Т.Н., Салов И.А., Чеснокова Н.П., Рогожина И.Е. Особенности нарушения коагуляционно-тромбоцитарного звена системы гемостаза и процессов липопероксидации при гестозе // *Тромбоз, гемостаз, реология.* – 2002. – №3. – С. 35-38.
25. Сидорова И.С., Милованов А.П., Никитина Н.А., Рзаева А.А. Патоморфологические особенности изменений в почках при тяжелой преэклампсии // *Российский вестник акушера-гинеколога.* – 2014. – Т.14, №1. – С. 4-9.
26. Петрищев Н.Н., Власов Т.Д. Физиология и патофизиология эндотелия. В кн.: Петрищев Н.Н. Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция. – СПб.: Изд-во СПбГМУ, 2003. – 134 с.
27. Радзинский В.Е., Иткес А.В., Галина Т.В. Корреляция различных типов гестоза с генотипом по гену GP IIIa β-цепи интегрина // *Акушерство и гинекология.* – 2001. – №6. – С. 53-56.
28. Рёкен М., Гроверс Г., Бургдорф В. Наглядная аллергия. – М., 2013. – 238 с.
29. Салов И.А., Глухова Т.Н., Чеснокова Н.П. Клинико-лабораторная оценка течения гестоза // *Проблемы беременности.* – 2002. – №5. – С. 48-50.
30. Салов И.А., Чеснокова Н.П., Глухова Т.Н. Закономерности развития системных обменных нарушений при гестозе // *Российский вестник акушера-гинеколога.* – 2002. – Т.2, №6. – С. 4-6.
31. Севостьянова О.Ю., Теплова С.Н., Радзинский В.Е. Иммунный гомеостаз в динамике неосложненной беременности // *Вестник РУДН.* – 2005. – №4 (32). – С. 39-43.
32. Сергеева О.Н., Глухова Т.Н., Понукалина Е.В. О состоянии коагуляционного звена системы гемостаза при гестозе // *Фундаментальные исследования.* – 2013. – № 12 (часть 2). – С. 327-330.
33. Сергеева О.Н., Глухова Т.Н., Понукалина Е.В. Значение нарушений гуморальной регуляции сосудистого тонуса при гестозе // *Международный журнал экспериментального образования.* – 2014. – №5 (часть 2). – С. 47.
34. Сергеева О.Н., Глухова Т.Н., Понукалина Е.В. Значение определения ряда биохимических параметров в оценке тяжести течения гестоза // *Международный журнал экспериментального образования.* – 2014. – №5 (часть 2). – С. 45-46.
35. Сергеева О.Н., Глухова Т.Н., Понукалина Е.В. О состоянии регионарного кровотока при гестозе различной степени тяжести // *Международный журнал экспериментального образования.* – 2014. – №5 (часть 2). – С. 47-48.
36. Сергеева О.Н., Глухова Т.Н., Понукалина Е.В. Особенности клеточного состава периферической крови у беременных с гестозом. – URL: www.science-education.ru/113-11337 (дата обращения: 27.05.2014).
37. Сергеева О.Н., Глухова Т.Н., Понукалина Е.В. Патоморфологические изменения плаценты при гестозе // *Международный журнал экспериментального образования.* – 2014. – №5 (часть 2). – С. 46-47.
38. Сидорова И.С., Гурина О.И., Милованов А.П. Патогенез гестоза как проявление иммунокомплексной патологии эндотелия (острый иммунный эндотелиоз) // *Акушерство и гинекология.* – 2008. – №3. – С. 13-17.
39. Соколов Д.И., Лесничая М.В., Селотин А.В. Роль цитокинов в контроле развития плаценты в норме и при гестозе // *Имунология.* – 2009. – №1. – С. 22-27.
40. Кинжалова С.В., Пестряева Л.А., Макаров Р.А., Борисова С.В. Состояние системы гемостаза у беременных с гипертензивными нарушениями // *Тромбоз, гемостаз и реология.* – 2014. – №1(57). – С. 70-74.
41. Трифонова Е.А., Габидулина Т.В., Агаркова Т.А. Гомоцистеин, полиморфизмы гена MTHFR и осложнения беременности // *Акушерство и гинекология.* – 2011. – №2. – С. 8-15.
42. Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Смирнова Л.М. Тромбогеморрагические осложнения в акушерско-гинекологической практике: руководство для врачей. – М., 2011. – 1056 с.
43. Хонина Н.А., Пасман Н.М., Останин А.А. Особенности продукции цитокинов при физиологической и осложненной беременности // *Акушерство и гинекология.* – 2006. – №2. – С. 11-15.
44. Чеснокова Н.П., Архангельский С.М., Яхамова Н.Н. Закономерности нарушений статуса матери и плода при гестозе // *Фундаментальные исследования.* – 2008. – №10. – С. 12-17.
45. Чеснокова Н.П., Архангельский С.М., Яхамова Н.Н. О роли нарушений иммунного статуса матери и плода в патогенезе гестоза // *Саратовский научно-медицинский журнал.* – 2008. – №4. – С. 26-28.
46. Ширшев С.В. Белки фетоплацентарного комплекса в регуляции иммунных реакций // *Успехи современной биологии.* – 1993. – Т. 113, вып. 2. – С. 230-246.
47. Ширшев С.В. Гормональные механизмы регуляции иммунной системы в период беременности // *Успехи современной биологии.* – 2005. – №6. – С. 555-566.

48. Ширшев С.В. Цитокины плаценты в регуляции иммуноэндокринных процессов при беременности // Успехи современной биологии. – 1994. – Т.114, вып. 2. – С. 223-239.
49. Шмагель К.В., Черешнев В.А. Иммунология беременной женщины. – М.: Медицинская книга, 2003. – 170 с.
50. Ярилин А.А. Иммунология. – М.: ГЭОТАР – МЕДИКА, 2010. – 752 с.
51. Agostinis C., Bossi F., Masat E. Interferes with Endovascular Trophoblast Invasion in Pre-Eclampsia // Clin. Dev. Immunol. – 2012. – Vol. 12, №4. – P. 211-218.
52. Shamshirsaz A.A., Paidas M., Krikun G. Preeclampsia, Hypoxia, Thrombosis, and Inflammation // J. Pregnancy. – 2012. – Vol. 24(6). – P. 311-315.
53. Chembess J.C., Furi L. Association of maternal endothelial dysfunction with preeclampsia // J. of Am. Med. Association. – 2001. – Vol. 285, №12. – P. 1607-1615.
54. Chaouat G., Lédée-Bataille N., Zourbas S., Ostojic S., Dubanchet S., Martal J., Frydman R. Cytokines, implantation and early abortion: re-examining the Th1/Th2 paradigm leads to question the single pathway, single therapy concept // Am J Reprod Immunol. – 2003. – Vol.50. – P. 177-186.
55. Dennis A.T. Management of pre-eclampsia: issues for anaesthetists // Anaesthesia. – 2012. – Vol. 67, № 9. – P. 1009-1020.
56. Foidart J.M. Antibodies to laminin in preeclampsia // Kidney Int. – 2007. – V. 29, Iss. 5. – P. 1050-1057.
57. Gluchova T.N., Salov I.A., Chesnokova N.P., Gluchova T.N. About a condition of blood coagulation at gestosis of a various degree of severity // 17th International Congress on Thrombosis. – Italy, Bologna, 2002. – P. 98.
58. Hennessy A. A deficiencies of placental IL-10 in preeclampsia // J. of Immunol. – 2009. – Vol.163, №6. – P. 3491-3495.
59. Hiyakoshi K., Ishimoto H. Role of leukocytes in uterine hypoperfusion and fetal growth retardation induced by ischemia // Am. J. Physiology – Heart and Circulatory Physiol. – 2011. – Vol.280, №1. – P. 280-282.
60. Lamarca B. The role of immune activation in contributing to vascular dysfunction and the pathophysiology of hypertension during preeclampsia // J. Minerva Ginecol. – 2010. – V. 62, Iss. 2. – P. 105-120.
61. Mellembakken J.R. Increased systemic activation of neutrophils but not complement in preeclampsia // Obstet. and Gynecol. – 2001. – V.97, №2. – P. 371-374.
62. Odegard R.A. Umbilical cord plasma interleukin-6 and fetal growth restriction in preeclampsia: a prospective study in Norway // Obstet. Gynecol. – 2011. – V.98, №2. – P. 289-291.
63. Ogge G., Chaiworapongsa T., Romero R. et al. Placental lesions associated with maternal underperfusion are more frequent in early-onset than in late-onset preeclampsia // J. Perinat. Med. – 2011. – Vol. 39 (6). – P. 641-652.
64. Saito S., Sakai M. Th1/Th2 balance in preeclampsia // J Reprod Immunol. – 2003. – № 59. – P. 161-173.
65. Sargent I.L., Borzychowski A.M., Redman C.W.G. Immunoregulation in normal pregnancy and pre-eclampsia: an overview. Reprod Biomed Online. – 2006. – Vol. 13. – P. 680-686.
66. Uzan J., Carbonnel M., Piconne O. Pre-eclampsia: pathophysiology, diagnosis, and management // Vasc. Health Risk Manag. – 2011. – Vol. 7. – P. 467-474.

УДК 618.56 – 007.281, 616.151.511

ДИСКУССИОННЫЕ ВОПРОСЫ ПАТОГЕНЕЗА ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЙ ОТСЛОЙКИ ПЛАЦЕНТЫ (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)

¹Гребнева О.С., ²Зильбер М.Ю., ¹Волкова А.А.

¹Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург,
e-mail: aspirant-gkb24@mail.ru

²«Медикал Консалтинг Групп», Москва

Проведён литературный обзор работ, посвящённых проблематике патогенеза преждевременной отслойки плаценты. Рассмотрены наиболее распространённые теории, объясняющие причины и патофизиологию отслойки плаценты. Большинство авторов среди наиболее вероятных факторов развития преждевременной отслойки плаценты выделяют генетически-обусловленные тромбофилии, воспалительный процесс, патологию маточных сосудов и иммунологические нарушения. Несмотря на солидную научную историю вопроса, проблема патогенеза преждевременной отслойки плаценты не может считаться окончательно решённой. В виду витальной угрозы данной патологии для матери и плода, изучение развития патогенеза преждевременной отслойки плаценты продолжает оставаться одним из актуальных направлений современного акушерства.

Ключевые слова: преждевременная отслойка плаценты, генетическая тромбофилия, цитокины, спиральные артерии.

DISCUSSION PATHOGENESIS PREMATURE PLACENTAL ABRUPTION (REVIEW)

¹Grebneva O.S., ²Zilber M.Y., ¹Volkova A.A.

¹Ural State Medical University, Ekaterinburg, e-mail: ole4ka-84-04-05@mail.ru,

²“Medical Consulting Group”, Moscow

Conducted a review of works devoted to the problems of the pathogenesis of premature placental abruption. It is considered the most common theories explaining the causes and pathophysiology of placental abruption. Most of the authors are among the most likely factors in the development of premature placental abruption release of genetically caused thrombophilia, inflammation, abnormal uterine vascular and immunological disorders. Despite a solid scientific background, the problem of the pathogenesis of premature placental abruption can not be considered definitively settled. Since this pathology vital threat to the mother and fetus, the study of the pathogenesis of premature placental abruption continues to be one of the important directions of modern obstetrics.

Keywords: premature placental abruption, genetic thrombophilia, cytokines, spiral arteries.

Введение

К отслойке плаценты относятся все случаи преждевременного отделения плаценты от места своего прикрепления, произошедшие до рождения плода. В настоящее время вопросам формирования системы мать-плацента-плод посвящается большое число работ. Данные многочисленных исследований обобщают регуляторные факторы гестационных изменений в эндометрии, при имплантации и плацентации. В координации этих процессов участвуют многочисленные гормональные, сосудистые, иммунологические, молекулярно-генетические и другие механизмы. Патология системы мать-плацента-плод на ранних этапах беременности рассматривается как предиктор многих гестационных осложнений. Понимание особенностей формирования хориона, начиная с ранних сроков беременности, а также рассмотрение плаценты с позиции экспрессии в ней многочисленных сигнальных молекул позволяет более подробно ра-

зобраться в патогенезе различных состояний, приводящих к неудачным исходам беременности, в том числе, преждевременной отслойке плаценты.

Анализ литературных источников последних лет показал, что лидирующая роль в теориях патогенеза преждевременной отслойки плаценты отводится генетически-обусловленным тромбофилиям, воспалительному процессу, патологии маточных сосудов и иммунологическим нарушениям. В то же время нельзя не отметить, что единого представления о причинах и механизмах развития отслойки плаценты нет, поэтому представляет интерес рассмотрение различных точек зрения на данную проблему.

Теория влияния наследственных дефектов гемостаза

Существует ряд исследований, доказывающих семейную предрасположенность к преждевременной отслойке плаценты. Так, в 5% случаев отслойка плаценты произошла у пациенток первой степени родства.

Риск отслойки тяжелой степени был в два раза выше в случае преждевременной отслойки в анамнезе у сестер, тогда как отслойки средней и легкой степени тяжести не увеличивали риск возникновения этой патологии у родственниц [33,45]. Было установлено, что женщины с анамнезом преждевременной отслойки плаценты имеют 7-20-кратный риск отслойки при последующих беременностях, поэтому они должны относиться к группе высоко риска [35]. Преждевременная отслойка плаценты рецидивирует в 3-17% случаев после одного эпизода и в 19-25% случаев после двух эпизодов [40,49,52]. В США в 2005 году было проведено ретроспективное исследование, в которое были включены женщины, имевшие ряд гестационных осложнений: преэклампсия, отслойка плаценты и задержка внутриутробного развития плода. Сходные факторы риска и общность патофизиологических механизмов этих патологий дали авторам основания предполагать, что они являются составляющими единого синдрома, названного «ишемической болезнью плаценты» [24].

В процессе анализа полученных результатов возникло предположение о наследственной предрасположенности к преждевременной отслойке плаценты. Ряд исследователей связывает данную патологию с генетически обусловленной тромбофилией. Несмотря на то, что статистико-популяционные исследования, посвященные роли врожденных дефектов гемостаза в этиологии преждевременной отслойки плаценты активно ведутся с середины 90-х годов, единый взгляд на проблему отсутствует. В настоящее время наибольший интерес среди наследственных тромбофилий представляют следующие: мутации генов MTHFR C677T, MTHFR C1298T, FV (Leiden), фибриногена, протромбина FII, полиморфизм гена PAI-1.

Исследование, проведенное Макацария Н.А., показало роль сочетания мутаций в генах гемостаза и антифосфолипидного синдрома (АФС) с осложнениями беременности. Согласно данной работе, у 36% женщин выявлено сочетание мутации FV Leiden и полиморфизма PAI-1 4G/4G, у 44% – АФС, при этом в сочетании с генетической тромбофилией – у 28%. Мутация гена протромбина G20210A выявлена у 4% женщин, MTHFR C677T – у 80% женщин [4].

По данным Самбуровой Н.В. у абсолютного большинства пациенток (90,7%) с пре-

ждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты в анамнезе выявлены мультигенные формы тромбофилии, и у 19% – сочетание различных форм тромбофилии с циркуляцией антифосфолипидных антител [19].

Зайнуллина М.С. продемонстрировала, что у пациенток, перенесших отслойку плаценты, достоверно чаще встречается мутация С677Т в гене MTHFR, полиморфизм G/A-455 в гене фибриногена, полиморфизм 4G/5G в гене PAI-1 [8].

Зарубежными учеными был проведен мета-анализ роли наследственной тромбофилии в формировании преждевременной отслойки плаценты. Сопоставлялись данные десяти проспективных когортных исследований, в которых изучалась связь между мутацией Лейдена, протромбиновой мутацией и мутациями генов фолатного цикла с преждевременной отслойкой плаценты. Эти исследования включали 12308 женщин. Было установлено, что распространенность FVL составила 5,1%. У пациенток не было выявлено значимой взаимосвязи между любым видом тромбофилии и отслойкой плаценты. Так, абсолютный риск отслойки плаценты у FVL- позитивных женщин составлял 1,3% по сравнению с 0,9% для FVL- отрицательных женщин. Отношение шансов для отслойки плаценты у женщин с мутацией FVL (гомозиготные или гетерозиготные) был 1,85 (95% ДИ 0.92-3.70). Для женщин с мутацией гена протромбина (гомозиготные или гетерозиготные) отношение шансов отслойки плаценты составило 2.02 (95% ДИ 0.81-5.02). В результате мета-анализа авторами было установлено, что отношение шансов возникновения преждевременной отслойки плаценты у женщин, являющихся носителем мутации в гене MTHFR677 – составило 2,32 (ДИ 0,93-5,78), мутации в гене MTHFR 1298 – 2.31 (ДИ 0.92,-5.81) [44]. Отсутствие корреляции между преждевременной отслойкой плаценты и наличием мутаций в генах фолатного цикла подтверждено сопоставимыми концентрациями гомоцистеина и фолиевой кислоты в профилях плазмы у группы исследования и группы контроля. В ряде исследований высокая концентрация фолатов в эритроцитах снижает риск плацентарной отслойки. Вместе с тем, по данным мета-анализа, дефицит фолиевой кислоты не является фактором риска для отслойки плаценты (ОШ 25,9, 95% ДИ 0.9-736.3) [24,43].

Согласно исследованию M.Tikkanen, с отслойкой плаценты был связан M385T полиморфизмом в гене фактора V, а не с мутацией Лейдена [52]. По данным M. Kipfermenc и соавт., 25-50% пациенток с отслойкой плаценты являются носителями гена мутации Лейдена [36].

Silver R.M. с соавт., исследовав 4167 случаев отслойки плаценты, отметили особенность генетической тромбофилии у обследованных пациенток в виде полиморфизма тромбоцитарных рецепторов, выявленных в 39% случаев, что может быть оценено как фактор повышенного риска микроциркуляторных расстройств в артериальном русле. Отношение шансов возникновения преждевременной отслойки плаценты при наличии полиморфизма тромбоцитарных рецепторов составил 2,23 (ДИ 0,52-9,8) [49].

Согласно исследованию Martinelli I.P., наличие данной мутации увеличивает шансы отслойки плаценты в 0,3 (ДИ 0,05-0,34). В то же время в работе Sanchez S.E. и соавт., обследовавших 1733 женщины, демонстрируется следующее отношения шансов возникновения отслойки плаценты: для гетерозиготы 4G/5G vs 5G/5G ОШ 0.43 (ДИ

0.06–3.07), для гомозиготы 4G/4G, vs 5G/5G ОШ 2.53 (ДИ 0.51–12.61) [48].

По данным M.Brenner и соавт., у 60% пациенток с преждевременной отслойкой плаценты выявляется генетическая форма тромбофилии, а у 10% – приобретенная форма [26].

Степановой А.А. показано, что тромбофилии (сочетанная, АФС и генетически обусловленная тромбофилия) диагностируются у 11,5% беременных с преждевременной отслойкой плаценты. Наиболее неблагоприятными являются ситуации, когда имеет место мультигенная наследственная тромбофилия, сочетание наследственных дефектов гемостаза с антифосфолипидным синдромом либо сочетание тромбофилии с серьезной акушерской или экстрагенитальной патологией. Кроме того, в этом же исследовании из 135 случаев преждевременной отслойки плаценты присутствие любой тромбофилии было обнаружено у 85 женщин (63,0%) [20].

Распространение генетически-обусловленных тромбофилий у женщин с преждевременной отслойкой плаценты в анамнезе по данным ряда авторов представлено в таблице 1.

Таблица 1

Распространение генетически-обусловленных тромбофилий у женщин с преждевременной отслойкой плаценты в анамнезе

Авторы	Число участников исследования	MTHFR C677T	мутация гена MTHFR C1298T	Полиморфизм гена PAI-1	Мутация гена FV	Мутация гена фибриногена	Мутация гена протромбина FII	Мутация в гене тромбоцитарного звена
Зайнуллина М.С	1280	62,3%	66,9%	38,2%	-	18,5%	-	-
Мхеидзе Н.Э.	106	57,4%		61%	-	-	-	-
Панфилова О.Ю.	80	43,8%	25%	35%	6,7%	10%	-	-
Макацария А.Д.	-	80%		36%		-	4%	-
Rodger M.A. и др.	12308	44%	38%	-	5,1%	-	7,9%	-
Kipfermenc M. и др.	56	-		-	20-50%	-	-	-
Robert M. И др.	4167	-		-	-	-	-	39%
Brenner J и др.	317	60%						
Степанова А.А.	135	63%						

Умеренная статистическая неоднородность может быть связана с непоследовательным и нечетким определением термина «отслойка плаценты» в разных исследованиях и различные критерии включения в основную группу по срокам реализации преждевременной отслойки плаценты. Тем не менее, все авторы сходятся во мнении, что генетически-обусловленная тромбофилия создает условия для активации внутрисосудистого свертывания крови, десинхронизирует процессы фибринолиза и фибринообразования при имплантации. В создавшихся при этом условиях активность протеаз, синтезируемых бластоцистой, становится относительно недостаточной, чтобы разрушить экстрацеллюлярный матрикс в эндометрии и внедриться на достаточную глубину. Вместе с тем, тромбофилия способствует возникновению синдрома системного воспалительного ответа, синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, оксидативного стресса, эндотелиопатии [12,24].

Хотя в настоящее время в практику активно внедряются молекулярно-генетические методы исследования, окончательные выводы о связи наследственных тромбофилий и отслойки плаценты еще преждевременны. Ассоциации отслойки плаценты с отдельными видами полиморфизмов не часто встречаются в популяции, поэтому прием антикоагулянтов в качестве профилактики преждевременной отслойки плаценты у женщин, являющихся носителями генетических тромбофилий должен назначаться сугубо индивидуально и с учётом других факторов риска [47].

Теория доминирующей роли воспаления

Согласно современным представлениям, физиологическую беременность можно охарактеризовать как «умеренное воспаление», при котором происходит активация иммунокомпетентных клеток на местном уровне. Возможность нормального протекания гестации у здоровых женщин обеспечивается нормальным функционированием иммунорегуляторных механизмов. Ряд авторов поддерживает теорию о том, что преждевременная отслойка плаценты является результатом воспалительной реакции, которая прогрессирует вследствие несостоятельности механизмов местного иммунитета. Основанием для развития данной теории послужили результаты гистологического исследования плацент.

R. Romero с соавт. обобщили результаты зарубежных исследований с 2007 по 2011 гг. и показали, что наиболее распространенным повреждением, обнаруженным в плацентах пациенток с преждевременной отслойкой, является острое воспаление. Сосудистые поражения занимают второе место среди патологических изменений плаценты у обследованных женщин. По данным Dommissе J. с соавт., у 34,1% женщин со спонтанной преждевременной отслойкой плаценты наблюдался хориоамнионит и плацентит, в то время как у женщин контрольной группы данные изменения имели место в 11,8% случаев. Denise A., Cande V. Ananth и соавт. исследовали 162 последа женщин после преждевременной отслойки плаценты. Их исследование демонстрирует, что микроскопические изменения, характерные как для острого, так и для хронического воспалительного процессов, являются доминирующими и встречаются до 97,5% случаев. S. Furukawa, H. Sameshima изучили 97 последов, и полученные результаты схожи с данными предыдущих исследователей [25,28,30,46].

Микроскопические изменения плацент после преждевременной отслойки плаценты по данным ряда исследователей отражены в таблице 2.

Согласно обобщенным данным отечественных и зарубежных исследователей, воспалительный процесс может привести к увеличению продукции провоспалительных цитокинов, которые стимулируют синтез матричных металлопротеиназ (ММП) в трофобласте, что ведёт к разрушению внеклеточного матрикса и межклеточных взаимосвязей и, как следствие, к преждевременной отслойке плаценты. По данным Э.К. Айламазяна с соавт., нарастание отека децидуальной оболочки в ходе беременности способствует отделению последа. Известно, что воспалительные сигналы могут индуцировать синтез тканевого фактора в эндотелиальных клетках и моноцитах, запуская каскад свертывания. Система свертывания в свою очередь повышает хемотаксис и активацию лейкоцитов тромбином, или факторами, освобожденными из активированных тромбоцитов. Таким образом, возникает порочный круг, в котором активация иммунологических механизмов и усиление коагуляции способствуют прогрессированию воспалительной реакции [27,37,38,42].

Таблица 2

Микроскопические изменения плацент, после преждевременной отслойки плаценты

Автор	Число исследованных плацент	Микроскопические изменения, характерные для острого воспаления	Микроскопические изменения, характерные для хронического воспаления	Поражения сосудов децидуальной оболочки	Инфаркты, тромбозы	Другие повреждения
Dommissie J. et al.	18	34,1%	-	58,1%	-	16,6%
Ananth et al.	162	19-60%	97,5%	19,8%	29%	98,7%
S. Furukawa, H. Sameshima et al.	97	6-39%	-	-	10-31%	23-44%
Sh. Suzuki	95	29%	-	9,4%	-	-

Нажмутдинова Д.К., Ким Д.К. и соавт. показали роль воспалительных реакций у беременных с риском преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты. У родильниц с преждевременной отслойкой плаценты отмечалась экспрессия ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО-альфа в сыворотке крови на фоне тенденции к снижению содержания ИЛ-10. Выраженность изменений содержания цитокинов зависела от степени тяжести отслойки плаценты [14].

J. Lockwood с соавторами рассматривают теорию о том, что субклинический децидуальный тромбоз может быть первопричиной цепи патогенетических событий в отслойке плаценты за счёт инициации воспалительного процесса, сопровождающегося активацией цитокинов. Предполагается, что отторжение плаценты связано с тромбин-усиленным синтезом продуктов оксидативного стресса, сосудистой активации и коагуляции, например, ИЛ 8 – мощным хемотрактантом нейтрофилов, и приводит к инфильтрации децидуальной оболочки нейтрофилами. Данная теория согласуется с исследованиями отечественных ученых, изучающих роль нарушения системы гемостаза в развитии акушерских осложнений [37].

Проводились исследования, выявляющие связь бактериальных и вирусных инфекций с преждевременной отслойкой плаценты. Предполагается, что бактериальная колонизация плаценты, сопровождающаяся воспалительной реакцией, может инициировать процесс, который, в конечном счете, приводит к преждевременной отслойке пла-

центы. Доказано, что герпес-вирусная и цитомегаловирусная инфекции, являются дополнительными факторами эндотелиопатии, и, как следствие, ухудшают прогноз у пациенток с генетически-обусловленной тромбофилией за счёт стимуляции активного воспаления [7,29,32,39].

В результате анализа представленных работ можно заключить, что воспалительный ответ, провоцируемый различными факторами, запускает каскад патологических изменений в плаценте, в ряде случаев приводящий к отслойке. Вместе с тем, не у всех пациенток доминирует воспалительный фактор в генезе этой патологии, что требует поиска других механизмов.

Теория патологии маточных сосудов

Установлено, что формирование плаценты связано с уникальным ремоделированием сосудов. Глубокие дефекты сосудов плаценты были впервые описаны при преэклампсии и внутриутробной задержке роста плода, которые характеризуются отсутствием или неполным ремоделированием спиральных артерий. В последние годы данный феномен также связывают с другими гестационными осложнениями, в том числе с преждевременной отслойкой плаценты. Некоторые исследователи выделяют доминирующую роль нарушения ремоделирования спиральных артерий в возникновении преждевременной отслойки плаценты. В основе неполноценной перестройки спиральных артерий – высокая резистентность маточных сосудов, которая способствует

формированию эндотелиальной дисфункции в сочетании с активацией прокоагулянтных белков и тромбоцитов. Как следствие развивается ишемия тканей, запускается синдром системного воспалительного ответа и происходит отделение плаценты от плацентарной площадки [6,16,17,21,22].

А.Г. Савицкий предлагает два варианта патогенеза преждевременной отслойки плаценты. При «гипотоническом» варианте вследствие окклюзии нижней полой вены повышается давление в тазовых венах, прогрессирует переполнение кровью венозных депо миометрия и межворсинчатого пространства. Сохранение интенсивности артериального притока в интервиллёзном пространстве при нарастающем затруднении венозного оттока из него в результате приводит к отслойке плаценты. В случае реализации «гипертонического» варианта недостаточность гестационной перестройки миометриального сегмента маточно-плацентарных артерий приводит к снижению их резистентности. Повышение градиента давления между децидуальным сегментом маточно-плацентарной артерии и интервиллёзным пространством сопровождается повышением артериального давления у матери. Активируется тромбообразование в котилодонах, венах, разделительном венозном синусе. Прогрессирующее нарушение венозного дренажа интервиллёзного пространства сочетается с гипоперфузией котилодонов и полным блоком венозного оттока при увеличении гипертонуса миометрия. В определённый момент запредельное повышение давления крови в интервиллёзном пространстве и дренирующих его венах приводит к повреждению стенок децидуальных сегментов маточно-плацентарных вен, затем формируется нарастающая гематома в децидуальной базальной пластинке, и как следствие, происходит отслойка плаценты [18].

При неблагоприятных исходах беременности М. Brosens и соавт. выделяют следующие варианты дефектов плацентарных сосудов: частичное ремоделирование спиральных артерий, отсутствие ремоделирования спиральных артерий и отсутствие ремоделирования спиральных артерий с obstructивными явлениями. Последнее, по данным авторов, встречается при преждевременной отслойке плаценты до 58% случаев. Результаты работы Hung Т.Н. и соавт. показали связь между недостаточным преоб-

разованием спиральных артерий и преждевременной отслойкой плаценты в сроках 13 – 26 недель беременности. Было проведено морфологическое исследование 26 плацент женщин, беременность которых прервалась в сроке от 13 до 26 недель гестации, и установлено, что в 65% спиральные артерии не подверглись полноценной гестационной перестройке [34].

Domisse J. с соавт. сообщают о результатах гистологического исследования плацент, которые были получены во время кесарева сечения у 12 пациенток с клиническим диагнозом отслойки плаценты. В 7 из 12 образцов (58%) отсутствовала физиологическая трансформация спиральных артерий [28].

В исследовании Stone S. и соавт. показано, что в 65% случаев после отслойки плаценты в спиральных артериях наблюдались явления острого атероза [51].

Данные, полученные R.Romero и соавт., подтверждают отсутствие физиологической трансформации спиральных артерий в 41,6% у пациенток с отслойкой плаценты [46].

Williams M. и соавт. изучили взаимосвязь активности митохондрий с возникновением преждевременной отслойки плаценты. Было обнаружено, что повышение частоты обнаружения митохондриальных ДНК- копий в последах отмечается в случаях отслойки плаценты. Вместе с тем было доказано, что пациентки, перенесшие преэклампсию во время настоящей беременности и имеющие повышенное число копий митохондриальной ДНК имели 6 – 7-кратное увеличение шансов отслойки плаценты по сравнению с контрольной группой. Авторы предполагают, что нарушение ремоделирования спиральных артерий и оксидативный стресс – пути, которые участвуют в патогенезе преждевременной отслойки плаценты [53].

Корреляция между маркерами окислительного стресса, активностью лизосомальных ферментов и патологией сосудов плаценты описана в работе Радзинского В.Е. Выявленное отсутствие изменения продукции плацентарных протеинов при преждевременной отслойке плаценты у женщин без преэклампсии, по мнению автора, подтверждает ведущую роль недостаточности плацентарного ложа в патогенезе преждевременной отслойки плаценты. Снижение структурно-функциональной активности

биомембран приводит к резкому угнетению обменных процессов в клетках [16]. Подобные изменения наблюдаются при экстрагенитальных заболеваниях беременных, в первую очередь при анемии различного генеза [1,9,11,13].

H.S. Ghaheh и соавт. провели ретроспективное исследование 78 женщин, у которых произошла преждевременная отслойка плаценты. Исходя из полученных данных, у женщин с артериальной гипертензией не было повышенного риска отслойки – отношение шансов 1,4 [ДИ 0.5-3.6]. В то же время наличие артериальной гипертензии в сочетании с преэклампсией приводило к повышению риска преждевременной отслойки плаценты от 2,8 до 7,7 раза [31].

Итак, роль патологии маточных сосудов в генезе преждевременной отслойки плаценты несомненна. Однако особую значимость в свете прогноза неблагоприятных исходов гестации приобретает наличие экстрагенитальной и акушерской патологии, которая может усугублять патологические изменения в сосудах матки и плаценты.

Теория иммунологических нарушений

Во время беременности материнская иммунная система постоянно взаимодействует с клетками и тканями плода. Несмотря на экспрессию клетками трофобласта чужеродных антигенов, плацента и плод не подвергаются отторжению. Очевидно, что инвазия трофобласта и развитие плаценты находятся под иммунологическим контролем. Толерантность иммунной системы матери по отношению к плоду и ингибирование цитотоксического иммунного ответа обеспечивают физиологическое течение беременности.

Часть исследователей установило ассоциации между преждевременной отслойкой плаценты и нарушением иммунных взаимодействий между матерью и плодом. D.Steinbohn и соавт. показали, что женщины с уровнем HLA-G ниже 9,95 нг/мл имели относительный риск 7,12 для развития преждевременной отслойки плаценты во время беременности [50]. Локусы HLA-G регулируют активность естественных киллеров (NK-клеток). NK-клетки, в свою очередь, эффективно секретируют цитокины, такие как ИНФ- γ , фактор роста эндотелия сосудов, ангиопоэтин-2 и плацентарный фактор роста, которые способствуют полноценной децидуализации и сосудистой ремодуляции,

поддерживают реконструкцию маточных спиральных артерий и способствуют успешному развитию плаценты посредством регуляции инвазии трофобласта. Нарушение этих процессов приводит к эндотелиальной дисфункции, следствием которой может стать преждевременная отслойка плаценты [4,10].

Ряд исследователей обнаружили, что рецидивирующая преждевременная отслойка плаценты практически всегда предшествует рождению мальчика и у большинства пациенток имеются HLA класса II, ограничивающего CD4+ клеточные реакции против антигенов хромосомы «Y». Эти данные свидетельствуют об аномальных материнских иммунных реакциях против антигенов хромосомы «Y» плода, играющих роль при повторных выкидышах и преждевременной отслойке плаценты [41].

Чрезмерная активация иммунной системы у женщин с преждевременной отслойкой плаценты также может быть связана с воздействием сильных супер-антигенов. В качестве таких антигенов могут выступать, в частности, *Chlamydia pneumoniae* и *Chlamydia trachomatis*, которые были выявлены на ранних сроках беременности у женщин, у которых впоследствии развилась преждевременная отслойка плаценты. Однако выявление антител к этим суперантигенам не было значимым в отношении прогноза преждевременной отслойки [52].

К патологиям иммунной системы относятся и антифосфолипидный синдром, характеризующийся склонностью к повышенному тромбообразованию. Тканевой фактор является триггерным фактором коагуляционного каскада, и некоторые авторы придают ему основное значение в механизмах тромбозов при АФС [2,3,5].

По данным Kupferferinc M.J. АФС у женщин с преждевременной отслойкой плаценты встречается в 10% случаев [36]. Самбурова Н.В. в своем исследовании демонстрирует, что у 19% пациенток с преждевременной отслойкой плаценты в анамнезе при ретроспективном анализе выявлена циркуляция антифосфолипидных антител [19]. Панфилова О.Ю. в своем исследовании показывает, что пациенток с отслойкой хориона и преждевременной отслойкой плаценты циркуляция антифосфолипидных антител выявляется в 24% случаев [15].

По данным Вереиной Н.К. частота антифосфолипидного синдрома, удовлетворяю-

щего современным диагностическим критериям, у беременных с отягощенным тромботическим и/или акушерским анамнезом, составила 2,7%. При проспективном когортном исследовании женщин с АФС преждевременная отслойка плаценты во II и III триместре произошла в 1,6% случаях, что не отличается от популяционного показателя. Вместе с тем, циркуляция антифосфолипидных антител при наличии и отсутствии полных критериев АФС, обнаружена у 23,3% пациенток. Также в данной работе показано, что для реализации той или иной акушерской патологии важна ассоциация с экстрагенитальными факторами. Для преждевременной отслойки плаценты особо значимы реактивация хронических вирусных инфекций, гипотиреоз, отягощенная наследственность в отношении тромбозов [5].

Согласно исследованию Макацария А.Д., у 44% женщин с преждевременной отслойкой плаценты выявлен АФС. Brenner и соавт. обследуя пациенток с преждевременной отслойкой плаценты, в 10% выявили приобретенные формы тромбофилий. В структуре осложнений беременности у женщин с АФС геморрагические осложнения – у 29,7%. Статистическая неоднородность может быть связана с тем, что не во всех исследованиях учитываются полные критерии постановки диагноза АФС [12,26]. Так, ни у одной пациентки с циркулирующей антифосфолипидных антител не возникло отслойки плаценты на поздних сроках по данным проспективного когортного исследования 150 женщин Шаховской Е.Н. Несмотря на доказанную взаимосвязь АФС и отслойки плаценты, не всегда гистологические описания плацент после отслойки имеют положительную корреляционную связь с предполагаемыми звеньями патогенеза данной патологии. Сложная природа заболевания предполагает, что приобретенная тромбофилия не играет первостепенной роли в патогенезе преждевременной отслойки плаценты [23].

Заключение

Анализ различных аспектов современного уровня понимания этой проблемы позволяет полагать, что необычайно выражена «многофакторность» патогенеза преждевременной отслойки плаценты. Ни один из факторов не может быть признан ответственным за развитие данной патологии, хотя вклад в ряд патологических процессов

при отслойке, несомненно, вносит каждый из них, причём в различных сочетаниях у разных пациенток.

Диагноз отслойки является клиническим, и точный прогноз и профилактика отслойки в настоящее время невозможны, хотя благодаря развитию новых методик обследования прогностические возможности повышаются. Поэтому активно ведутся поиски предикторов преждевременной отслойки плаценты. Многочисленные исследования рассматривают плаценту как один из важных компонентов диффузной нейроэндокринной системы. В современной литературе значительное внимание уделяется изучению прогестерона, эстрогенов, хорионического гонадотропина, альфа-фетопротеина, факторов роста, интерлейкинов в определении их значимости для выявления патологических состояний, способных привести к преждевременной отслойке плаценты.

Несмотря на солидную научную историю вопроса, проблема патогенеза преждевременной отслойки плаценты не может считаться окончательно решённой. В виду витальной угрозы данной патологии для матери и плода, изучение развития патогенеза преждевременной отслойки плаценты продолжает оставаться одним из актуальных направлений современного акушерства.

Список литературы

1. Айламазян Э.К. Акушерство. Национальное руководство / Э.К. Айламазян, В.И. Кулаков, В.В. Радзинский, Г.М. Савельева. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2013. – 1200 с.
2. Бадалова О.С. Антифосфолипидный синдром и аномалии прикрепления плаценты // Врач. – 2011. – №11. – С. 65-67.
3. Башмакова Н.В., Винокурова Е.А., Краева О.А. Прогнозирование преждевременных родов у женщин с первичным и вторичным привычным невынашиванием беременности в анамнезе // Акушерство и гинекология. – 2012. – № 5. – С. 29-33.
4. Бицадзе В.О., Макацария А.Д., Хизроева Д.Х., Макацария Н.А., Яшенина Е.В. Тромбофилия как важнейшее звено патогенеза осложнений беременности // Практическая медицина. – 2012. – Т. 60, № 5. – С. 22-29.
5. Верейна Н.К., Синицын С.П., Чулков В.С. Частота выявления антифосфолипидных антител и антифосфолипидного синдрома у женщин с тромбозами или акушерскими осложнениями в анамнезе // Экология человека. – 2011. – № 11. – С. 49-53.
6. Глуховец Б.И. Патология последа / Б.И. Глуховец, Н.Г. Глуховец. – СПб.: ГРААЛЬ, 2002. – 446 с.
7. Донгузова Е.В. Влияние плацентита на течение и исход беременности // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2014. – Т. 4, № 4. – С. 262.
8. Зайнулина М.С. К вопросу о патогенетических механизмах преждевременной отслойки нормально расположен-

- ной плаценты // Журнал акушерства и женских болезней. – 2004. – Т. 53, № 4. – С. 19-25.
9. Игитова М.Б., Абзалова Н.А. Доклиническая диагностика плацентарной недостаточности // *Мать и дитя в Кузбассе*. – 2013. – № 1. – С. 42-46.
10. Колобов А.В. Плацента человека. Морфофункциональные основы. / А.В. Колобов, В.А. Цинзерлинг, Е.А. Смирнова, И.А. Рощупкина. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2011. – 80 с.
11. Ляличкина Н.А., Пешев Л.П., Балченкова Ю.П., Щукина Л.П. Значение эндогенной интоксикации в патогенезе плацентарной недостаточности при угрожающем аборте и экстрагенитальных заболеваниях у беременных // *Фундаментальные исследования*. – 2012. – № 12-1. – С. 96-99.
12. Макацария Н.А., Панфилова О.Ю., Кирия М.В. Мутация фактора V Лейден и преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты у матери и дочери при одноплодной и многоплодной беременности: материалы I международного конгресса по перинатальной медицине и VI ежегодного конгресса специалистов перинатальной медицины. – М., 2011. – С. 110.
13. Медведев Б.И., Сашенков С.Л., Сюндюкова Е.Г. Исходы беременности и родов у женщин с гестозом и анемией // *Акушерство и гинекология*. – 2012. – № 2. – С. 23-29.
14. Нажмутдинова Д.К., Ким Д.К. Значение иммунных механизмов в формировании преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты // *Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: Биология, клиническая медицина*. – 2011. – Т. 9, № 3. – С. 107-110.
15. Панфилова О.Ю. Тромбофилия и полиморфизм провоспалительных цитокинов у пациенток с преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты: материалы I международного конгресса по перинатальной медицине и VI ежегодного конгресса специалистов перинатальной медицины. – М., 2011. – С. 131-133.
16. Радзинский В.Е., Милованов А.П., Оразмурадов А.А., Хубецова М.Т., Прозов В.В., Корнилова Н.К. Особенности плаценты и плацентарного ложа матки при преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты // *Акушерство и гинекология*. – 2003. – № 3. – С. 21-26.
17. Савельева Г.М., Бугеренко Е.Ю., Панина О.Б. Преэклампсия: нарушения маточного кровотока у пациенток с преждевременными родами в анамнезе // *Акушерство и гинекология*. – 2012. – № 4. – С. 42-47.
18. Савицкий А.Г., Савицкий Г.А. Миометральные и гемодинамические факторы в патогенезе преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты // *Детская медицина Северо-Запада*. – 2011. – Т. 2, № 3. – С. 63-75.
19. Самбурова Н.В., Мхеидзе Н.Э. Клиническое значение определения молекулярных маркеров тромбофилии у пациенток с ПОНРП в анамнезе // *Медицинские науки*. – 2006. – № 2. – С. 20-22.
20. Степанова А.А., Дробинская А.Н., Пасман Н.М., Стуров В.Г. Тактика ведения беременных с тромбофилией // *Вестник НГУ*. – 2009. – Т. 7, № 2. – С. 34-43.
21. Сухих Г.Т. Преэклампсия / Г.Т. Сухих, Л.Е. Мурашко. – М.: ГЭО-ТАР-Медиа, 2010. – 558 с.
22. Фомина М.П., Ржеуская Л.Д., Катусенко Н.О., Будрицкая И.В. Нарушения маточно-плацентарной гемодинамики при преждевременных родах // *Репродуктивное здоровье Восточная Европа*. – 2014. – Т. 33, № 3. – С. 91-99.
23. Шаховская Е.Н., Бицадзе В.О., Брэус Э.П., Макацария А.Д. Патогенетическое обоснование применения натурального прогестерона в профилактике повторных репродуктивных потерь у пациенток с антифосфолипидным синдромом: материалы IV съезда акушеров-гинекологов России. – М., 2008. – С. 286-287.
24. Ananth C.V., Peltier M.R., Chavez R.S., Kirby D., Getahun A.M. Vintzileos Recurrence of Ischemic Placental Disease // *Obstetrics And Gynecology*. – 2007. – Vol. 110, № 1. – P. 128-133.
25. Ananth C.V., Oyelese Y., Srinivas N., Yeo L., Vintzileos A.M. Preterm premature rupture of membranes, intrauterine infection, and oligohydramnios: risk factors for placental abruption // *Obstetrics And Gynecology*. – 2004. – Vol. 104, № 1. – P. 71-77.
26. Brenner B. Clinical management of thrombophilia-related placental vascular complications // *Blood*. – 2004. – Vol. 103, № 11. – P. 4003-4009.
27. Chatterjee P., Chiasson V.L., Bounds K.R., Mitchell B.M. Regulation of the Anti-Inflammatory Cytokines Interleukin-4 and Interleukin-10 during Pregnancy // *Front Immunol*. – 2014. – Vol. 27, № 5. – P. 253.
28. Dommissie J., Tiltman A.J. Placental bed biopsies in placental abruption // *Br J Obstet Gynaecol*. – 1992. – Vol. 99, № 8. – P. 651-654.
29. Fonseca E. Prediction of the patient at risk for spontaneous preterm labour and delivery // *J. Perinatal. Med.* – 2013. – Vol. 41. – P. 236-238.
30. Furukawa S., Sameshima H., Nagai Y. Is the Perinatal Outcome of Placental Abruption Modified by Clinical Presentation? // *J Pregnancy*. – 2011. – № 1. – P. 5-7.
31. Ghaheh H., Feizi A., Mousavi M., Sohrabi D., Mesghari L., Hosseini Z. Risk factors of placental abruption // *J Res Med Sci*. – 2013. – Vol. 18, №5. – P. 422-426.
32. Grotegut C.A., Johnson L.N., Fitzpatrick C.B., Heine R.P., Swamy G.K., Murtha A.P. Bleeding per vaginam is associated with funisitis in women with preterm prelabour rupture of the fetal membranes // *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. – 2011. – Vol. 118, № 6. – P. 735-740.
33. Heiskanen N., Heinonen S., Kirkinen P. Obstetric prognosis in sisters of preeclamptic women – implications for genetic linkage studies // *BMC Womens Health*. – 2003. – Vol. 3, № 1. – P. 1-5.
34. Hung T.H., Hsieh C.C., Hsu J.J., Lo L.M., Chiu T.H., Hsieh T.T. Risk factors for placental abruption in an Asian population // *Reproductive Sciences (Thousand Oaks, Calif.)*. – 2007. – Vol. 14, № 1. – P. 59-65.
35. Krupitzki H.B., Gadow E.C., Gili J.A., Comas B., Cosentino V.R., Saleme C., Murray J.C., Lopez-Camelo J.S. Environmental risk factors and perinatal outcomes in preterm newborns, according to family recurrence of prematurity // *Am J Perinatol*. – 2013. – Vol. 30, № 6. – P. 451-61.
36. Kupfermanc M., Rimon A., Many S., Maslovitz R., Gamzu L. Low molecular weight heparin versus no treatment in women with previous severe pregnancy complications and placental findings without thrombophilia // *Blood Coagulation & Fibrinolysis*. – 2011. – Vol. 22, № 2. – P. 123-126.
37. Lockwood C.J., Krikun G., Hickey M., Huang S.J., Schatz F. Decidualized human endometrial stromal cells mediate hemostasis, angiogenesis, and abnormal uterine bleeding // *Reproductive Sciences*. – 2009. – Vol. 16, № 2. – P. 162-170.
38. Mackenzie A.P., Schatz F., Krikun G., Funai E.F., Kadner S. Mechanisms of abruption-induced premature rupture of the fetal membranes: Thrombin enhanced decidual matrix metalloproteinase-3 (stromelysin-1) expression // *American Journal Of Obstetrics And Gynecology*. – 2004. – Vol. 191, № 6. – P. 1996-2001.
39. Madan I., Romero R., Kusanovic J.P., Mittal P., Chaiworapongsa T., Dong Z., Mazaki-Tovi S., Vaisbuch E., Alpay Savasan Z., Yeo L., Kim C.J., Hassan S.S. The frequency and clinical significance of intra-amniotic infection and/or inflammation in women with placenta previa and vaginal bleeding: an unexpected observation // *J Perinat Med*. – 2010. – Vol. 38, № 3. – P. 275-279.
40. Moore A.A., Enquobahrie D.A., Sanchez S.E., Pacora P.N., Williams M.A. Genome-wide association study of variations in maternal cardiometabolic genes and risk of placental abruption // *Int J Mol Epidemiol Genet*. – 2012. – Vol. 3, № 4. – P. 305-313.

41. Mortensen L.H., Nielsen H.S., Cnattingius S., Andersen A. Sex of the first-born and risk of preterm birth in the subsequent pregnancy // *Epidemiology*. – 2011. – № 22. – P. 328-332.
42. Oner C.F., Schatz G., Kizilay W., Murk L.F., Buchwalder U.A., Kayisli A., Arici C.J. Progesterin-inflammatory cytokine interactions affect matrix metalloproteinase-1 and -3 expression in term decidual cells: implications for treatment of chorioamnionitis-induced preterm delivery // *The Journal Of Clinical Endocrinology And Metabolism*. – 2008. – Vol. 93, № 1. – P. 252-259.
43. Oyelese Y. Placental abruption // *Obstetrics And Gynecology*. – 2006. – Vol. 10, № 4. – P. 1005-1016.
44. Prochazka M.C., Happach K., Marsal B., Dahlback P.G. Factor V Leiden in pregnancies complicated by placental abruption // *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. – 2003. – Vol. 110, № 5. – P. 462-466.
45. Rasmussen S., Irgens L.M. Occurrence of placental abruption in relatives. // *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. – 2009. – Vol. 116, № 5. – P. 693-699.
46. Romero R.J., Kusanovic P., Chaiworapongsa T., Hassan S.S. Placental bed disorders in preterm labor, preterm PROM, spontaneous abortion and abruptio placentae // *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. – 2011. – Vol. 25, № 3. – P. 313-327.
47. Roque H., Paidas M.J., Funai E.F., Kuczynski E. Maternal thrombophilias are not associated with early pregnancy loss // *Thrombosis And Haemostasis*. – 2004. – Vol. 91, № 2. – P. 290-295.
48. Sanchez S.E., Williams M.A., Pacora P.N., Ananth C.V., Aurora Sh.K., Sorensen T.K. Risk of placental abruption in relation to migraines and headaches // *BMC Women's Health*. – 2010. – Vol. 10, № 1. – P. 30-32.
49. Silver R.M., Robert M.S., Zhao Y., Spong C.Y., Sibai B., Wendel G., Wenstrom K., Samuels Ph., Caritis S.N., Sorokin Y., Miodovnik M., O'Sullivan M.J., Conway D., Wapner R.J. Prothrombin Gene G20210A Mutation and Obstetric Complications // *Obstet Gynecol*. – 2010. – Vol. 115, № 1. – P. 14-20.
50. Steinborn A., Seidl C., Sayehli C., Sohn C., Seifried E., Kaufmann M., Schmitt E. Anti-fetal immune response mechanisms may be involved in the pathogenesis of placental abruption // *Clin Immunol*. – 2004. – Vol. 110, № 1. – P. 45-54.
51. Stone S., Pijnenborg R., Vercruyssen L., Poston R., Khamashta M.A., Hunt B.J., Poston L. The placental bed in pregnancies complicated by primary antiphospholipid syndrome // *Placenta*. – 2006. – Vol. 27, № 4-5. – P. 457-467.
52. Tikkanen M., Gissler M. Risk for placental abruption following amniocentesis and chorionic villus sampling // *Prenatal Diagnosis*. – 2011. – Vol. 31, № 4. – P. 410-412.
53. Williams M., Curtin M.D., Krauss S., Metlay L.A., Katzman P.J. Pathologic Examination of the Placenta and Observed Practice // *Obstet Gynecol*. – 2007. – Vol. 109, № 1. – P. 35-41.

УДК 616248-085.61521722

**ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР: АДРЕНОСТИМУЛЯТОРЫ И ИХ РОЛЬ
В ТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ****Каграманова З.С., Магомедова З.С.***Дагестанская государственная медицинская академия, Махачкала,
e-mail: Ya.zara69@yandex.ru*

Медикаментозное лечение – самая важная часть в комплексе оздоровительных мероприятий при БА. В патогенезе БА основную роль играет воспаление и, как одно из проявлений, гиперреактивность бронхов (airwayhyperresponsiveness). Поскольку воспаление оказывает значительное влияние на клинические проявления астмы, подавление воспалительной реакции является существенной частью терапии. В то же время неясными остаются некоторые механизмы действия доступных противоастматических лекарств, которые условно могут быть разделены на бронходилататоры (β -агонисты, антихолинергические препараты и теофиллины) и противовоспалительные препараты (кромогликат натрия, недокромил натрия и кортикостероиды). В течение последнего времени поиск эффективных лекарственных средств для лечения БА продолжается.

Ключевые слова: адреностимуляторы, бронхиальная астма, хронический бронхит, гиперреактивность бронхов.

**LITERARY REVIEW: AGONISTS AND THEIR ROLE
IN THE TREATMENT OF BRONCHIAL ASTHMA****Kagramanova Z.S., Magomedova Z.S.***Dagestan State Medical Academy, Makhachkala, e-mail: Ya.zara69@yandex.ru*

Drug treatment - the most important part of the complex of health measures in asthma. In the pathogenesis of asthma inflammation plays a major role and is one of the manifestations, bronchial hyperreactivity (airwayhyperresponsiveness). Since inflammation has a significant impact on the clinical manifestations of asthma, suppression of inflammatory response is an essential part of therapy. At the same time, there remain some unclear mechanism of action of anti-asthma medications available that can be conditionally divided into bronchodilators (β -agonists, anticholinergics, and theophylline), anti-inflammatory drugs (cromolyn sodium, nedocromil sodium, and corticosteroids). During the last time the search for effective drugs for the treatment of asthma continues.

Keywords: adrenergic stimulants, bronchial asthma, chronic bronchitis, bronchial hyperreactivity.

Медикаментозное лечение – самая важная часть в комплексе оздоровительных мероприятий при БА [18,21,31]. В патогенезе БА основную роль играет воспаление [45,47] и, как одно из проявлений, гиперреактивность бронхов (airwayhyperresponsiveness) [1,46,91]. Поскольку воспаление оказывает значительное влияние на клинические проявления астмы [92,97], подавление воспалительной реакции является существенной частью терапии [149,161,195]. В то же время неясными остаются некоторые механизмы действия доступных противоастматических лекарств, которые условно могут быть разделены на бронходилататоры (β -агонисты, антихолинергические препараты и теофиллины) и противовоспалительные препараты (кромогликат натрия, недокромил натрия и кортикостероиды) [89,140,166].

В течение последнего времени поиск эффективных лекарственных средств для лечения БА продолжается [44,65,87,108].

Адреностимуляторы

В настоящее время некоторые авторы считают целесообразным назначение противовоспалительных средств, отказываясь

от традиционно используемых бронходилататоров, в том числе и β_2 -агонистов. По их мнению, β_2 -агонисты не оказывают воздействия на процесс воспаления [134,163]. За счет быстрого купирования клинических проявлений астмы эти препараты лишь маскируют лежащий в основе воспалительный процесс [204,206], и акцент в астматической терапии на β_2 -агонисты может привести к росту смертности от БА [59,176,190]. Другие авторы, напротив, считают, что, кроме мощного бронходилатационного действия, β_2 -агонисты подавляют выброс медиаторов из эффекторных клеток воспаления [168,179], усиливают мукоцилиарный транспорт [194,200] и таким образом, опосредованно влияют на процесс воспаления [153,186].

В 1991 году С.-G.Lofdahl и N.Svedmyr поставили такой вопрос: « β_2 -адреномиметики – друзья или враги?» [169,170] и до сегодняшнего дня он остается актуальным. Ответ на него кажется очевидным [208,210]. Но так ли это на самом деле? Селективные бета₂-адреномиметики (сальбутамол, тербуталин), оказывающие прямое бронхорасширяющее действие [89,150,220], остаются наиболее эффективными симптоматически-

ми противоастматическими препаратами [87,199]. Миллионы больных БА регулярно пользуются симпатомиметиками [162,203] в ингаляциях [90] для купирования приступов удушья как амбулаторно [77], так и в стационаре [75].

Преимущественное влияние разных адренергических (а также антиадренергических) веществ на различные адренорецепторы организма [24,159] определяет не только особенности их фармакологического действия, но и показания (и противопоказания) к их практическому использованию в медицине [73,213].

Адреналин, норадреналин, дофамин и другие аналогичные амины, содержащие оксигруппу в положениях 3 и 4 ароматического ядра, носят название катехоламинов [43,61].

Адреналин, норадреналин и ряд синтетических и природных соединений, сходных с ними по химическому строению и обладающих адренергической активностью, имеют применение в различных областях медицины [61,70]. Широко применяются также вещества, обладающие антиадренергической активностью, то есть тормозящие функции адренорецепторов [110,174].

Адреналина гидрохлорид (А) – это универсальный стимулятор адренергической системы, мощный бронходилататор, уменьшающий бронхоспазмы в результате стимуляции β -рецепторов гладкой мускулатуры бронхов и подавления высвобождения из тучных клеток гистамина под влиянием антигена. Оба эффекта можно получить и при использовании других β -стимуляторов. Кроме того, он уменьшает застойные процессы в легких, так как суживает артериолы легких [62,70].

А оказывает прессорное действие. Механизм ответственный за возрастание систолического АД, наблюдаемый после высвобождения А или его введения в организм, связано с его положительным инотропным и хронотропным действием на сердце (преобладает влияние (β 1-рецепторов) и индуцируется вазоконстрикция многих сосудистых областей (α -рецепторы). А также активизирует β 2-рецепторы определенных сосудов, что ведет к их дилатации; оказывает деконгестивный эффект (стимулирует α -рецепторы, что вызывает спазм бронхиальных сосудов и уменьшает отек бронхов). Окончательно общее периферическое сопротивление может снизиться, что объясняет падение диа-

столического давления, которое иногда наблюдается при инъекции А [21,27].

А хорошо всасывается после подкожного и внутримышечного введения. Начинает действовать быстро, но эффект непродолжителен. Бронхорасширяющий эффект начинается через 5-10 минут и достигает максимума через 20 минут после подкожного введения. Длительность эффекта не превышает 2-3 часа.

Следует отметить, что, А наиболее действенен при подкожном введении [86]. А хорошо распределяется во все ткани организма. Метаболизируется в нервных окончаниях симпатических нервов, печени и других тканях, превращаясь в неактивные метаболиты: под действием катехол-О-метилтрансферазы (КОМТ) – в метанефрин, а под действием MAO – в ванилинминдальную кислоту. А выводится из организма с мочой, главным образом, в виде метаболитов и их конъюгатов [27,61]. С.А. Сан (1986) рекомендует вводить А подкожно для купирования приступа БА в следующих дозах в зависимости от массы тела больного: меньше 60 кг – 0,3 мл 0,1% раствора (0,3 мг); 60-80 кг – 0,4 мл 0,1% раствора (0,4 мг); больше 80 кг – 0,5 мл 0,1% раствора (0,5 мг).

Противопоказаниями к применению А являются: гипертоническая болезнь, обострение ИБС, сахарный диабет и токсический зоб.

С тех пор, как стали появляться препараты, оказывающие более избирательное действие, в клинике реже используют адреналин, изадрин и эфедрин [13,86].

Фенотерол (Ф) является более избирательным стимулятором β_2 – адренорецепторов. Оказывает сильное и продолжительное действие на бронхи, при минимальном влиянии на функции ССС: не усиливает силу и частоту сердечных сокращений. Наряду с бронхолитическим действием, усиливает функцию мерцательного эпителия и ускоряет мукоцилиарный транспорт. Быстро и хорошо абсорбируется из желудочно-кишечного тракта, выделяется с мочой около 30% от дозы в ингаляционной форме; в верхних отделах тонкого кишечника всасывается около 60% дозы при приеме внутрь. Период полураспада равен 6-7 ч, нетоксичен. Наилучшим способом применения является ингаляционный, так как при этом достигается немедленная ответная реакция – максимальная на 15-й минуте, длительность действия более 6 ч. [27,61].

Появление мышечной дрожи при первом назначении Ф не должно быть причиной отмены препарата. В последующие дни часто происходит адаптация и эта реакция исчезает.

Нарушение проходимости бронхов при БА в значительной мере зависит от тонуса гладкой мускулатуры, регуляция которого опосредуется различными видами рецепторов. Бронхоконстрикция или бронходилатация является интегральным ответом, в формировании которого принимают участие различные виды рецепторов, локализованных в стенке бронхов (альфа-адренергические, бета-адренергические, М-холинергические, гистаминергические, гидрокситриптаминергические и др.) [50,67,159].

По современным представлениям, начальным звеном в цепи событий, приводящих к специфическому ответу клетки, является взаимодействие биологически активного вещества (лиганда) с его рецептором [99,109]. При связывании рецепторов с их агонистами развиваются физиологические или фармакологические клеточные реакции [107]. В отличие от агонистов, антагонисты, связываясь с рецепторами, не вызывают физиологического или фармакологического ответа, но могут блокировать эффекты агонистов [79,94].

Известно, что в гладких мышцах бронхов адренорецепторы делятся на несколько пулов. Наиболее полно охарактеризованы альфа- и бета-адренорецепторы. В настоящее время среди них идентифицированы субпопуляции: альфа-1, альфа-2, бета-1, бета-2, бета-3, альфа-1а, альфа-1в, альфа-1с, альфа-2а, альфа-2в-адренорецепторов [50,94]. Стимуляция адренорецепторов осуществляется эндогенными или экзогенными лигандами (норадреналином, высвобождающимся из нервных окончаний парасимпатической нервной системы, изадринном, алулентом, адреналином, секретинимом надпочечниками и циркулирующим в крови, и другими) [105,182].

При электрофизиологических экспериментах на полосках гладкой мускулатуры бронхов было показано, что по крайней мере, в верхних отделах дыхательных путей человека симпатическая нервная система (адренергическая) не принимает непосредственного участия в регуляции сокращения гладкомышечных клеток. Эти же эксперименты продемонстрировали центральную роль парасимпатической (холинергической)

иннервации при бронхоконстрикции [79,94].

После того, как нервный импульс достигает холинергического нервномышечного синапса и деполяризует его, происходит выброс ацетилхолина в межсинаптическую щель. Ацетилхолин сигнализирует об этом событии M_3 -холинорецептору. Важно отметить, что именно на этом уровне у бета-агонистов появляется возможность косвенно модифицировать этот сигнал, уменьшая его за счет бета-адренорецепторов на холинергических нервах, и тем самым модулировать активность парасимпатической иннервации [50,94,121].

Одним из основных патогенетических последствий воспаления дыхательных путей, а также терапии больных БА бета-агонистами, является генерализованное нарушение бета-адренергической рецепции [125,156]. Концепция Szentivanyi (1968) подтверждается результатами исследований последнего десятилетия, посвященных механизмам формирования гиперреактивности бронхиального дерева. Они свидетельствуют о том, что десенситизация бета-рецепции, являемая в дыхательных путях астматиков [94,217], может быть следствием действия воспалительных медиаторов [148,198]. Важность частичной блокады бета-рецепции в развитии гиперреактивности определяется тем, что эта рецепторная система принимает участие в контроле всех процессов [175], определяющих проходимость бронхов (таблица 1).

Таблица 1

Бета-адренергическая рецепция контролирует:

Развитие легких плода
Функцию эпителия бронхов
Тонус гладкой мускулатуры бронхов
Пролиферацию гладкой мускулатуры бронхов
Функциональную активность тучных клеток
Функциональную активность вторичных воспалительных клеток
Функциональную активность Т-лимфоцитов
Микрососудистую проницаемость
Секрецию подслизистых желез
Функциональную активность альвеоцитов (продукцию сурфактанта)
Функциональную активность парасимпатических ганглиев бронхов.

Бета₂-агонисты оказывают бронходилатирующее действие не только путем релаксации гладкой мускулатуры, но также за счет участия в регуляции нейротрансмиссии в дыхательных путях, что осуществляется через преганглионарные бета₂-рецепторы на чувствительных и двигательных нервах бронхиального дерева [153,220].

Блокада этих рецепторов у больных БА может вести к заметному увеличению освобождения ацетилхолина и тяжелому бронхоспазму [3,108].

О значимости бета-адренергической рецепции свидетельствует ее роль в развитии легких плода. Наличие бета-рецепторов на гладкой мускулатуре на всем протяжении дыхательных путей, от главных бронхов до терминальных участков, как и функционирование холинергических нервов, доказано исследованиями *in vitro* легких эмбрионов экспериментальных животных (морских свинок).

Демонстрируются спонтанные ритмичные сокращения конечных участков дыхательных путей, вызывающие движение легочной жидкости.

Полагается, что регулируемый бета-рецепцией и вагусом бронхомоторный тонус и ассоциированная спонтанная активность, которые движут легочную жидкость вдоль дыхательных путей, служат поддержанию равного положительного давления в локализованных участках бронхиального дерева, что в свою очередь является стимулом пролонгированного роста легких [92,93,207].

Исследованиями последних лет обнаружено, что лекарственные препараты из группы бета₂-агонистов адренергических рецепторов являются одними из наиболее эффективных бронхолитических средств при терапии обструктивных заболеваний легких [43,211], и обладающими широким спектром фармакологических влияний на организм [149,202].

Наряду с основным бронходилатирующим эффектом, бета-2-агонисты обладают антиаллергическими свойствами, изменяют функцию мерцательного эпителия бронхов и мукоцилиарный транспорт [225]. Бета₂-агонисты участвуют в регуляции функции сердечно-сосудистой и центральной нервной систем, вмешиваются в метаболизм калия, липидов, инсулина, глюкозы и др.

Селективные бета₂-агонисты адренергических рецепторов чаще всего используются в виде трех лекарственных форм: ингаля-

ционной, таблетированной, инъекционной. От способа введения лекарственного препарата зависит продолжительность бронхорасширяющей активности препарата, что немаловажно при лечении острой и хронической бронхолегочной обструкции.

Благодаря отсутствию существенного влияния на β_1 -адренорецепторы препараты этой (β_2 -адреномиметики) группы достаточно редко вызывают побочные реакции, в том числе тахикардию, тремор, головную боль и др. Основной недостаток большинства бета-адреномиметиков – короткая продолжительность действия (4-6 ч), которая обуславливает необходимость многократного их применения на протяжении суток [163,212]. Быстрое снижение концентрации короткодействующих бета-адреномиметиков способствует возникновению приступов удушья в ночное время [133,222,226].

В конце 80-х годов были созданы пролонгированные бета₂-адреномиметики (сальметерол, формотерол), длительность действия которых превышает 12 ч, что позволило назначать их всего 2 раза в сутки [81,84,130].

В отличие от салбутамола и других традиционных симпатомиметиков эффект новых препаратов наступает не так быстро [49,87], поэтому они скорее предназначены не для купирования приступов удушья, а их профилактики [137,192]. К сожалению, сегодня трудно однозначно ответить на вопрос о целесообразности длительного профилактического применения бета₂-адреномиметиков при БА. Некоторые исследователи полагают, что регулярное использование таких препаратов может ухудшить прогноз при этом заболевании [73,213]. В 60-х годах было отмечено, что внедрение в клиническую практику неселективного бета-адреномиметика [182] изопrenalина сопровождалось повышением смертности больных БА [95,104]. Позднее в Новой Зеландии, где регулярная терапия бета-адреномиметиками является обычной практикой, вновь наблюдался подъем смертности [131,146]. Авторы двух исследований вязали его с применением фенотерола [176,191]. Наибольшие дискуссии пульмонологов вызвала статья M.Searse соавт., опубликованная в журнале *Lancet* конце 1990 г [203]. У 64 больных БА двойным слепым методом были сопоставлены результаты 24-недельной терапии фенотеролом (4 раза в сутки ежедневно) и плацебо. При необходимости для купирования приступов удушья больные дополни-

тельно использовали бета₂-адреномиметики. Целью этой работы было определить влияние регулярного применения бета₂-адреномиметика на течение БА, которое оценивали на основании 7 показателей (максимальная скорость выдоха в утренние и вечерние часы, наличие приступов удушья и частота использования бронходилататоров в дневное и ночное время, необходимость в коротком курсе глюкокортикоидов). Регулярная терапия фенотеролом обеспечивала лучший контроль симптомов БА в 30% случаев [178,181,194], в то время как применение бета₂-адреномиметиков по мере необходимости (плацебо-период) – 70% [173]. Чувствительность к метахолину, отражающая бронхиальную гиперреактивность, в период постоянного применения фенотерола возросла [82,112]. Одновременный прием глюкокортикоидов в ингаляциях не влиял на результаты лечения [126,140].

Таким образом, регулярные ежедневные ингаляции бета-адреномиметика сопровождались ухудшением течения БА в большинстве случаев [159,212]. Полученные результаты заставляют задуматься, связано ли ухудшение прогноза с применением конкретного препарата или характерно для всех бета-адреномиметиков. M.Sears и соавт. высказали предположение, что длительное лечение не только фенотеролом, но и любыми другими препаратами этой группы, в том числе длительнодействующими, может неблагоприятно отразиться на течении БА, возможно, в результате поздней госпитализации больных при обострении заболевания или отказа от приема средств профилактического действия (глюкокортикоидов) [203,214]. Такой же точки зрения придерживаются, и некоторые другие исследователи [144], длительно применявшие короткодействующие бета₂-адреномиметики [62,201].

Какова же все-таки истина? Очевидно, что данные, полученные при использовании фенотерола, не следует экстраполировать на все бета-адреномиметики, тем более что и они не были подтверждены в других исследованиях. В отличие от салбутамола и тербуталина, фенотерол оказывает действие на бета₁адренорецепторы и может вызывать гипокалиемию и тахикардию [9].

Кроме того, рекомендуемые дозы фенотерола выше, чем других препаратов [66,165].

Точку зрения M.Sears и соавт. опровергают и результаты исследований различных авторов, которые отметили преимущества

регулярного лечения салбутамолом и тербуталином перед их прерывистым использованием только для купирования приступов удушья [87,90,173]. Несомненный интерес представляют данные эпидемиологических исследований, проведенных в Швеции [10,11], где потребление бета₂-адреномиметиков самое высокое в Европе [138,185]. За последние годы смертность при БА в Швеции существенно не изменилась (за исключением больных пожилого возраста), несмотря на увеличение заболеваемости в некоторых регионах страны [171,172,224]. Более того, после появления салбутамола и тербуталина, отмечено даже снижение продолжительности госпитализации больных БА в стационарах и экономического ущерба, связанного с этим заболеванием [216].

Таким образом, бета₂-адреномиметики остаются основными средствами купирования приступов удушья [218,222]. Для профилактики обострений БА возможно регулярное использование длительнодействующих препаратов этой группы, которые достаточно эффективны и хорошо переносятся [119,226].

Побочные эффекты адреностимуляторов

Селективные симпатомиметики (салбутамолом, тербуталином, фенотеролом, кленбутеролом, ритордином, римитеролом, карбутеролом, гексапреналином, пирбутеролом) имеют сходные побочные эффекты, обусловленные стимуляцией бета₁-рецепторов внутренних органов [25,35,67]. Главным образом в условиях передозировки они могут оказывать стимулирующее влияние на ЦНС, сердечную мышцу, жировой и углеводный обмен [9,154].

Влияние бета₂-агонистов на сердечно-сосудистую систему выражается в развитии тахикардии, аритмии, падении артериального давления в результате расширения периферических сосудов, особенно при передозировке или быстром введении [151,184,190]. Гипокалиемия, повышение уровня свободных жирных кислот в результате терапии пролонгированными бета₂-агонистами, гипоксемия способствуют нарушению сердечного ритма [187,220]. Зарегистрировано развитие аритмии у астматиков без сопутствующих заболеваний, получавших пролонгированные формы салбутамола. Описаны случаи смерти во время приступа БА с ингалятором в руке из-за передозировки бета₂-агонистов [210,214]. Передозировка развивается в результате толе-

рантности при длительной терапии симпатомиметиками, недостаточной бета₂-селективности препарата, потенцировании и суммации токсического эффекта в результате сочетания симпатомиметиков, ксантинов и эфедрина [9,67,78].

Таким образом, в клинической практике следует учитывать многообразное влияние бета₂-агонистов на органы и системы организма, так как оно может быть, как позитивным, так и негативным [9,27,36,169]. Это создает дополнительные трудности в лечении больных БА и требует новых подходов в разработках адекватных медикаментозных режимов [173,174]. Рациональное использование адrenomиметиков позволяет свести до минимума риск осложнений [208].

Методы диагностики БА

Многочисленные эпидемиологические исследования базируются на определении болезни только по одним симптомам, однако они сталкиваются с невозможностью объективизации бронхиальной обструкции и ее вариабельности. Во многих работах применяются вопросники, которые гипотетически гипердиагностируют бронхиальную астму. При эпидемиологических обследованиях «имеющаяся астма» означает наличие симптомов болезни в течение последнего года с проявлениями гиперреактивности [139,195,228]. Оценка гиперреактивности и мониторингирование PEF как индекса калибра дыхательных путей являются ценными дополнениями для доказательства воспалительного ответа [113,147,227]. Повышенная чувствительность к гистамину или метахолину (ценность исследования зависит от применяемого метода) [112,160], вариабельность PEF при мониторингировании в течение 24 часов (процентное значение амплитуды) [52,136], составляющая 20% и более, и увеличение FEV₁ на 5% от исходного уровня [15,53,60] после ингаляции коротко действующего β₂-агониста являются принятыми критериями [101], объективно подтверждающими диагноза астмы [128,129,175,209]. Следует, однако, отметить, что дневная вариабельность PEF [155] и другие признаки гиперреактивности связаны с астмой не напрямую, особенно с легкими интермиттирующими симптомами болезни [135,189]. Более того, у некоторых больных бронхиальная гиперреактивность, измеряемая с помощью бронхиальной провокации [68,102,

122,188], может значительно варьировать [39,51,55,64], в течение длительного периода и не быть четко связанной в данное конкретное время с тяжестью заболевания, определяемой как по симптоматике, так и по уровню бронхиальной обструкции [12,30,37,38]. Чаще встречаются сочетания БА с воспалительными заболеваниями органов дыхания [72,88,177], в том числе с хроническим обструктивным бронхитом (ХОБ) [29,48,54,114]. Необратимость бронхиальной обструкции, обусловленная ХОБ [96], нивелирует классические симптомы БА, затрудняет диагностику [40,42,58] и оценку лечения [4,59], является одной из причин его недостаточной эффективности [33,124,219].

Толерантность к бронхолитическим препаратам создает дополнительные трудности в лечении этих больных, и требует новых подходов в разработках адекватных медикаментозных режимов [127,143].

Большое влияние на разработку как национальных, так и глобальных программ по бронхиальной астме оказал интернациональный консенсус (1992) [157]. Многие национальные пульмонологические общества разработали или же адаптировали интернациональные программы по борьбе с астмой [115,117,132].

Глобальная инициатива по БА, как официальный доклад ВОЗ охватывает фактически все аспекты болезни, включая социально-экономические и правовые вопросы [205].

Бесспорно, появление доклада ВОЗ и Национального института здоровья (USA) при участии ученых-экспертов из многих стран мира является шагом вперед. Этот документ, как считает академик А.Г. Чучалин, имеет большое значение для России и его следует рассматривать как базовый для разработки национальной программы по борьбе с БА [144].

Исследование дыхательных путей путем биопсии слизистой и получение лапка при бронхоскопии [15,60], естественно продвинуло бы понимание механизмов БА. Однако обе техники имеют ограничения вследствие затруднения получения материала из проксимальных отделов и выделения смывов с поверхности дыхательных путей. Учитывая, что БА варьирует по своей выраженности, следует иметь в виду возможность ошибки при заборе материала в различных участках бронхиального дерева, что может сделать трудной интерпретацию дан-

ных некоторых исследований, показывающих корреляцию клеточного ответа и признаков клинической активности [25,80].

Исходя из вышеизложенного, приоритетами для дальнейших исследований были признаны:

- Развитие надежных неинвазивных тестов, которые могли бы отражать степень воспаления. Его оценка может уменьшаться, если исследователь полагается только на изучение функции легких.

- Исследования корреляции между патологическими изменениями и показателями функции легких, особенно у больных со значительно нестабильным или хроническим вялотекущим течением болезни, при которой важными являются изменения нейrogenного или структурального (матрикса) компонентов соответственно.

Эпидемиологические исследования как у детей [26,118], так и у взрослых, особенно у пожилых) свидетельствуют о том, что астму плохо диагностируют и, следовательно, плохо лечат [10,11,116]. Часть проблемы состоит в том, что есть пациенты, терпеливо переносящие периодически возникающие респираторные симптомы (это не касается более в грудной клетке) до получения медицинской помощи [2,171]. Преходящий характер симптомов астмы приводит к привыканию к ним [116,139]. Другая важная причина плохой диагностики мы – неспецифическая природа симптомов [161,189], из-за которой даже профессионал может поставить неправильный диагноз [158]. Следует помнить, что постановка точного диагноза астмы важна для назначения соответствующей лекарственной терапии [37,42]. Нередко астму диагностируют как различные формы бронхита [124,219] и, как следствие этого, неэффективно и неадекватно лечат курсами антибиотиков и противокашлевых препаратов [25,33]. астматики часто плохо знают симптомы заболевания и не могут оценить тяжесть своего состояния, особенно, если течение астмы тяжелое и есть длинный анамнез заболевания [2,103]. Врачи также могут неверно оценить такие симптомы, как одышка и хрипы. Измерение функции внешнего дыхания (ФВД) обеспечивает прямую оценку бронхообструкции, а измерение ее колебаний – непрямую оценку гиперреактивности дыхательных путей [56,196,197]. Однако, несмотря на то, что установлена взаимосвязь между лабораторными показателями гиперреактивности ды-

хательных путей и колебаниями PEF, эти показатели не являются взаимозаменяемыми [83]. Например, значения PEF могут быстро изменяться под воздействием терапии кортикостероидами [4,92,100,106], тогда как реактивность дыхательных путей на гистамин и метахолин уменьшается через более продолжительные сроки [122]. Тем не менее, измерения степени бронхообструкции, ее обратимости и изменчивости (разброс ночных и дневных показателей PEF на 20% и более) считаются основными методами при постановке диагноза астмы [57,60,63,147]. Измерение этих показателей лежит в основе новых подходов к лечению астмы, нашедших отражение в общепринятых рекомендациях [33,101,102].

Существует широкий диапазон различных методов для оценки степени бронхиальной обструкции, но два метода получили широкое признание при их применении у больных старше 5 лет. Это измерение объема форсированного выдоха за 1 секунду (FEV₁) (и связанное с ним измерение форсированной жизненной емкости – FVC) и измерение максимальной скорости выдоха (PEF) [129,136,147,197]. Оба эти измерения зависят от природы бронхиальной обструкции, напрямую соотносятся с величиной просвета дыхательных путей (калибра дыхательных путей) и эластическими свойствами окружающей легочной ткани (альвеол).

FEV₁ и FVC измеряют спирометром при помощи маневра форсированного выдоха. Эти измерения можно повторять, но результаты зависят от физического усилия, прилагаемого больным, следовательно, пациенты должны получить точные инструкции по выполнению маневра форсированного выдоха. За окончательный результат следует принять наилучшее значение, выбранное из двух или трех измерений. Тест начинает терять свою значимость на уровне значений FEV₁ менее чем 1 литр [60,63,102]. Должные величины FEV₁, FVC и PEF определяют на основании возраста, пола [120], веса и роста больного [32,34,41]; эти величины получены из популяционных исследований и, несмотря на то, что они постоянно пересматриваются, с их помощью можно судить, является ли полученное значение нормальным или нет. Важно и то, что должные величины FEV₁, FVC и PEF учитывают этнические характеристики и возрастные градации. Поскольку многие другие заболевания, помимо тех, которые вызывают брон-

хообструкцию, приводят к снижению FEV₁, бронхиальную обструкцию можно оценить при соотношении FEV₁ и FVC. В здоровых легких [34] отношение FEV₁ / FVC > 75%. Любые другие значения ниже указанных предполагают бронхиальную обструкцию, и чем ниже это соотношение, тем тяжелее степень обструкции. Спирометрию используют для определения тяжести астмы преимущественно при обследовании в клинике [37], поскольку данное оборудование является громоздким и дорогостоящим. Разработаны малогабаритные портативные электронные спирометры, однако цена ограничивает их широкое применение. Тем не менее, данные спирометрии полезны при диагностике астмы и при оценке степени ее тяжести [144,157]. Регистрация показателей через регулярные интервалы (в зависимости от степени тяжести заболевания) помогает контролю за прогрессированием заболевания и результатами лечения. Спирометрия, в отличие от мониторинга PEF, особенно полезна при оценке прогресса развития заболевания у больных со значительно нарушенной легочной функцией (например, у пожилых больных астмой и хроническими обструктивными заболеваниями легких), поскольку значения PEF могут быть относительно сохранены при резко сниженных показателях спирометрии [129,175].

Спирографическое исследование необременительно для больного, требует немного времени, большинство элементов может быть многократно повторено, что обеспечивает объективность результатов [60,102]. Графическая регистрация создает наглядность получаемых данных, возможность тщательного их анализа, хранения и повторного использования в процессе динамического наблюдения за больным.

При спирографическом исследовании удается судить о состоянии лишь одного из звеньев системы легочного дыхания – вентиляции. Это ни в коей мере не умаляет значения спирографии, поскольку нарушения именно вентиляции при неспецифических заболеваниях легких оказываются ведущими в комплексе патофизиологических расстройств и в значительной мере определяют выраженность легочной недостаточности [3,40,71,121].

Подкупающе выглядит возможность определения частоты и объема дыхания (ЧД и ОД), минутного объема дыхания (МОД), поглощения кислорода в 1 мин (ПОД и ко-

эффициента использования кислорода (КИО₂) [23,60].

Однако важно подчеркнуть, что оценка вентиляции, так же, как и любой функции организма, требует строгого учета условий, в которых производится исследование. Вентиляцию определяют прежде всего, энергетические потребности организма. Чем интенсивнее газообмен, тем интенсивнее должна быть вентиляция для обеспечения постоянства газового состава альвеолярного воздуха. Следовательно, для оценки вентиляции важна не сама по себе величина МОД, а ее соответствие интенсивности газообмена. Сопоставляя МОД и ПО₂, можно вынести суждение, в какой мере вентиляция соответствует газообмену. Этой цели служит КИО₂, который определяет количество кислорода, поглощаемое из каждого литра вентилируемого воздуха.

Однако изменения КИО₂ далеко не всегда свидетельствуют о патологических сдвигах. При переходе с одного энергетического уровня на другой возникает несогласованность между объемом вентиляции и интенсивностью обмена. Всякого рода эмоциональные напряжения также вызывают кратковременные, но иногда значительные изменения вентиляции, несоразмерные с обменными сдвигами.

Таким образом, решение вопроса о соответствии вентиляции потребностям организма по спирографическим данным наталкивается на большие трудности. Особенно значительны эти трудности при изучении вентиляции в покое, когда влияние разного рода привходящих факторов особенно велико. Попытка использовать величины МОД, ЧД и ОД, получаемые в покое, но не в условиях основного обмена, является грубой методической ошибкой. Кроме того, условия покоя в наименьшей мере способствуют выявлению нарушений дыхания. Подобное исследование оказывается целесообразным лишь у тяжелых больных, у которых в покое вентиляция осуществляется с большим напряжением.

Наибольшее диагностическое значение имеют показатели, характеризующие анатомо-физиологические свойства аппарата вентиляции; жизненная емкость легких (ЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ₁), тест Тиффно (ОФВ₁ / ЖЕЛ), максимальная вентиляция легких (МВЛ) и отношение МВЛ / ЖЕЛ – показатель скорости движения воздуха (ПСДВ) [63,86,144].

Определение бронхиальной обструкции у некоторых больных, особенно в ранней стадии болезни может оказаться трудной задачей. Даже с помощью углубленного обследования состояния бронхиальной проходимости без применения фармакологических тестов не удастся выделить больных БА из группы лиц страдающих ХНЗЛ [17,20].

По мнению А.Г. Чучалина (1985) [86], Н. Chai (1975) [122], D.W. Cockcroft 1991) [160] ингаляция обзиданом приводит к снижению потока на уровне мелких бронхов только у больных, перенесших в прошлом приступы удушья, что является дифференциально-диагностическим признаком между хроническим обструктивным бронхитом и бронхиальной астмой [39,40].

Более достоверным считается ингаляционно-провокационный тест с обзиданом, когда после исследования исходного состояния бронхиальной проходимости используют стандартный раствор обзидана, выпускаемый в ампулах. Гест считается положительным при снижении показателей ФВД на 20-25% [60,160]. По мнению некоторых исследователей, доза, вызвавшая падение показателей на 20-25%, считается пороговой, и путем наращивания надпороговых доз можно выявить доза-зависимую реакцию, то есть гиперреактивность [12,20,64,223].

В литературе недостаточно работ, посвященных изучению адренергической реактивности бронхов, хотя значение этой системы в патогенезе БА является общеизвестной [94,111,145,180].

Таким образом, в клинической практике следует учитывать многообразное влияние бета₂-агонистов на органы и системы организма, рациональное их использование, а также широкопризнанный метод диагностики нарушений бронхиальной проходимости.

Изложенные выше проблемы и определили цель нашего исследования – оценить эффективность адреностимуляторов у больных БА.

Список литературы

1. Абросимов В.Н., Порядин В.Г. Воспаление и гиперреактивность дыхательных путей при бронхиальной астме // Тер. архив. – 1994. – №11. – С. 60-64.
2. Авдеев С. Влияние личностного и клинического профиля на выживаемость пациентов с хроническими обструктивными заболеваниями легких // Русский медицинский журнал. – 1998. – № 1 (61). – Т. 6. – С. 44-45.
3. Айсанов З.Р., Чучалин А.Г. Физиология дыхания // Бронхиальная астма / под ред. А.Г. Чучалина: в 2 томах. – Т. 1. – М.: «Агар», 1997. – С. 242-291.
4. Александрова Н.И. Хронический бронхит И Клиника и лечение болезней органов дыхания / под ред. А.Н. Кокосова. – СПб., 1992. – С. 70-85.
5. Александрова Н.И. Современная концепция этиологии и патогенеза хронического бронхита // Российский медицинский журнал. – 1995. – № 1. – С. 25-28.
6. Антонов Н.С., Чучалин А.Г., Стулова О.Ю. Заболевания органов дыхания у работников металлургических и текстильных промышленных предприятий // Пульмонология. – 1996. – № 3. – С. 20-26.
7. Аркина А.И., Коротков Н.И., Шутова Н.В. Возможности отечественных бронхолитиков при дифференциальной диагностике бронхиальной астмы // Национальный конгресс по болезням органов дыхания: 7-й сборник резюме. – М., 1997. – № 1391.
8. Бельцева С.В., Рождественский М.Е., Герман Н.Б. Симптоматика ХБ у жителей Омской области в зависимости от наличия обструктивных изменений: сб. резюме: Нац. конгресса по болезням органов дыхания. – М., 1995. – С. 1304.
9. Березовская И.В. Побочное действие стимуляторов В-адренергических рецепторов, применяемых в пульмонологии и акушерстве // Сальбутамол / под ред. А.Г. Чучалина, И. Хаида. – М.: «Фармединфо», 1992. – С. 137-145.
10. Биличенко Т.Н. Распространенность хронического бронхита и бронхиальной астмы (данные эпидемиологических исследований) // Пульмонология. – № 1. – С. 78-83.
11. Биличенко Т.Н. Эпидемиология бронхиальной астмы // Бронхиальная астма / под ред. А.Г. Чучалина: в 2 томах. – Т. 1. – М.: «Агар», 1997. – С. 400-424.
12. Борохов А.И., Зильбер А.П., Ильченко В.А. и др. Болезни органов дыхания: руководство для врачей. – М.: Медицина, 1990. – Т. 3. – С. 110-176.
13. Бронхиальная астма / под ред. М.Э. Гершвина. – М.: «Медицина», 1984. – 464 с.
14. Величковский Б.Т. Патогенетическая терапия и профилактика хронического пылевого бронхита с обструктивным синдромом // Пульмонология. – №3. – С. 6-19.
15. Вечерский Г.А. Справочник по инструментальной диагностике нарушений функций внутренних органов. – Мн.: Беларусь, 1995. – 30 с.
16. Данилов И.П., Макаревич А.Е. Хронический бронхит. – Минск, 1989. – 208 с.
17. Даниляк И.Г. Тактика бронхорасширяющей терапии у больных бронхиальной астмой // Клиническая фармакология и терапия. – 1993. – № 1. – С. 36-37.
18. Джалилова Л.М. Динамика активности лизосомальных ферментов и тучных клеток у больных с бронхообструктивным синдромом в процессе лечения гепарином: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Махачкала., 1996. – 17 с.
19. Димов А.С., Лещинский Л.А., Старовойтова А.С. Способ выявления скрытых форм бронхообструктивного синдрома у больных с хроническим бронхитом // Национальный конгресс по болезням органов дыхания: 7-й сборник резюме. – М., 1997. – № 35.
20. Замотаев И.П. Фармакотерапия в пульмонологии: справочник. – М., 1993. – 262 с.
21. Зильбер Н.А., Эглит А.Э., Червинская А.В. Индивидуальная оценка бронхоспазмолитической пробы с беротеком у детей и подростков // Пульмонология. – 1995. – № 4. – С. 27.
22. Зулкарнеев Р.Х., Землякова Т.А. Динамика вариабельности частоты и объема дыхания у больных бронхиальной астмой после ингаляции беротека // Национальный конгресс по болезням органов дыхания: 7-й сборник резюме. – М., 1997. – № 1397.
23. Вальчак Е. Значение препаратов агонистов Д-адренергических рецепторов в лечении бронхиальной астмы // Новости фармации и медицины. – 1986. – Т. 20, № 4. – С. 112-118.
24. Ильченко В.А. Бронхиальная астма и болезни органов дыхания / под ред. Н.Р. Палеева. – М.: Медицина, 1990. – Т. 3. – С. 5-110.
25. Каганов С.Ю. Современные проблемы пульмонологии детского возраста // Пульмонология. – 1992. – № 2. – С. 6-12.

26. Каркищенко Н.Н. Фармакологические основы терапии (руководство и справочник для врачей и студентов). – М.: МР-Медицина, 1996. – 560 с.
27. Кевин П. Феннелли, Майкл С. Стулбарг. Хронический бронхит // Пульмонология. – 1994. – № 2. – С. 6-13.
28. Кокосов А.Н., Черемнов В.С. Астматический бронхит и бронхиальная астма: Физическая и медицинская реабилитация больных. – Мн.: Беларусь, 1995. – 185 с.
29. Колганова Н.А. Атопическая бронхиальная астма // Медицинская помощь. – 1993. – №6. – С. 11-13.
30. Коровкин В.С. Лечение болезней бронхов и легких. – Мн.: Беларусь, 1995. – 12 с.
31. Коутс Дж.Е., Чинн Д.Дж. Изменение индекса массы тела: важная должная переменная при продолжительном исследовании легочной функции // Пульмонология. – 1996. – № 4. – С. 74-76.
32. Круммер Ф.Ю. Дифференциальная диагностика бронхиальной астмы и хронических обструктивных заболеваний легких. Современные рекомендации по лечению бронхиальной астмы и хронических обструктивных заболеваний легких // Тер. архив. – 1996. – № 12. – С. 66-71.
33. Кузнецова В.К., Аганезова Е.С. Межиндивидуальные различия формы отношений поток-объем маневра форсированной жизненной емкости легких выдоха у здоровых людей // Пульмонология. – 1996. – № 1. – С. 35-42.
34. Кукес В.Г., Цой А.Н., Гавриленко Л.Н., и др. Оценка эффективности и безопасности дозированных аэрозолей дитека, беротека и бихромата // Пульмонология. – 1992. – № 3. – С. 63-68.
35. Кукес В.Г., Цой А.Н. Новые возможности бронхорасширяющей терапии // Farmos Report Finland, Ser.A. – 1990. – №5(1). – P. 27-29.
36. Лаптева И.М., Лавор З.В., Суркова Л.К. и др. Диагностические критерии тяжести обструктивного синдрома и способы его коррекции у больных бронхиальной астмой и хроническим бронхитом // Пульмонология. – 1996. – №2. – С. 41-45.
37. Лещенко И.В. Значение дифференциально-диагностических тестов в подготовке врача-пульмонолога // Национальный конгресс по болезням органов дыхания: 7-й сборник резюме. – М., 1997. – № 358.
38. Лимаренко Е.А., Сиротин Е.А. Обработка результатов провокационных тестов: проблемы и решения // Пульмонология. – 1995. – № 4. – С. 12.
39. Ломако М.Н., Кривонос П.С. Дифференциальная диагностика болезней органов дыхания // Здоровоохранение. – 1995. – № 12. – С. 22-26.
40. Любимов Г.А., Скобелева И.М. Влияние физических параметров легких на форму кривой поток-объем форсированного выдоха // Физиология человека. – 1992. – № 2. – С. 32-42.
41. Малышева И.Е., Карташова Н.В., Шкляревич Н.А. Прогностическая значимость ранних проявлений хронического бронхита и бронхиальной астмы // Национальный конгресс по болезням органов дыхания: 7-й: сборник резюме. – М., 1997. – № 70.
42. Марек Л. Ковальски. Современная терапия бронхиальной астмы // Новости фармации и медицины. – 1994. – № 6. – С. 137-142.
43. Марченко В.Н. Как эффективнее лечить бронхиальную астму // Врачебные ведомости. – 1993. – № 3. – С. 58-60.
44. Масуев К.А. Эйкозаноиды и бронхиальная астма // Пульмонология. – 1993. – № 1. – С. 78.
45. Масуев К.А., Сиротин Е.А., Чучалин А.Г., и др. Коррекция синдрома гиперреактивности бронхов с помощью препарата липин // Пульмонология. – №3. – С. 68-72.
46. Маянский Д.Н. Патогенез бронхиальной астмы // Тер. архив. – 1995. – № 12. – С. 77-80.
47. Мягков И.М., Назар П.С. Хронический бронхит. – Киев, 1991. – 155 с.
48. Ноников В.Е., Макарова О.В., и др. Симпатомиметики в лечении обструктивных заболеваний легких // Клиническая фармакология и терапия. – 1993. – № 1. – С. 27-32.
49. Петрухин И.С. Хронический бронхит (распространенность, факторы риска, пути профилактики): автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – СПб., 1991. – 20 с.
50. Поли Г., Солдатов Д.Г., Копфершмитт-Кюблер М.К. Методы диагностики профессиональной бронхиальной астмы, место тестов специфической бронхальной провокации в диагностическом алгоритме заболевания // Пульмонология. – 1994. – № 4. – С. 87-93.
51. Поспелова Р.А., Манукян Л.М., и др. Значение функциональных методов исследования в выявлении детей из группы риска по бронхиальной астме, Казань, июнь 1997 г.: тез. докл. республ. науч.-техн. конф. – Казань, 1997. – 73 с.
52. Провоторов В.М., Перфильева М.В. Диагностика хронического обструктивного бронхита // Клиническая медицина. – 1994. – № 2. – С. 28-30.
53. Путов Н.В. Хронический бронхит: Спорные и нерешенные вопросы // Пульмонология. – 1991. – № 1. – С. 9-15.
54. Рис Дж. Диагностические тесты в пульмонологии / пер. с англ. – М.: Медицина, 1994. – 240 с.
55. Сатоскар Р.С., Бандаркар С.Д. Фармакология и фармакотерапия: в 2 томах / пер. с англ. – М.: Медицина, 1986. – Т. 1. – 528 с.
56. Семенова Л.Г. Фармакодинамические эффекты Д-адреностимуляторов при однократном и курсовом применении у больных бронхиальной астмой: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1992. – 28 с.
57. Сильвестров В.П., Семин С.Н., и др. Качественный анализ кривых поток-объем спирографического исследования // Тер. архив. – 1989. – № 4. – С. 97-105.
58. Орлов С.Н., Баранова И.А., Чучалин А.Г. Внутриклеточные системы сигнализации и патология легких. Гладкомышечные клетки // Пульмонология. – 1995. – № 2. – С. 73-78.
59. Основные направления исследования и лечения хронических обструктивных заболеваний легких // Тер. архив. – 1995. – № 3. – С. 55-58 (Лекция рабочей группы Канадского торокального общества).
60. Официальный бюллетень Европейского респираторного общества. Легочные объемы и форсированные вентиляционные потоки // Пульмонология. – Приложение. – С. 6-44.
61. Официальный бюллетень Европейского респираторного общества. Восприимчивость дыхательных путей // Пульмонология. – 1993. – Приложение. – С. 60-86.
62. Третьяков А.В., Мухарлямов Ф.Ю., Чучалин А.Г., и др. Опыт применения ингаляций /3₂-сгтпатомиметиков с помощью пневматического компрессорного небулайзера при лечении пациентов с обострением бронхиальной астмы // Пульмонология. – 1995. – № 4. – С. 51.
63. Умарова З.С. Исходы бронхиальной астмы у детей // Пульмонология. – 1992. – №2. – С. 84-86.
64. Фассахов Р.С. Лечение астмы в амбулаторных условиях, Казань, июнь 1997 г.: тез. докл. республ. науч.-техн. конф. – Казань, 1997. – 86 с.
65. Федосеев Г.Б., Емельянов А.В. Бронхиальная астма: Трудные и нерешенные проблемы // Тер. архив. – 1991. – № 5. – С. 74-78.
66. Федосеев Г.Б. Механизмы обструкции бронхов. – СПб.: Мед. информ. изд., 1995. – 336 с.
67. Черняев А.Л., Грובה О.М., Самсонова М.В., и др. Морфология и цитология бронхиальной астмы // Бронхиальная астма / под ред. А.Г. Чучалина: в 2 томах. – Т. 1. – М.: «Агар», 1997. – С. 10-52.

69. Черняк А.В., Пашкова Т.Л., Чучалин А.Г. и др. Эффективность салметерола при длительной терапии у больных бронхиальной астмой // Пульмонология. – 1996. – № 1. – С. 47-50.
70. Черняк А.В. Влияние отечественных β_2 -агонистов на гиперреактивность дыхательных путей // Пульмонология. – 1996. – № 4. – С. 46-51.
71. Черняк А.В. Гиперреактивность дыхательных путей при астме: механизмы развития и влияние терапии // Русский медицинский журнал. – 1997. – Т. 5, № 23. – С. 1500-1505.
72. Чучалин А.Г., Соколов А.С., и др. Опыт применения пролонгированного P_2 -симпатомиметика салметерола у больных бронхиальной астмой // Пульмонология. – 1996. – № 2. – С. 79-83.
73. Чучалин А.Г. Лечебные программы бронхиальной астмы // Тер. архив. – 1987. – № 10. – С. 111-116.
74. Чучалин А.Г. Бронхиальная астма. – М.: Медицина, 1985. – 160 с.
75. Чучалин А.Г., Скачилова С.Я., Зуева Э.Ф. Поиск и создание селективных стимуляторов бета-2-адренергических рецепторов // Сальбутамол / под ред. А.Г. Чучалина, И. Хамида. – М.: «Фармединфо», 1992. – С. 66-76.
76. Чучалин А.Г., Солдатов Д.Г. Вирусная инфекция в пульмонологии // Тер. архив. – 1992. – № 3. – С. 3-15.
77. Шварц Г.Я. Сальбутамол и м-холинолитические средства // Сальбутамол / под ред. А.Г. Чучалина, И. Хамида. – М.: «Фармединфо», 1992. – С. 214-221.
78. Шеина А.Н. Аэрозольтерапия // Медицинская помощь. – 1993. – № 2. – С. 39-42.
79. Шихнебиев Д.А. Гиперчувствительность и гиперреактивность холинергических рецепторов бронхов и неспецифические заболевания легких // Пульмонология. – 1994. – № 2. – С. 89-92.
80. Шмушкович Б.И. Кортикозависимая бронхиальная астма (вопросы клиники, осложнений, патогенеза и лечения): автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1995. – 76 с.
81. Шмушкович Б.И., Новиков Ю.К., Тупикин В.Г. Бронхиальная астма. Бета-адренергическая рецепция // Национальный конгресс по болезням органов дыхания: 4-й сборник резюме. – М., 1994. – № 58.
82. Шмушкович Б.И. Бета-адренергическая рецепция у больных бронхиальной астмой. Механизмы десенситизации // Бронхиальная астма / под ред. А.Г. Чучалина: в 2 томах. – Т. 1. – М.: «Агар», 1997. – С. 118-135.
83. Юренев П.Н., Семенович Н.И., Чучалин А.Г. О причинах смерти у больных бронхиальной астмой // Клиническая медицина. – 1974. – № 12. – С. 102-109.
84. Яковлева Н.Г., Александрова Н.И., Кузнецова В.К. Изменение проходимости дыхательных путей у больных хроническим бронхитом при длительном диспансерном наблюдении // Пульмонология. – 1995. – № 3. – С. 36-39.
85. Якушин С.С. Эволюция терминологии некоторых нозологических форм хронических обструктивных заболеваний легких // Национальный конгресс по болезням органов дыхания: 7-й сборник резюме. – М., 1997. – № 158.
86. Nishikawa M., Mak J.C., Shirasaki H., Bames P.J. Differential down regulation of pulmonary β_1 - and β_2 -adrenoceptor messenger RNA with prolonged in vivo infusion of isoprenaline // Eur. J. Pharmacol. – 1993. – № 247. – P. 131-138.
87. Norusis M.J. SPSS PC+statistics v 4.0. Statistical Package for Social Sciences. SPSS/Ins., 1990.
88. Noseda A., Schmerber J., Prigogine T. et al. How do patients with either asthma or COPD perceive acute bronchodilation? // Eur. Respir. J. – 1993. – № 6(5). – P. 636-644.
89. Pansergrouw D.F., Weich D.J.V., Le Roux F.P.J. Beta-adrenergic receptor tachyphylaxis in acute severe asthma // S Afr Med J. – 1991. – № 80. – P. 229-230.
90. Pasker H.G., Peeters M., Genet P. et al. Short-term ventilatory effects in workers exposed to fumes containing zinc oxide: comparison of forced oscillation technique with spirometry // Eur. Respir. J. – 1997. – Vol. 10. – № 7. – P. 1523-1530.
91. Pauwels R. Asthma: managing the underlying disease // Eur. Respir. J. – 1994. – Vol. 4. – № 2L. – P. 291-294.
92. Pearce N., Crane J., Burgess C. et al. Beta-agonists and asthma mortality: deja vu // ClinExp Allergy. – 1991. – № 21. – P. 401-410.
93. Pearce N., Grainger J., Atkinson M. et al. Case-control study of prescribed fenoterol and death from asthma, 1977-1981 // Thorax. – 1990. – № 45. – P. 170-175.
94. Peat J.K. Prevention of asthma // Eur. Respir. J. – 1996. – Vol. 9. – P. 1545-1555.
95. Pedersen S. Asthma: what needs to be assessed? // Eur. Respir. Rev. – 1997. – Vol. 7, № 50. – P. 352-355.
96. Tattersfield A. Potential problems with beta-agonists // Eur. Respir. J. – 1992. – № 5 (Suppl. 15). – P. 316.
97. Taylor D.R., Sears M.R. Regular beta-adrenergic agonists: evidence, not reassurance, is what is needed // Chest. – 1994. – № 106. – P. 552-559.
98. Taylor D.R., Sears M.R., Herbison G.P. et al. Regular inhaled β_2 -agonist in asthma: effects on exacerbation's and lung function // Thorax. – 1993. – № 48. – P. 134-138.
99. Troisi R.J., Speizer F.E., Rosner B. et al. Cigarette smoking and incidence of chronic bronchitis and asthma in women // Chest. – 1995. – № 108. – P. 1557-1561.
100. T. van der Molen. Quality of life in asthma // Eur-Respir Rev. – 1997. – V. 7, № 42. – P. 82-84.
101. Van Koppen Ch.J., Rodrigues de Miranda J.F., Beld A.J. et al. Beta-adrenoceptor binding and induced relaxation in airway smooth muscle from patients with chronic airflow obstruction // Thorax. – 1989. – № 44 (1). – P. 28-35.
102. Van Schayck C.P., Dompeling E., van Herwaarden C.L.A. et al. Bronchodilator treatment in moderate asthma or chronic bronchitis: continuous or on-demand? A randomized controlled study // Br. Med. J. – 1991. – № 303. – P. 1426-1431.
103. Vermeire P. Differential diagnosis in asthma and chronic obstructive pulmonary disease // In Anticholinergic Therapy in Obstructive Airway Disease / Edited by N.J. Gross. London, Franklin Scientific Publ., 1993. – P. 48-60.
104. Volmax Technical Monograph. Selektiveff-adrenoreceptor agonist: 6-London, 1989.
105. Vrugt B., Aalbers R. Inflammation and bronchial hyperresponsiveness in allergic asthma and chronic obstructive pulmonary disease // Respir. Medicine. – 1993. – № 87 (Suppl. B). – P. 3-7.
106. Wahedna I., Wong C.S., Tattersfield A.E. et al. Asthma control during and after cessation of regular β_2 -agonist treatment // Am Rev Respir Dis. – 1993. – № 148. – P. 707-712.
107. Wardlaw A.J. The role of air pollution in asthma // Clin. Exp. Allergy. – 1993. – № 23. – P. 81-96.
108. Weiss K.B., Gergen P.J., Wagener D.K. Breathing better or wheezing worse? The changing epidemiology of asthma morbidity and mortality // Ann. Rev. Public Health. – 1993. – № 14. – P. 491-513.
109. Wong C.S., Wahedna I., Pavord I.D. et al. Effect of regular budesonide and terbutaline on bronchial reactivity to allergen challenge // Am. J. Respir. Crit Care Med. – 1994. – № 150. – P. 1268-1273.
110. Yates D.H., Kharitonov S.A., Barnes P.J. Effect of short- and long-acting inhaled β_2 -agonists on exhaled nitric oxide in asthmatic patients // Eur. Respir. J. – 1997. – Vol. 10, № 7. – P. 1483-1488.
111. Yemault J.-C. Do asthmatics benefit from home PEF monitoring? // Eur. Respir. Topic. – 1995. – V. I, № 4. – P. 102-103.
112. Zhong N.S. et al. Is asymptomatic bronchial hyperresponsiveness an indication of potential asthma? // Chest. – 1992. – № 102. – P. 1104-1109.

УДК 616-009

**КОМПЛЕКСНАЯ ТЕРАПИЯ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ
ПОЗДНЕГО ВОЗРАСТА****Лебедева Л.А., Брунова С.Н., Казаринов А.В., Кочеров С.В.***Областная клиническая психиатрическая больница «Богородское», Иваново,
e-mail: elena37r@yandex.ru*

В статье рассматриваются вопросы комплексной терапии психических расстройств позднего возраста. Поиск и реализация адекватных мер в поддержку пожилых людей остаются смыслом деятельности социальных служб на национальном уровне. К адекватным мерам относится комплексная психиатрическая помощь, а также здоровьесберегающие технологии, включенные в образ жизни конкретного пожилого человека, определяющий реализацию генетических составляющих психического здоровья. К немедикаментозным методам профилактики когнитивных нарушений относится общая мотивация поддержания здорового образа жизни, которые способствуют соблюдению всех правил психопрофилактики. Базовые основы первичной профилактики включают в себя диету, обогащенную природными антиоксидантами, систематические тренировки по тренировке памяти и внимания и рациональные физические упражнения. В ситуациях, требующих более серьезного вмешательства, требуется психиатрическая помощь. Большая часть психических нарушений при сосудистой патологии головного мозга лечится психиатрами амбулаторно. В основном применяется патогенетическая терапия, направленная на улучшение функционирования мозговых структур, а также симптоматическая терапия при эмоциональных, поведенческих нарушениях, тревоге, нарушениях сна. Стационарному лечению подлежат больные со спутанностью, бредовыми психозами.

Ключевые слова: психические расстройства, пожилой возраст, комплексная терапия.

COMPLEX THERAPY OF MENTAL DISORDERS LATE AGE**Lebedeva L.A., Brunova S.N., Kazarinov A.V., Kocherov S.V.***Regional clinical psychiatric hospital "Bogorodskoye", Ivanovo, e-mail: elena37r@yandex.ru*

In article questions of complex therapy of mental disorders of late age are considered. Search and realization of adequate measures in support of elderly people remain sense of activity of social services at the national level. Complex mental health services, and also the health saving technologies included in the way of life of the specific elderly person defining realization of genetic components of mental health belong to adequate measures. Treat non-drug methods of prevention of cognitive violations the general motivation of maintenance of a healthy lifestyle which promote observance of all rules of psychoprevention. Basic bases of primary prevention include a diet, enriched with natural antioxidants, systematic trainings on training of memory and attention and rational physical exercises. In the situations demanding more serious intervention the mental health services are required. The most part of mental violations at vascular pathology of a brain is treated by psychiatrists on an outpatient basis. The pathogenetic therapy directed on improvement of functioning of brain structures, and also symptomatic therapy at emotional, behavioural violations, alarm, sleep disorders is generally applied. Patients with confusion, crazy psychoses are subject to hospitalization.

Keywords: Mental disorders, advanced age, complex therapy.

Когнитивный дефицит является одной из важных проблем современной медицины. С каждым годом, число пациентов пожилого и старческого возраста, нуждающихся в помощи психиатра, неуклонно растет, что подтверждает особую актуальность проблем здоровья пожилых людей в настоящее время. Среди всех нозологий, количество пациентов с когнитивным дефицитом очень велико.

Это обусловлено несколькими факторами. Во-первых, лиц пожилого и старческого возраста с легкостью можно отнести к группе риска по возникновению психических расстройств. Это связано как с физиологическими процессами, происходящими в организме с определенного возраста, так и с психологическими и социальными факторами. Во-вторых, пожилой и старческий возраст составляют практически половину

жизни современного человека. Изменения в возрастном составе населения большинства стран проявляются не только увеличением средней продолжительности жизни, но и заметным возрастанием доли пожилых и стариков в обществе. В России лица старше 60 лет составляют 25%. Между тем ранняя выявляемость оставляет желать лучшего. В проводимых исследованиях выявлено противоречие между высокой распространенностью мнестико-интеллектуальных (Сиденкова А.П., 2009, [10]) нарушений у лиц старших возрастных групп и их поздней диагностикой. Установлен неравномерный уровень распознавания психических расстройств в общей популяции и среди врачей первичной медицинской сети. Когнитивные нарушения в пожилом возрасте чаще оцениваются респондентами как вариант возрастной нормы, что определяется как одна

из предпосылок низкой выявляемости этих нарушений.

Поиск и реализация адекватных мер в поддержку пожилых людей остаются смыслом деятельности социальных служб на национальном уровне (Гаврилова С.И., 2006, [1]), Брунова С.Н., Руженская Е.В., 2007, [2], Максимова Н.Е., 2007, [6]).

К адекватным мерам относится комплексная психиатрическая помощь, а также здоровьесберегающие технологии, включенные в образ жизни конкретного пожилого человека, определяющий реализацию генетических составляющих психического здоровья.

В целом к немедикаментозным методам профилактики когнитивных нарушений относятся общая мотивация поддержания здорового образа жизни (Карасева Т.В., Руженская Е.В., 2013, [3]), которые способствуют соблюдению всех правил психопрофилактики [Психопрофилактика, современное понимание, 2010, [7]).

Базовые основы первичной профилактики включают в себя диету, обогащенную природными антиоксидантами, систематические тренинги по тренировке памяти и внимания и рациональные физические упражнения.

Природными антиоксидантами являются витамины С и Е, которые содержатся в цитрусовых, растительных маслах, морепродуктах и других продуктах питания. По некоторым ретроспективным наблюдениям, так называемая «средиземноморская диета», обогащенная натуральными антиоксидантами, способствует профилактике когнитивных нарушений и деменции. С этой целью рекомендуется использовать в рационе больше овощей, фруктов и морепродуктов. Кроме того, в период возрастных изменений берет начало нарушение пищевого поведения пожилых людей, которых усиливаются по мере развития психического расстройства (Языкова И.М., Сиденкова А.П., 2010, [13]).

Эпидемиологические исследования свидетельствуют, что лица напряженного интеллектуального труда менее подвержены когнитивным нарушениям и деменции. Пациенты высокого интеллектуального уровня обладают более развитыми навыками когнитивной деятельности, которые позволяют им успешнее преодолевать трудности, появляющиеся в начале дементирующего заболевания головного мозга. Таким образом, высокий интеллектуальный уро-

вень в преморбиде обеспечивает большую или меньшую отсрочку времени клинической манифестации заболевания.

Как здоровым пожилым, так и лицам с негрубыми нарушениями когнитивных функций показаны систематические упражнения по тренировке памяти и внимания (Руженская Е.В., 2006, [9]). Целесообразность таких упражнений базируется на представлении о когнитивных функциях как о запасе знаний и навыков, которые формируются прижизненно. Другими словами, человек в процессе жизнедеятельности обучается стратегиям и навыкам восприятия, обработки, запоминания и воспроизведения информации. Человеческая память не является простым «хранилищем», куда складывается информация, и эффективность мнестической деятельности зависит не от объема памяти, который безграничен и мало меняется даже при тяжелых поражениях мозга, а от используемых стратегий запоминания и воспроизведения.

Программы тренировки памяти включают повышение мотивации пациента к запоминанию и воспроизведению, обучение эффективным стратегиям запоминания (так называемым «мнемоническим приемам»), развитие способности длительно поддерживать надлежащий уровень внимания, активное включение эмоциональной поддержки (как известно, эмоционально окрашенная информация запоминается лучше) и воображения. Эффективность систематической тренировки памяти и внимания доказана у пациентов с легкой деменцией, а также при недементных (легких и умеренных) когнитивных нарушениях.

Эпидемиологические наблюдения свидетельствуют, что регулярная физическая активность также способствует уменьшению заболеваемости деменцией. В ряде аналитических работ было показано, что лица, регулярно выполняющие физические упражнения, имеют меньший риск развития деменции в пожилом возрасте (Лечебная физическая культура в гериатрии, 2011, [5], Физическая реабилитация, 2011, [12]). Вероятно, в основе данного феномена лежит благоприятное влияние физически активного образа жизни на сердечно-сосудистую систему, индекс массы тела, эмоциональную сферу.

В ситуациях, требующих более серьезного вмешательства, требуется психиатрическая помощь.

Большая часть психических нарушений при сосудистой патологии головного мозга лечится психиатрами амбулаторно. В основном применяется патогенетическая терапия, направленная на улучшение функционирования мозговых структур, а также симптоматическая терапия при эмоциональных, поведенческих нарушениях, тревоге, нарушениях сна (Полищук Ю.И., 2006, [8]).

Стационарному лечению подлежат больные со спутанностью, бредовыми психозами. Оптимальными вариантами являются психосоматические и геронтопсихиатрические отделения больниц. Перевод в непривычную (в том числе больничную) обстановку может вызвать своего рода декомпенсацию. Больных надлежит госпитализировать только при особых показаниях (беспомощность, отсутствие ухода, опасность для себя и окружающих, развитие психозов, расстройств сознания).

Психотические формы деменции представляют собой неоднородную группу. Принадлежность большинства наблюдений к сосудистой деменции не вызывает сомнений. Зачастую мы отмечаем, что это затягивающиеся аффективные, параноические, галлюцинаторные, конфабуляторные психозы. Психотические расстройства в позднем возрасте значимо дезадаптируют пациента, его окружение, являются частыми причинами госпитализаций (Соколова И.В., Сиденкова А.П., Кунафина Е.Р., 2012, [11]).

Состояние острой спутанности составляет частую причину возникновения трудностей при организации ухода и лечения пожилых больных, особенно страдающих деменцией. Несмотря на многолетнее изучение проблемы (Колпащиков И.Н., Гаврилова С.И., 2014, [4]), все еще недостаточно разработаны вопросы эффективной терапии подобных состояний, причем внедрение все более широко используемых в практике атипичных антипсихотиков также не стало в этой связи оптимальным решением.

Актуальность изучения данного расстройства предопределяется прежде всего возникновением в связи с ним целого ряда медико-социальных проблем: трудностей терапевтической коррекции в домашних условиях и частой необходимости институционализации, проблем с организацией надлежащего ухода вследствие психического состояния, нарушения привычного контакта с близкими, дополнительной психологической и социально-бытовой нагрузки на них.

Хотя распространенность состояний острой спутанности в целом по пожилому населению относительно невелика и составляет от 0,4 до 2%, значительно более высокие показатели выявляются при оценке частоты подобных состояний у госпитализированного в медицинские учреждения контингента лиц позднего возраста. Так, по данным некоторых авторов, в целом за время госпитализации состояние острой спутанности переносят до 56% пожилых больных.

Развитие состояний острой психической спутанности в старости включает смешанные клинические механизмы. Так, собственно старческий делирий основным источником имеет мнестико-интеллектуальные нарушения, способствующие дезориентировке по типу сдвига в прошлое и соответствующему рисунку поведения. Наряду с этим многие крупные психиатры, показали более частое возникновение экзогенных психозов в старости. При этом констатировалось, что этому вполне могут способствовать накопление и коморбидность различных соматических болезней, снижение сопротивляемости организма соматическим вредностям, а также наличие органических мозговых изменений.

В нейрохимическом патогенезе состояний острой психической спутанности, который все еще недостаточно ясен, существенное значение придается холинергической блокаде и активизации допаминовой нейромедиации. Эти патологические изменения в свою очередь могут провоцироваться широким набором метаболических или ишемических нарушений. Само по себе название «состояния острой спутанности» восходит к соответствующему термину, выдвинутому М. Bleuler и поддержанному, в частности, Э.Я. Штернбергом.

Во многом выделение этих нарушений объяснялось тем, что острые помрачения сознания в позднем возрасте отличаются рядом общих клинических особенностей с нивелированием синдромальных различий, свойственных аналогичным психозам более ранних возрастных периодов. Обычно картина психоза включает элементы различных синдромов экзогенного типа и преимущественно кратковременные, транзиторные психотические расстройства, нередко многократно повторяющиеся. Имеет место и отчетливая зависимость между возникновением эпизодов психоза и характерными для

позднего возраста нарушениями сна и ритма чередования сна и бодрствования.

Актуальным остается вопрос о разработке стратегий терапии состояний острой психической спутанности. Общепринятой в этой связи является необходимость коррекции соматических нарушений и, в целом, устранение соответствующих провоцирующих воздействий. Предметом дискуссий остается вопрос о выборе оптимальных вариантов применения психотропных средств для купирования психотических проявлений рассматриваемого состояния.

При сильной суетливости, упорной бессоннице или психотических расстройствах успешно оказывают положительный эффект психотропные средства в малых дозах. Лечение спутанности при сосудистых заболеваниях головного мозга требует прежде всего тщательного соматического обследования больных для исключения сопутствующих соматических заболеваний (пневмонии, инфаркта миокарда, декомпенсации сердечной деятельности и др.). Если спутанность не сопровождается психотическими элементами (бредом, галлюцинациями) и заметным психомоторным возбуждением, нарушениями сна, то нет необходимости использовать психотропные средства. Несмотря на это во многом патогенетическую направленность применения вазоактивных и нейрометаболических средств, при указанных состояниях этого оказывается недостаточно для воздействия на сложные механизмы их возникновения.

Клинические наблюдения свидетельствуют о возникающей, как правило, необходимости включения психофармакотерапии в комплексное лечение состояний острой психической спутанности у пожилых больных с сосудистой деменцией. Если делириозные явления присутствуют, что зачастую приходится наблюдать особенно в первые дни госпитализации дементных больных, то целесообразно использование нейролептиков мягкого действия (тиоридазин, хлорпроксен). В литературе рекомендуется применение галоперидола в небольших дозах (до 3 мг в каплях). При выраженных нарушениях сна и стабильном АД допустимо применение лепонекса в малых дозах (12,5 мг). При упорном психомоторном возбуждении показано применение финлепсина (до 200-400 мг). Следует избегать назначения транквилизаторов. Показано их однократное введение при состояниях выраженного страха.

Последние годы успешно применение внедряемых атипичных антипсихотиков. На практике в условиях женского общего отделения мы в большинстве случаев прибегаем к коррекции психотических симптомов в структуре острой сосудистой спутанности назначая малые дозы рисперидона (до 2-х мг вечером), трифлуоперазина (до 2,5 мг). Зачастую лекарства без оболочки целесообразно растолочь, с учетом возрастных особенностей пациентов. Улучшение было постепенным и характеризовалось главным образом урежением эпизодов острой спутанности, прекращением явлений ажитации. При интенсивном страхе, психомоторном возбуждении – небольшие дозы хлорпромазина (до 50 мг n/n) с более предпочтительным внутримышечным введением, хлорпроксена внутрь до 50 мг n/n .

При достаточно хорошей переносимости больным назначенного лечения, терапию продолжаем до полного купирования эпизодов спутанности, и в дальнейшем постепенно снижаем и отменяем мягкие нейролептики, приступая к следующему этапу комплексного лечения деменции, используя ноотропы, нейропротекторы, нейрососудистые препараты.

Проведение психофармакотерапии пожилых больных с церебральноорганическими изменениями сосудистого генеза, лечение типичным эталонным нейролептиком галоперидолом может сопровождаться риском увеличения частоты побочных эффектов, необходимостью использования антипаркинсонических корректоров холинолитического действия, например тригексифенидила (циклодола), и поэтому быть нецелесообразным. Анализ побочных эффектов проведенного лечения показал, что в применение галоперидола в 19% сопровождалось развитием симптомокомплекса, включавшего элементы паркинсоноподобной симптоматики в виде гипокинезии с тремором, а также явления миорелаксации.

Лечение атрофического процесса отсутствует, однако правильный уход и симптоматическая (заместительная ингибиторами ацетилхолинэстеразы) терапия имеют значение для судьбы больных. Рекомендуется оставлять больных с начальной стадией заболевания в привычной домашней обстановке, если позволяет их состояние. С учетом изложенного сохраняет первостепенное значение анализ ближайших результатов применения разных подходов

к лечению состояния острой психической спутанности.

Таким образом, комплексная терапия психических расстройств позднего возраста может обеспечить её достаточную эффективность на ранних этапах развития психических расстройств. На поздних этапах использование всех возможностей позволяет обеспечить максимальный эффект от медикаментозного и немедикаментозного воздействия для сохранения психического здоровья.

Список литературы

1. Брунова С.Н., Руженская Е.В. Стационарзамещающие технологии при оказании психиатрической помощи пожилым пациентам // Клиническая геронтология. – 2007. – Т. 13, № 11. – С. 47-50.
2. Гаврилова С.И. Современное состояние и перспективы развития отечественной геронтопсихиатрии // Социальная и клиническая психиатрия. – 2006. – Т. 16, № 3. – С. 5-11.
3. Карасева Т.В., Руженская Е.В. Особенности мотивации ведения здорового образа жизни // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2013. – № 5. – С. 23-24.
4. Колпашиков И.Н., Гаврилова С.И. Состояние спутанности сознания у пожилых больных многопрофильного стационара // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2014. – Т. 114, № 6-2. – С. 13-19.
5. Лечебная физическая культура в гериатрии: учебное пособие для студентов высших учебных заведений, обучающихся по специальности 032102.65 Физическая культура для лиц с отклонениями в состоянии здоровья (адаптивная физическая культура) / Карасева Т.В., Толстов С.Н., Махов А.С., Нежкина Н.Н., Замогильнов А.И., Толстова С.Ю., Перевозчикова Е.В., Нестеров А.Н., Лошцаков А.М., Руженская Е.В. – Шуя, 2011.
6. Максимова Н.Е. Психические расстройства у лиц пожилого возраста (клинико-эпидемиологический, социометрический и организационный аспекты): дис. ... д-ра мед. наук / ФГУ «Федеральное бюро медико-социальной экспертизы». – М., 2007.
7. Психопрофилактика, современное понимание: сборник научных трудов / Федеральное агентство по здравоохранению и социальному развитию, Департамент здравоохранения Ивановской обл., ГУЗ Обл. клиническая психиатрическая больница «Богородское», Ивановская обл. общественная орг. «Общество психиатров, психотерапевтов и наркологов»; [редкол.: А.М. Футерман (гл. ред.), Е.В. Руженская (отв. ред.)]. – Иваново, 2010.
8. Полищук Ю.И. Актуальные вопросы пограничной геронтопсихиатрии // Социальная и клиническая психиатрия. – 2006. – Т. 16, № 3. – С. 12-16.
9. Руженская Е.В. Организация тренинга по поддержанию и восстановлению когнитивных функций пожилых пациентов // Клиническая геронтология. – 2006. – Т. 12, № 11. – С. 81-86.
10. Сиденкова А.П. Особенности идентификации психических расстройств позднего возраста // Российский психиатрический журнал. – 2009. – № 1. – С. 44-48.
11. Соколова И.В., Сиденкова А.П., Кунафина Е.Р. Клинические формы психозов в позднем возрасте // Уральский медицинский журнал. – 2012. – № 9 (101). – С. 57-62.
12. Физическая реабилитация: учебное пособие. Т. 2 / Гиголаева Т.В., Нестеров А.Н., Перевозчикова Е.В., Руженская Е.В., Толстова С.Ю., Махов А.С. – Шуя, 2011.
13. Языкова И.М., Сиденкова А.П. Нарушения аппетита и пищевого поведения у пациентов с поздними деменциями // Уральский медицинский журнал. – 2010. – № 9. – С. 69-71.

УДК 616-073.756.8

ИСТОРИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ В РОССИИ

Лукьянёнок П.И.

*ФГБУ «НИИ кардиологии СО РАМН», Лаборатория магнитно-резонансной томографии,
Томск, Lukans@yandex.ru*

В статье обсуждаются исторические аспекты магнитно-резонансной томографии, преимущественно начального этапа её развития в России. Описан вклад отечественных ученых в дело развития МРТ в целом, последовательность становления специалистов этого профиля, с момента создания первой лаборатории во Всесоюзном кардиологическом центре РАМН СССР, а затем в Сибири (1984-2012 гг.). Подчеркивается роль, незаслуженно забытых, с точки зрения автора отечественных ученых в этой области, а также производителей низкопольных систем МРТ.

Ключевые слова: история МРТ, низкопольные магнитно-резонансные МРТ, вклад отечественных ученых, развитие в России.

HISTORICAL ASPECTS MAGNETIC RESONANCE IMAGING IN RUSSIA

Lukyanenok P.I.

*Research Institute of Cardiology, Laboratory of Magnetic Resonance Imaging,
Tomsk, Lukans@yandex.ru*

This article discusses historical aspects of magnetic resonance imaging, mainly the initial phase of its development in Russia. Describe the contribution made by domestic scholars in the development of MRI in General, the sequence of formation of specialists in this area, since the creation of the first laboratory at the All-Union Center of Cardiology ACADEMY of MEDICAL SCIENCES of the USSR, and then in Siberia (1984-2012). Stresses the role of unjustly forgotten, from the point of view of the author of the domestic scientists in this field, as well as producers of low-floor MRI systems.

Keywords: The history of MRI uses magnetic resonance MRI, the contribution of the domestic scientists, development in Russia

Магнитно-резонансная томография (МРТ), прочно вошедшая в клиническую практику с конца прошлого века, продолжает развиваться и активно использоваться в медицине и смежных областях, а по прогнозам специалистов на рубеже текущего столетия будет одним из самых перспективных, быстроразвивающихся и самое главное – востребованных клиницистами исследований. Именно поэтому появление данного метода томографии мы ставим сегодня в один ряд с открытием лучей рентгена [14, 20, 23, 24].

Новизна и диагностическая значимость данного направления в медицине подчеркиваются в обзорах посвященных этому вопросу, при этом приводятся в основном работы зарубежных авторов; вклад же отечественных ученых, который был сделан ими на этапах становления и развития магнитно-резонансной томографии игнорируется вообще. Хочется надеется, что данная работа сможет восполнить существующий в этом пробел и, хотя бы частично, отразить важный период становления МР-томографии в России в целом.

Такому положению способствовало быстрое заполнение рынка аппаратами зару-

бежных фирм, в производстве которых отечественная промышленность явно отставала. Именно это привело к замалчиваемой картине вклада отечественных ученых в проблему МРТ, забвению, а теперь уже, видимо, и отрицанию важности нашей науки этого направления во время существования бывшего СССР. Этот тезис большей частью касается исторических аспектов МРТ, истоков её развития и требует некоторых пояснений.

В 1945 году две группы физиков, работающих независимо друг от друга – Ричард Пурселл, Тори и Паунд в Гарвардском университете, а Феликс Блох, Хансен и Паккард – в Станфордском, впервые успешно наблюдали явление ядерно-магнитного резонанса в твердых телах и жидкостях. В своих классических экспериментах они использовали парафин и воду как целевые объекты для наблюдения явления ядерного магнитного резонанса. Мир по заслугам оценил их вклад в этой области – за свои работы они были удостоены Нобелевской премии в 1952г. [33].

За открытием феномена ядерно-магнитного резонанса быстро последовали исследования в области химического сдвига, что

послужило толчком для развития аналитического метода, с успехом используемого сейчас во всех областях химии – спектроскопии высокого разрешения, вот уже более 60 лет применяемой для структурного анализа химических соединений и исследования механизмов реакций. Метод дает детальную информацию о строении макромолекул в растворе, динамических свойствах пептидов, белков, нуклеиновых кислот, мембран и других важнейших структур организма [11]. За исследования в области спектроскопии высокого разрешения мир отметил Эрнста Ричарда также Нобелевской премией [17].

За рубежом принято считать, что потенциальное использование явления ядерно-магнитного резонанса на живых биологических тканях было впервые предложено Дамадианом в 1971 г., когда оказалось, что неопластические ткани имеют времена релаксации больше, чем нормальная ткань. Дамадиан полагал, что удлинение времени релаксации T-1 происходит за счет дезорганизации внутрисклеточной структуры воды [26, 27]. Однако аналогичные работы были проведены в бывшем Союзе ещё задолго до исследования Дамадиана. Так, в 1968 г. различия в состояниях воды между опухолевой и здоровой тканью по временам релаксации было обнаружено Э.Л. Андроникошвили и Г.М. Мревлишвили [1]. Лишь три года спустя в работах американского исследователя появились описания – зойматограммы – фиксирующие положение опухолей в органах подопытных мышей.

Пионером в получении магнитно-резонансных изображений принято считать Лаутербурга [8,9]. До него Габиллярд [28] предложил метод измерения градиентов неоднородностей магнитного поля в двух ампулах наполненных водой и помещенных в магнитное поле. Если поле однородно, то резонансная частота естественно должна быть одной и той же для обеих ампул. А вот при наличии небольшого градиента поля – дополнительного магнитного поля приложенного к основному – резонансная частота, которая пропорциональна напряженности поля будет для каждой ампулы своей. Метод измерения градиентов в том и состоял, что зная расстояние между ампулами и измеряя соответствующие им резонансные частоты, исследователь легко получал значения напряженности в различных точках пространства.

Отсюда оставался один шаг до того, чтобы зная напряженность поля в разных точках, измерить расстояние между ампулами, помещенными в произвольные места полости магнита. Исходя из этого, Лаутербургу удалось получить первые изображения с использованием метода реконструкции по проекциям, за что в последствии, в 2003 г. он также был удостоен Нобелевской премии [26]. Разработанный им метод получения изображения по проекциям он назвал зойматографией (от греческого, зойматография – то, что связывает, упряжка). Этот термин отражает идею получения изображения внутренних частей объекта с помощью линейных градиентов магнитного поля.

В 1974 г. Гарровой [29], используя линейно меняющиеся в пространстве градиенты магнитного поля, получил картину распределения плотности протонов на поперечном срезе исследуемого участка. Первоначально размеры магнита позволяли исследовать лишь фаланги пальцев. Само же исследование основывалось на медленном и недостаточно точном построении изображения при большой толщине среза. С разработкой методик быстрого сканирования, было получено изображение срезов органов брюшной полости, для построения изображения которых требовалось уже вместо 4-8 часов – 40-50 мин. [28].

В 1977 г. были опубликованы трансформационные магнитно-резонансные изображения с использованием метода планарных точек. Время получения изображения составило 4-4,5 часа. Быстрое развитие теории МРТ привело к созданию новых подходов в реконструкции и способов получения изображения, чему предшествовало огромное количество работ Hinshaw W.S [30]. Это позволило магнитному резонансу за короткий период своего существования пройти путь от несовершенных систем, используемых в опытах Лаутербургом, до эхо-планарных методов и объемной реконструкции со сверхпроводящими магнитами [32].

Основным достоинством быстрого сканирования явилось улучшение контрастности изображения в случаях, когда объект был в движении. В дальнейших работах получили срезы толщиной до 9 мм, а разрешающая способность достигла 2,5 мм, при этом для построения изображения стало требоваться менее минуты.

Особенно хочется отметить тот факт, что хотя первые томографы, основанные на

явлении ядерно-магнитного резонанса, были созданы за рубежом, идея получения такого изображения принадлежит нашему соотечественнику, выпускнику военной инженерной академии им. А.Ф. Можайского – В.А. Иванову. Изобретение, предложенное им в 1960 г. было основано именно на явлении магнитного резонанса и, по мнению автора, должно было использоваться в медицине. Оно обозначалось как «Способ определения внутреннего строения материальных объектов», причем преимущественно биологических, и соотносилось с интроскопией – т.е. наблюдением внутреннего строения материальных объектов без нарушения их целостности. При этом в цели изобретения заявлялось получение объемной картины внутреннего строения материальных объектов при исключении радиации, а также выявление распределения по объему различных видов атомов. В заявке отмечалось, что предлагаемый способ вращения тела в неоднородном магнитном поле позволяет получить распределение ядер в любых плоскостях большинства из химических элементов. Причем, это распределение может быть в различных участках исследуемых биологических объектов, а сам метод является безвредным в биологическом отношении для живых организмов. Было даже получено авторское свидетельство (рис. 1).



Рис. 1. Авторское свидетельство, «Способ определения внутреннего строения материальных объектов» выданное Иванову В.А. Государственным комитетом СССР по делам изобретений и открытий в марте 1960 г.

Однако из-за своей новизны и отсутствия прототипов в отечественной практи-

ке, метод не нашел своевременной поддержки в научной среде, и лишь спустя двадцать лет стало ясно, что Изобретение, на которое В.А. Иванов подал заявку в 1960 г., могло стать первым шагом в создании МР-томографа в России [7, 9].

Только через 13 лет идея внутривидения была подхвачена американскими учеными Лаутербуром и Дамадианом, назвавшими её «новой эрой в медицине» и появился журнал с изображением на обложке среза мыши [31, 32].

Новый метод открывал перед клиницистами великолепные перспективы и, как предполагалось, внесет существенную лепту в диагностику таких заболеваний как инфаркт миокарда, объёмные поражения практически всех внутренних органов, включая опухоли спинного и головного мозга. По этой причине, несмотря на высокую стоимость оборудования, используемого в магнитно-резонансной томографии, уже в 1980 г. одна из английских фирм звукозаписи приняла решение о финансировании выпуска первых ЯМР-томографов [9]. В 1982 г. над этой идеей по созданию работало уже десяток научных групп, к концу 1992 г. в мире насчитывалось 6000 ЯМР-томографов (большинство в США и Японии), а к началу 1996 г. в мире работало примерно 10 000 томографов [8, 14].

В нашей же стране практические результаты по МР-томографии были получены в 1982 г., в 1983 г. – на базе НИИ кабельной промышленности, где работала группа инженеров (проф. Рубашов И.Б., Крутских В.И., Кнорин Э.Н.) создавалась первая отечественная установка и была сделана первая ЯМР-томограмма вначале маслины, а затем и головного мозга человека [5, 6, 18].

Примерно в этот же период времени ведутся активные переговоры с представителями Западно – германской фирмой “Bruker”, выступающими тогда лидерами в производстве томографов для спектроскопии высокого разрешения, по приобретению низкопольного томографа. Представителями фирмы выступали господин Уве Айххоф и госпожа Барбара Айххоф, отлично владеющими русским языком и лично способствующими скорейшему внедрению метода. Следует признать вклад этих людей в развитие не только спектроскопии высокого разрешения, но и в продвижении магнитно-резонансной томографии в России [15]. Деловое сотрудничество привело к тому, что

уже в 1984 г. первый магнитно-резонансный томограф серийного образца для исследования всего тела человека был установлен во Всесоюзном кардиологическом научном центре в Москве. Это был резистивный томограф Tomikon BMT-1100 закрытого типа, с возбуждающей катушкой до 60 см и напряженностью магнитного поля 0,235 тесла, водяным охлаждением и неплохим набором программного обеспечения, позволяющим получать изображения по основным последовательностям, включая эхопланарный метод, метод спин-эхо и инверсию – восстановления. На представленных ниже снимках, зафиксирован момент монтажа первого томографа в кардиоцентре в Мо-

ске (рис. 2) и его внешний вид (рис. 3), а также одно из первых изображений почек у больного с гипернефромой, полученном на данном томографе, (рис. 4). В тот период времени были определенные сложности с оцифровкой изображения и фактически единственным путем регистрации изображений был перенос их на рентгеновскую пленку. Поначалу использовали прямое фотографирование с экрана дисплея с использованием фотоаппаратуры, либо регистрацию с помощью поляроидной камеры, что приводило к значимой потере качества снимка. Так на рис. 4 показано изображение, полученное путем фотографирования с экрана дисплея поляроидной камерой.



Рис. 2. Монтаж первого магнитно-резонансного томографа фирмы "Brucker" во Всесоюзном кардиологическом центре, г. Москвы. На снимке (слева направо) инженер фирмы Thomas Rosswag, аспирант Лукьянёнков П.И. и инженер Акимов А.Н. во время сборки первого томографа (за стеклянной дверью)



Рис. 3. Внешний вид первого магнитно-резонансного томографа Tomikon BMT 1100 для всего тела

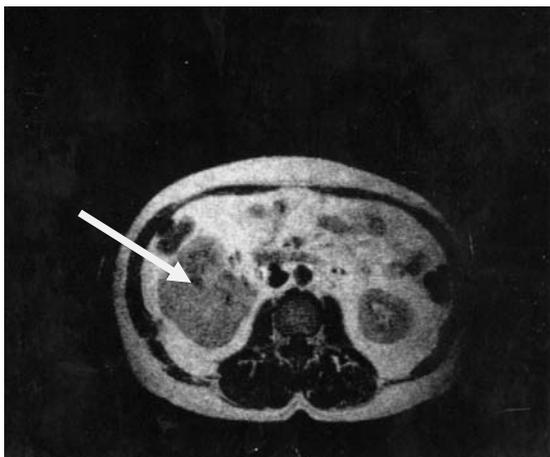


Рис. 4. Одно из первых изображений с гипернефромой правой почки, полученным на данном томографе (опухоль отмечена стрелкой) и первые сотрудники сформированной в ВКНЦ АМН СССР лаборатории ЯМР-томографии (слева направо: Дёмин Н.В., Лукьянёнок П.И., Федина И.Д., Беличенко О.И., Пустовитова Т.С. за обсуждением одной из первых томограмм головного мозга)

Быстрому внедрению метода томографии на базе кардиологического центра способствовала удачная расстановка кадров, внимание администрации к этому вопросу со стороны директора ВКНЦ АМН СССР – Академика Чазова Е.И., хорошо подобранный руководством весь коллектив лаборатории ЯМР-томографии, руководимый тогда проф. Ю.Н. Беленковым. Проявленный интерес к новому методу исследования со стороны профессоров, руководителей отделения артериальных гипертензий Арабидзе Г.Г., директора НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова – Академика Шхвацабая И.К. способствовали появлению первых клинических работ, посвященных МРТ именно при гипертензии, в связи с чем, здесь были успешно выполнены и защищены первые в СССР и в странах Восточной Европы кандидатская (П.И. Лукьянёнок – «Магнитно-резонансная томография в диагностике почечных артериальных гипертензий». М., 1986) и докторская (О.И. Беличенко – «Клиническое применение магнитно-резонансной томографии в диагностике и оценке эффективности лечения у больных артериальной гипертензией», М. 1990) диссертации. Консультантами и руководителями в обоих случаях были проф. Г.Г. Арабидзе и Ю.Н. Беленков [12].

Первый серийный образец, успешно используемый в течение ряда лет, был в последующем заменен более совершенной моделью, но именно он сыграл ведущую роль в становлении магнитно-резонансной

томографии, как метода исследования в России. Более того, Всесоюзный кардиологический центр, на базе которого проходило совершенствование и внедрение метода в практическое здравоохранение, стал “кузницей” кадров по МР-томографии. Здесь проходила аспирантура и выделялись рабочие места по подготовке специалистов в области МРТ для других лечебных учреждений, существующих в то время союзных республик, издавались первые статьи, монографии по МРТ и методические рекомендации [4, 22]. По данным сайта томографии РКНПК МЗСР РФ всего в отделе уже защищено 9 докторских и более 60 кандидатских диссертаций, звание профессоров получили Ю.Н. Беленков, С.К. Терновой, О.И. Беличенко, В.Е. Сеницын, ставшие в последующем член. корреспондентами РАМН, а потом Академиками РАМН и РАЕН. Необходимо отметить, что появлению МР-томографии в нашей стране предшествовала большая организационная работа и целый ряд инициатив исходящих от Академика Чазова Е.И. по созданию диагностических центров, профессоров Беленкова Ю.Н., Тернового С.К., Арабидзе Г.Г., возглавлявших тогда данное направление в полном объеме.

Два года спустя аналогичный томограф, но с несколько меньшей разрешающей способностью устанавливается в онкологическом центре г. Москвы, затем в НИИ неврологии. Далее идет настоящая экспансия зарубежных фирм производителей томогра-

фов на российский рынок с демонстрацией своей продукции. К несомненному лидеру того времени, фирме Bruker, чей первый магнитно-резонансный томограф был установлен в Германии в 1983 г. [15], присоединяется General Electric, Siemens, Philips, Picker, Toshiba, Fonar и др. В 1988 г. в Новосибирске, в Институте химии и кинетики горения, профессором Р.З. Сагдеевым, была выдвинута идея по организации первого в Академии наук СССР Томографического центра. Безусловно, данная идея зарождалась не на пустом месте – ей предшествовали определенные успехи ученого в области проблем химической физики, молекулярного магнетизма и магнитно-резонансной спектроскопии; за цикл работ «Магнитно-спиновые эффекты в химических реакциях» Р.З. Сагдееву с коллегами была присуждена Ленинская премия (1986 г.). Созданный под эгидой института Томографический центр впоследствии был преобразован в Международный Томографический Центр, учредителями которого выступили Президиум СО РАН, Институт химии и кинетики горения, руководители АО «Дирекция строительства Международного томографического центра». Тесные контакты с фирмой «Брукер-спектроскопин» способствовали введению данной фирмы в состав учредителей. В 1996 г. Международный томографический центр был зарегистрирован как некоммерческая организация в формате партнёрства (МТЦ – СО РАН – фирма «Брукер-Спектроскопин») и уже с таким названием внесена в Единый регистр предприятий всех форм собственности [10].

Созданный по инициативе Академика РАН Р.З. Сагдеева Международный Томографический Центр в Новосибирске, имеющий в своем составе не только медицинский отдел с томографией, возглавляемый проф. Летягиным А.Ю., но и большую сервисную инженерную группу и ряд структурных лабораторий, способствовал расширению продаваемых образцов и появлению новых центров фирмы Bruker в Казанском Республиканском медицинском диагностическом центре, Центральной клинической больнице Медицинского отдела РАН, Ростове-на-Дону. Определенные успехи в работе медицинского отдела томографии, возглавляемым проф. А.Ю. Летягиным с 1995 по 2011 гг., уже были достигнуты в первые годы. Из этого отдела выходят также первые подготовленные кадры в области луче-

вой диагностики, способствующие развитию МРТ в Новосибирске, защищаются по лучевой диагностике кандидатские, (Дизендорф Е.В., Коростышевская А.М., (1999), Курбатов В.П. (2000), Зудин В.В. (2005), Автаева М.В., Тулупов А.А. (2006), Берген Т.А. (2009) и др.), а потом и докторские диссертации (Коростышевская А.М., 2010; Тулупов А.А., 2011).

К 1995 г. отечественная промышленность уже выпускала «Образ» – магнитно-резонансный томограф, использующий низкие магнитные поля. Последний послужил прототипом для появления в последующем более качественного, также низкочастотного магнита – «Элипса» и «Диамат», созданного на НПФ «Аз» и отвечающего на тот момент высоким современным требованиям. Именно этой, отечественной фирме, сконцентрировавшей свои усилия на создании низкочастотных образцов техники, принадлежало почти 2/3 отечественного парка аппаратуры этого класса [2, 3, 25]. Особенно заметным интерес специалистов в области МРТ проявлялся к низкочастотным магнитно-резонансным системам с момента создания открытых систем конфигурации – целой серии приборов типа «Magnetom Open» фирмы Siemens, позволяющим решать на низкочастотных аппаратах большинство клинических задач и заметно потеснившим в тот момент из-за ценовой политики сверхпроводящие системы. В 1994-1995 гг. Минздравом РФ централизованно была проведена закупка нескольких приборов этой серии, быстро запущенных в Старом Осколе, Уфе, Кемерово, Томске, Иркутске, Якутске, Омске, Санкт-Петербурге. По оценкам специалистов на период 2000 г. в российских клиниках функционировало уже более 150 МРТ-томографов различных фирм и число их неуклонно возрастало [2, 17, 25]. С 2000 г. ежегодно в странах ближнего зарубежья и России закупается порядка 130-150 томографов в год и уже на сегодняшний день их общее число, включающее рентгеновские, день приближается к 1500, а по некоторым данным к 2000 аппаратам, причем значимо пока преобладают рентгеновские изделия. Среди российских городов лидером в этом отношении можно назвать Томск, где концентрация магнитно-резонансных томографов достигла предполагаемого международного стандарта (один МРТ – на 100000 населения и даже превзошла его в два раза, если соотносить только с населением г. Том-

ска (560 тыс.). Количественное соотношение установленных МРТ систем на плотность населения в мире, из расчёта на 1 млн жителей в США составляет – 35; Японии – 46; Германии – 27; России – по Москве – 3,2; Центральному федеральному округу – 3,2; Южному ФО – 1,4 [19]. Город Томск в этом отношении занимает одно из лидирующих мест в России, чему способствовало наличие в Томске заранее подготовленных кадров по МР-томографии, давно функционирующей КТ-томографии, а также лаборатории радионуклидных методов диагностики. Сыграло и определенную роль наличие диссертационного совета по специальности «Лучевая диагностика, Лучевая терапия», существующая возможность подготовки кадров и защиты диссертаций. В Томске, на сегодняшний день функционирует 10 магнитно-резонансных томографов, причем большинство из них – сверхпроводящие системы, т.е., один магнитно-резонансный томограф на 56 тыс. населения. Эти данные приближаются к международному стандарту, если их соотнести с населением области – (в Томской области – 1,07 млн. жителей, по данным Госстата – 2015 г.). Однако, это не говорит о доступности данного вида помощи. Если в самом городе эту проблему можно считать решенной, то с учетом рассредоточенного проживания населения и отдаленности районов – она требует внимания и приближения услуги к пациенту. Выход из этой ситуации некоторые специалисты видят в приобретении низкопольных систем для районных больниц, причем отечественных производителей. Совершенно очевидно, что модернизация низкопольных систем посредством совершенствования программного обеспечения, технических характеристик и, особенно экономические соображения, могут определять перспективность их развития на ближайшие годы в России. Не подлежит сомнению, что такие преимущества МР-томографии, как высокая диагностическая эффективность и предоставление информации, которую не могут дать другие методы исследования, а также отсутствие вредности обеспечивают методу все более широкое распространение. Максимальный прирост в аппаратах ЯМР-томографии в 21 веке стало одной из характерных черт цивилизации, что мы и наблюдаем в настоящий момент. Исходя из этих соображений, ставится вопрос о наиболее рациональном оснащении именно низко-

польной аппаратурой лечебных учреждений отдаленных районов [3, 13].

В мировой практике вначале был взят акцент на пропаганду и производство томографов с высокой и средней интенсивностью магнитного поля. Между тем 90% задач, которые ставятся клиницистами, могут быть решены с помощью гораздо более дешевых как по закупочной стоимости, так и по эксплуатации, низкопольных МР-томографов. Фирма АЗ также видит перспективу в оснащении ими районных больниц [2,3,18]. В 1997-2000 гг. после испытания в военно-медицинских учреждениях Главного военно-медицинского управления Министерства обороны РФ томографов «Элипс» и «Диамат», было принято решение о комплектации ими военных окружных госпиталей и поликлиник Центрального подчинения. В 2007-2009 гг. в ряд госпиталей были поставлены томографы «Элипс» и «Аз -300» уже с напряженностью поля 0,31 Тл. В 2010 г. фирма «Аз» зарегистрировала новый аппарат «Аз-360» на постоянном магните -0,38 и 0,4 Тл, способный решать большинство клинических задач. Это позволило отнести данную организацию к уполномоченным Министерством здравоохранения РФ на проведение приемочных технических испытаний МР-томографов на территории России [2].

Безусловно, заслуживают внимания и другие отечественные разработки в этом направлении. Уже упомянутый выше проф. Крутских В.И., активно начинавший в НИИ кабельной промышленности в Москве первые разработки по созданию МРТ, на протяжении ряда лет выдвигает идею выпуска магнитно-резонансных томографов с низкими магнитными полями. Со слов разработчика, приводимые им томограммы, т.е., изображения, полученные на сверхпроводящих и низкопольных сканерах, анатомически малоразличимы даже для специалистов в плане оценки анатомии. Созданный на их базе томограф «Юнитом», явился результатом практически 30-летних исследований в этой области, причем имеющим ряд оригинальных решений защищенных патентами. Практически, со слов автора – это первый в мире полностью цифровой томограф, позволяющий регистрировать и обрабатывать информацию около 1 млрд бит в секунду в реальном масштабе времени. Выдвигаемая автором и другими исследователями идея «Народного томографа» может послужить

реальной вехой в организации обеспечения отечественной аппаратурой высокого класса [18,19]. Нужно отметить, что данная идея уже нашла свое отражение в научных кругах поддержана целым рядом ведущих ученых и в качестве проекта Академии наук России выдвинута для формируемой федеральной целевой программы Минпромторга РФ «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу».

В истории развития отечественной магнитно-резонансной томографии были и, вероятно, еще остаются нюансы, связанные с закупочными компаниями в отношении зарубежных томографов. По материалам средств массовой печати, производители низкочастотных томографов считают, что система закупок томографов в 2007-2010 гг. с наличием «откатов» при поставке оборудования, нанесла определенный вред делу развития низкочастотной томографии в России. В октябре 2010 г. генеральный прокурор РФ Юрий Чайка озвучивал статистику по проверке закупок томографов в России. В результате на тот период было возбуждено 33 уголовных дела, а 41 материал был направлен на доследственные мероприятия с высокой перспективой возбуждения уголовных дел, а ущерб причиненный федеральному бюджету в ходе закупочной компании составил более 3 млрд. рублей [16]. В этой связи был введен определенный учет и анализ госзакупок, и уже по сообщению управления экономической безопасностью МВД на май 2012 года было возбуждено 136 уголовных дел, [<http://pasm.ru/archive/23192>].

В этой связи заслуживает внимание анализ нынешней ситуации с закупками высокотехнологичного медицинского оборудования, сделанный за 2012 год [21]. В работе отмечается, что данные закупки осуществлялись уже после ряда скандалов и соответственно принятия дополнительных мер. Намечилась тенденция к улучшению ситуации с закупками относительно 2010 года, т.е. до преобразования. Удалось значительно снизить цены контрактов относительно их уровня в 2008-2010 годах. Заказчики стали устанавливать дополнительные требования на монтаж, наладку, пуск оборудования, гарантию, гарантийное обслуживание оборудования, обучение персонала даже в тех случаях, когда начальная (максимальная) цена контракта не превышает 50 миллионов

рублей. Данные требования включаются не в обязательном порядке, а при расчете начальной (максимальной) цены контракта ещё допускаются нарушения порядка, установленного Постановлением о госзакупках [21]. Остается надеется, что меры, принятые по совершенствованию закупочной компании, поспособствуют импортозамещению и помогут выходу на рынок продукции отечественных производителей.

Подводя итог выше изложенному, мы вынуждены сегодня констатировать, что как всегда отстали в реализации своей же идеи, поскольку у истоков томографии и внутривидения стояли сами. Совершенно очевидно, что в то время, как явление магнитного резонанса более фундаментально излагалась в работах зарубежных авторов, а отечественные работы были более редки, практическое преломление к медицине предлагалось нами. Факт, на наш взгляд, практически не отраженный зарубежной печати не должен забываться сегодня, или тем более, специально умалчиваться. Сложившаяся экономическая ситуация вполне может дать толчок к внедрению низкочастотной томографии, хотя полностью заместить данный рынок из-за отсутствия сверхпроводящих аналогов вряд ли возможно в ближайшей перспективе.

Список литературы

1. Андроникозвили Э.А., Мревлишвили Г.М. Доклады АН СССР. – 1968. – Т. 183. – Вып. 2. – С. 463.
2. Архангельский В.А., Спорыш В.И., Кнорин Э.А., Фоментков С.А., Божко О.В., Чурояев В.В., Шотемор Ш.Ш. «Диамэг» – новый магнитно-резонансный томограф фирмы «Аз» // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2000. – № 3. – С. 57-59.
3. Архангельский В.А., Шотемор Ш.Ш. О развитии низкочастотной МР-томографии в Российской Федерации: материалы VI научно-практической конференции «Магнитно-резонансная томография в медицинской практике» (Москва, 12 апреля 2000 г.). – М., 2000. – С. 6-7.
4. Беленков Ю.Н., Беличенко О.И., Пустовитова Т.С., Федина И.Д., Лукьяненко П.И., Кнорин Э.А., Демин Н.В. Исследование методом ЯМР-томографии состояния центральной нервной системы у больных артериальной гипертонией // Бюлл. ВКНЦ АМН СССР. – 1984. – № 2. – С. 6-9.
5. Беленков Ю.Н., Рубашов И.Б., Крутских В.И., Кнорин Э.А. Опыт применения ЯМР-томографии // Тер. Архив. – 1984. – № 2. – С. 108-110.
6. Беличенко О.И. Клиническое применение магнитно-резонансной томографии в диагностике и оценке эффективности лечения у больных артериальной гипертонией: дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1990. – 453 с.
7. Иванов В.А. Авторское свидетельство №112266 от 21.03.1960 г. «Способ определения внутреннего строения материальных объектов».
8. Клиническое применение магнитно-резонансной томографии. – URL: http://medicinakieva.at.ua/publ/magnitno_rezonansnaja_tomografija/1-1-0-13
9. Константинова С. // Изобретатель и рационализатор. – 1985. – № 6. – С. 28-29.

10. Куперштох Н.А. История международного томографического центра СО РАМН // *Философия науки*. – 2008. – №1(36). – С. 169-178.
11. Лебедев Я.С. Спектроскопия ЭПР высокого разрешения и возможность её применения в биологии: в кн. *Магнитный резонанс в биологии и медицине*. – М.: Медицина, 1977. – 330 с.
12. Люди нашего тысячелетия. Медицина. – М.: Новая линия, 2008. – С. 16-17; 24-25.
13. Магнитно-резонансная томография. – URL: <http://vademec.ru/magazines/article1380.html>
14. Магнитный резонанс в медицине: основной учебник Европейского Форума по магнитному резонансу / под редакцией проф. Ринка П.А., изд. 3-е. – 1995. – С. 2.
15. От редакции. Интервью с главой представительства Bruker в странах СНГ доктором Уве Айххоффом // *Компьютерные технологии в медицине*. – 1998. – № 1. – С. 50-51.
16. Полина Удовиченко. Томографы подорожали преступно? // *Газета «Речь»*, 19.10.2010. – URL: <http://www.35media.ru/articles/2010/10/19/tomografy-podorozhali-prestupno>
17. Ринк П.А. Магнитный резонанс в медицине. – М.: Гео-тар-Мед, 2003.
18. Российские магнитно-резонансные томографы. История компании научно-производственная фирма «Аз». – URL: <http://www.sdelanounas.ru/blogs/4290>
19. Рынок услуг МРТ. – URL: <http://mrtprofi.ru/otkrytie-centra-mrt/>
20. Синицын В.Е., Терновой С.К. Магнитно-резонансная томография в новом столетии. // *Радиология – практика*. – 2005. – №4. – С. 23-29.
21. Система госзакупок высокотехнологического медицинского оборудования / Астахова М. – М., 2013. – С. 30-45.
22. Терновой С.К., Арабидзе Г.Г., Беличенко О.И., Абрамова Н.Н., Шария М.А., Шапкина Л.С., Арабидзе Гр.Г. Магнитно-резонансная томография и её новые методики в диагностике различных форм артериальной гипертензии: учебное пособие. – М.: РКНПК МЗ РФ, МГСМУ, 2001. – 55 с.
23. Терновой С.К., Синицын В.Е. Развитие магнитно-резонансной томографии на рубеже 20 века // *Компьютерные технологии в медицине*. – 1998. – № 1. – С. 21-25.
24. Терновой С.К., Синицын С.Е. Развитие компьютерной и магнитно-резонансной томографии в России // *Комп. технологии в медицине*. – 1997. – №.3. – С. 16-18.
25. Ясинская Д.В. Рынок магнитно-резонансных томографов в России // *Компьютерные технологии в медицине*. – 1998. – №.1. – С. 32-34.
26. Damadian R. Tumor detection by nuclear magnetic resonance // *Science*. – 1971. – V. 171. – P. 1153-1161.
27. Damadian R., Goldsmith M., Minkoff I. NMR in cancer. Fonar image of the live human body // *Physiol. Chem. Phys.* – 1977. – V. 9. – P. 97-100.
28. Gabillard R.M. A steady state transient technique in nuclear resonance // *Phys. Rev.* – 1952. – V. 85. – P. 694-695.
29. Garroway A.N., Grannell P.K., Mansfield P. Image formation in NMR by a selective irradiative process // *J.Phys.C.* – 1977. – V. 7. – P. 457-462.
30. Hinshow W.S. Image formation by nuclear magnetic resonance the sensitive point method // *J. Appl. Phys.* – 1976. – V. 47. – P. 3709-3721.
31. Lauterbur P.C. Image formation by induced local interaction. Examples employing nuclear magnetic resonance // *Nature*. – 1973. – V. 242. – P. 190-191.
32. Lauterbur P.C. NMR in medicine // *J. Med.Syst.* – 1982. – Vol. 6. – № 6. – P. 591-597.
33. Sipponen J.T., Sipponen R.E., Siluva A. // Nuclear magnetic resonance (NMR) imaging of intracerebral hemorrhage in the acute and resolving phases // *J. Comput. Assist. Tomogr.* – 1983. – Vol. 7. – № 6. – P. 954-959.

УДК 616-092:612.017:54 M127

ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР: СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ОСОБЕННОСТЯХ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

Магомедова З.С., Каграманова З.С.

Дагестанская государственная медицинская академия, Махачкала,

e-mail: Ya.zara69@yandex.ru

В работе изучается значение экспрессии поверхностных антигенов лимфоцитов в активации и дифференцировке клеток, значение миграции и молекул адгезии в поддержании иммунного статуса *in situ*, апоптоз как регуляторный механизм иммунитета, иммунная система как мишень комбинированного воздействия факторов внешней среды, влияние пестицидов на иммунитет, соли тяжелых металлов как иммуномодуляторы, действие нитратов и нитритов на клетки иммунной системы, механизмы токсического действия ксенобиотиков. Все типы иммунного ответа – это звенья единого механизма поддержания гомеостаза организма, осуществляемого иммунной системой. Сила иммунного ответа определяется генами главного комплекса гистосовместимости (Major Hystocompatibility Complex – МНС) и модулируется многими экстракорпоральными факторами.

Ключевые слова: иммунитет, апоптоз, пестициды, свинец, нитраты, нитриты.

LITERARY REVIEW: MODERN CONCEPTS OF FUNCTIONAL FEATURES OF THE IMMUNE SYSTEM

Magomedova Z.S., Kagramanova Z.S.

Dagestan State Medical Academy, Makhachkala, e-mail: Ya.zara69@yandex.ru

This paper investigates the importance of the expression of surface antigens of lymphocyte activation and differentiation of cells, the value of migration and adhesion molecules in maintaining the immune status *in situ*, apoptosis regulatory mechanism of immunity, the immune system as a target of the combined effects of environmental factors, the impact of pesticides on immunity, salts of heavy metals as immunomodulators, the effect of nitrate and nitrite in the cells of the immune system, mechanisms of toxic action of xenobiotics. All types of immune response - these are links in a single mechanism for the maintenance of homeostasis, carried out by the immune system. The strength of the immune response is determined by the genes of the major histocompatibility complex (Major Hystocompatibility Complex - МНС) and is modulated by many factors extracorporeal.

Ключевые слова: immunity, apoptosis, pesticides, lead, nitrates, nitrites.

В иммунной системе млекопитающих различают три основные группы органов: 1) центральные (костный мозг и тимус); 2) периферические (селезенка, лимфатические узлы и Пейеровы бляшки); 3) лимфоидная ткань, ассоциированная со слизистыми оболочками. Эволюционно раньше других появляется иммунная система желудочно-кишечного тракта, призванная предотвращать проникновение микроорганизмов и аллергенов пищи в слизистую кишечника [6].

Выделяют клеточный и гуморальный типы иммунного ответа, а также неспецифическую реакцию организма, опосредованную системами мононуклеарных фагоцитов, комплемента и т.д. Все типы иммунного ответа – это звенья единого механизма поддержания гомеостаза организма, осуществляемого иммунной системой. Сила иммунного ответа определяется генами главного комплекса гистосовместимости (Major Hystocompatibility Complex – МНС) и модулируется многими экстракорпоральными факторами (рис. 1).

В-лимфоциты имеют костно-мозговое происхождение, созревают и дифференци-

руются в ростовых зонах лимфатических узлов. Созревание и селекция основной массы Т-лимфоцитов происходит в тимусе из бластных предшественников костномозгового происхождения и сопровождается последовательной экспрессией на поверхности клетки гликопротеинов, обозначаемых согласно общепринятой номенклатуре как CD-антигены: CD2, CD3, CD4, CD5, CD8, CD25, CD44 и т.д., начиная от CD2⁺CD3⁻CD4⁻CD8⁻ проТ-клеток через стадию двойных негативных тимоцитов CD3⁺CD4⁻CD8⁻ и двойных позитивных тимоцитов CD3⁺CD4⁺CD8⁺ к клеткам зрелого фенотипа – CD2⁺CD3⁺CD4⁺ или CD2⁺CD3⁺CD8⁺. Селекция в тимусе происходит на стадии CD4⁺CD8⁺. Клетки, имеющие рецепторы к молекулам МНС I класса, дифференцируются в CD8⁺ лимфоциты, а несущие рецепторы к молекулам МНС II класса становятся CD4⁺ лимфоцитами [103].

Позитивная селекция происходит при блокировании программы гибели клетки, а клональная делеция – при ее активации. Аутореактивные лимфоциты выходят в апоптоз и фагоцитируются макрофагами [101].



Рис. 1. Факторы, определяющие развитие иммунного ответа

От 1 до 5% зрелых CD4⁺- или CD8⁺- тимоцитов попадают в кровь и далее в селезенку, регионарные лимфатические узлы и ткани [46]. Приблизительно 30-40% периферических иммунокомпетентных Т- и В-лимфоцитов обновляются каждые три дня; в течение 10 дней происходит обмен подавляющего большинства В-лимфоцитов [37].

Значение экспрессии поверхностных антигенов лимфоцитов в активации и дифференцировке клеток

Рецептор Т-лимфоцита представляет собой комплекс молекул, включающий TCR/CD3 комплекс и гликопротеин CD4 (или CD8), выполняющий функцию корецептора и распознающий молекулы МНС II класса (или молекулы МНС I класса для CD8). Поверхностный антиген CD4 фенотипически характеризует популяцию хелперных клеток, координирующих иммунный ответ на Т-зависимые антигены. CD8 антиген характеризует лимфоциты, преимущественно выполняющие цитотоксические или супрессорные функции [101].

Иммунологическое распознавание предполагает взаимодействие процессированного антигенного пептида (Ag) в комплексе с двумя молекулами МНС с активным центром TCR/CD3-комплекса. При этом фосфорилируются рецептор-ассоциированные протеинтирозинкиназы и далее сигнал передается по каскаду вторичных мессенджеров, включающих, в частности,

фосфатидилинозит-4,5-бифосфат, фосфолипазу C₁ и диацилглицерин – специфический активатор протеинкиназы C, что приводит к мобилизации внутриклеточного [Ca²⁺]_i. Далее через систему митоген-активированных протеинкиназ сигнал передается на ядерные факторы транскрипции и далее к протоонкогенам *c-fos*, *c-myc*, *c-jun*. Активируются так называемые «ранние гены», в том числе ген интерлейкина IL-2. Прямым следствием стимуляции лимфоцита является синтез IL-2, являющегося регуляторным цитокином, необходимым на всех стадиях иммунного ответа и потенцирующим образование ряда других цитокинов, например фактора некроза опухоли альфа (TNF-α) и гамма-интерферона (IFN-γ) [63].

Дифференцировка CD4⁺-клеток в Th1 или Th2 происходит при генетически-контролируемом взаимодействии лимфоцита с Ag-презентирующей клеткой. CD4⁺Th1-лимфоциты продуцируют IL-2, IL-12, а также IFN-γ, TNF-α и TNF-β, тогда как CD4⁺Th2-клетки продуцируют интерлейкины IL-4, -3, -5, -6, -10, при этом IL-4 и IL-10 ингибируют образование Th1-субпопуляции, снижая их пролиферативный потенциал, а IFN-γ ингибирует образование Th2 [7]. IL-4 необходим для синтеза иммуноглобулина IgG1 митоген-активированными В-лимфоцитами и для экспрессии на В-лимфоцитах рецептора CD40, блокирующего программу гибели активированных В-клеток. IL-6 секретируется также антиген-презентирующими

клетками и является связующим звеном между так называемым «природным» и клеточным видами иммунного ответа, стимулируя дифференцировку «наивных» CD4⁺-клеток в Th2-лимфоциты [7].

Значение миграции и молекул адгезии в поддержании иммунного статуса *in situ*

При развитии иммунного ответа специфические предшественники клеток-эффекторов пролиферируют в особом микроокружении лимфоидной ткани, затем они дифференцируются в эффекторные лимфоциты и мигрируют из лимфоидных органов в кровь и ткани. Миграция зависит от распределения Ag в организме и локальной активации лимфоцитов молекулами МНС, наличия факторов миграции и т. д. Взаимодействие всех типов клеток-эффекторов приводит к выведению чужеродного антигена из организма [100].

Молекулы адгезии представляют собой трансмембранные белки, участвующие в межклеточном распознавании, прикреплении иммунных и других клеток к эндотелию или экстраклеточному матриксу. Связывание молекул адгезии их лигандами инициирует дополнительные сигналы, необходимые для активации иммунных клеток и развития полноценного иммунного ответа.

Молекулы адгезии распределены между тремя семействами: суперсемейство иммуноглобулинов Ig, семейство интегринов и семейство селектинов [105]. Селектины P, E и L играют роль в адгезии лейкоцитов к активированному эндотелию и их продвижению через сосудистый барьер в лимфоидную ткань или область воспаления.

К молекулам адгезии суперсемейства Ig относятся ICAM-1, ICAM-2, ICAM-3 (Inter

Cellular Adhesion Molecule), VCAM-1 (Vascular Cell Adhesion Molecule), CD31 (PECAM-1) и MAdCAM-1, которые связывают интегрины на лейкоцитах и обуславливают их проникновение в стенку сосуда и далее в окружающие ткани. Семейство интегринов служит рецепторами для ICAMs и VCAMs. Интегрины – это гетеродимерные белки, α и β цепи которых отвечают за адгезию лейкоцитов к эндотелию сосудов и межклеточные контакты. Схема действия молекул адгезии представлена на рис. 2.

Другие белки, функционально относящиеся к молекулам адгезии, участвуют в усилении ассоциации Т-лимфоцитов с Ag-презентирующей клеткой или клеткой мишенью, а также принимают участие в активации лимфоцитов. Такие молекулы адгезии как CD44 отвечают за движение лимфоцитов при их возвращении из лимфоидной системы обратно в циркуляцию. Некоторые формы CD44 важны для метастазирования.

Клетки эндотелия через P- и E-селектины (P-selectin, E-selectin) получают предварительный сигнал при касании лейкоцита, экспрессируют лиганд для L-селектина (L-selectin ligand), который взаимодействует с растворимой формой рецептора (sL-selectin). Лейкоцит прикрепляется к эндотелию, получает дополнительные сигналы от взаимодействия интегринов (LFA-1, ICAM-1), что способствует реструктуризации цитоскелета и проникновению клеток через сосудистую стенку в окружающие ткани. Клетки эндотелия также секретируют цитокины, например, IL-1, IL-4, TNF- α , IFN- γ , играющие роль факторов дифференцировки и развития клеток иммунной системы.

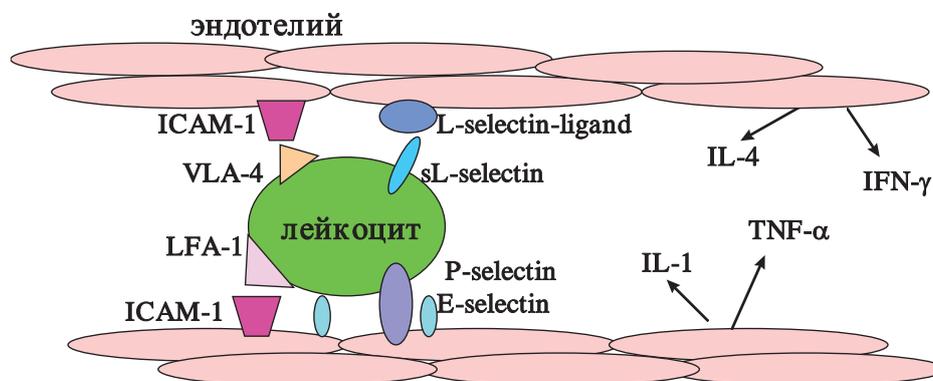


Рис. 2. Влияние молекул адгезии на продвижение клеток из сосудистого русла в ткани.

В тимусе позитивная и негативная селекция лимфоцитов зависит не только от взаимодействия TCR и МНС, но и от межклеточного распознавания через молекулу LFA-1. На покоящихся лимфоцитах LFA-1 не связывает ее лиганд – ICAM-1. При активации Т-клетки через TCR/CD3 комплекс повышается авидность LFA-1 и ICAM-1, что дает Т-лимфоциту дополнительный аксессуарный сигнал через ICAM-1. В незрелых тимоцитах одно-временное распознавание рецепторов CD3 и LFA-1 повышает мобилизацию кальция, а также экспрессию рецептора Bcl-2 – протектора апоптоза [103].

Повышение экспрессии молекул адгезии, в результате появления в тканях чужеродного антигена, приводит к повышению синтеза макрофага IL-12, который, в свою очередь, способствует дифференцировке Т-клеток в Th1 и синтеза ими INF- γ . Повышение синтеза макрофагами IL-12 и IL-6 значительно усиливает пролиферацию Т-лимфоцитов и заселение ими нелимфоидных тканей [31].

Апоптоз как регуляторный механизм иммунитета

Пик первичного иммунного ответа приходится на 3-5 день и затем эффекторный Т-лимфоциты выходят в апоптоз [102]. При этом повышается число рецепторов TNF- α , TNF- β , Fas-R и других, связывание которых специфическими лигандами приводит к запрограммированной гибели клеток – апоптозу [73]. Апоптоз является активным генно-регулируемым процессом, морфологически характеризуемым конденсацией хроматина, реорганизацией цитоскелета, потерей контакта с экстраклеточным матриксом, фрагментацией ДНК и цитоплазмы, фагоцитозом изолированных клеточных компартментов без контакта их содержимого с внешней средой, что отличает апоптоз от некроза или других типов распада клеток [94].

Апоптоз непосредственно связан с регуляцией гомеостаза в организме, является механизмом негативной селекции тимоцитов, поддерживает периферическую иммунологическую толерантность, способствует выведению из организма клонов клеток-эффекторов при завершении иммунного ответа [91].

С точки зрения биохимических процессов, происходящих в лимфоцитах при апоптозе, его условно можно разделить на несколько видов: активационно-индуциро-

ванный, глюкокортикоид-индуцированный, Fas-зависимый, TNF- индуцированный, bcl/bclx-зависимый, гранзим- и перфорин-зависимый, каспазо-зависимый и т. д. [76].

Процессы созревания и дифференцировки лимфоцитов в тимусе регулируются несколькими типами апоптоза, что зависит от рецептора, через который проводится сигнал для активации программы гибели клетки [30].

Образованные в результате фрагментации цитоплазмы так называемые апоптозные тельца фагоцитируются макрофагами. В тимусе F4/80⁺ макрофаги имеют малый диаметр и располагаются в корковой зоне рядом с тимоцитами, выходящими в апоптоз, так как обладают высокой скоростью поглощения апоптозных телец [96, 101].

Наиболее важным представляется рассмотрение активационно-индуцированного и Fas- зависимого апоптоза, так как изучаемые в данной работе токсические вещества запускают именно эти типы апоптоза. Распознавание и выведение нефункциональных или аутореактивных лимфоцитов осуществляется макрофагами [91]. Уже на ранних стадиях апоптоза нарушается асимметрия фосфолипидов плазматической мембраны и на поверхности клетки появляется фосфатидилсерин, что распознается макрофагами через специфический рецептор, как сигнал для фагоцитоза [103].

Активационно-индуцированная гибель клеток является одним из регуляторных механизмов иммунной системы. Основной задачей этого типа апоптоза является выведение из организма зрелых периферических Т-лимфоцитов, которые были активированы через TCR/CD3 комплекс или ко-рецепторы CD4 или CD8, но в отсутствие специфического антигена не могут стать эффекторами [82]. Активация незрелых тимоцитов или трансформированных Т-лимфоцитов через TCR/CD3 комплекс также ведет к апоптозу.

Активационно-индуцированный апоптоз может быть при распознавании рецептором CD4⁺ Т-лимфоцита растворимого комплекса, состоящего из антигенного пептида и молекулы МНС II класса, который в норме должен быть представлен на мембране антиген-презентирующей клетки, что сопровождается дополнительными сигналами от других мембранных рецепторов [93].

Нарушение активации факторов транскрипции, снижение тирозинкиназной ак-

тивности, ослабление контакта с экстраклеточным матриксом [82] так или иначе влияют на процессы созревания и дифференцировки лимфоцитов, что отражается на количестве клеток, несущих CD3, CD4, CD8, CD25 и другие антигены, а также приводит к изменению плотности и аффинности рецепторов.

Fas-зависимый апоптоз в лимфоцитах является регуляторным механизмом, препятствующим накоплению эффекторных клеток и нерегулируемой продукции цитокинов. Удаление эффекторных CD4⁺- и CD8⁺-лимфоцитов после реализации иммунного ответа осуществляется Fas-зависимым путем, который инициируется при связывании лигандом рецептора CD95/Fas/APO-1, реализуется через Ras-сигнальный путь, в котором одной из обязательных ступеней является транзитный синтез активных форм кислорода [49].

В периферических Т-лимфоцитах Fas-зависимый апоптоз является одним из двух основных механизмов эффекторной функции цитотоксических лимфоцитов при киллинге клеток-мишеней [52]. Повышение экспрессии CD95 /Fas/APO-1 рецептора на мембране нестимулированного CD4⁺ лимфоцита повышает вероятность его выхода в апоптоз [74].

Иммунная система как мишень комбинированного воздействия факторов внешней среды

Иммунная система играет критическую роль в поддержании гомеостаза организма, однако при определенных условиях сама может оказаться мишенью для различных токсических веществ из окружающей среды, включая пестициды, тяжелые металлы, нитраты, нитриты и т.д., которые по воздействию на иммунную систему могут рассматриваться как иммунодепрессанты, иммуностимуляторы, Т-зависимые антигены, Т-независимые антигены, гаптены или митогены.

Иммунодепрессивные состояния являются основой для развития оппортунистических инфекций и опухолей, тогда как иммуностимуляция повышает риск развития аутоиммунных заболеваний и аллергических реакций. Иммунотоксическое действие вредных веществ на человека изучают при скрининге биологических жидкостей или при исследовании биопсийного материала.

Биологическая активность токсических веществ обычно изучается на различных видах животных, используемые при этом высокие дозы не соответствуют реальным дозам, получаемым человеком, и, кроме того, многие эффекты являются видоспецифическими [9]. Однако модельные системы на животных позволяют определить клетки или органы мишени действия токсикантов. При этом «первично-иммунотоксическими» считаются вещества, приводящие к изменению иммунологических параметров в обычных дозах, тогда как подобный эффект для веществ в сверхвысоких дозах считается «непрямым, или вторичным иммунотоксическим» [104].

Альтернативное использование моделей, основанных на культивировании клеток или клеточных линий в присутствии токсических веществ, могут отражать пути метаболизма веществ в органах-мишенях. Однако также возможно видоспецифическое различие: малатион, например, в 5 раз повышал образование микроядер в клетках крысы, но был неэффективен в тех же дозах в отношении лимфоцитов человека [102].

Влияние пестицидов на иммунитет

Пестициды это органические и неорганические вещества различных классов, используемые для борьбы с вредителями сельского хозяйства, переносчиками опасных заболеваний человека, а также регуляторы роста растений и дефолианты. В зависимости от мишени воздействия пестициды делятся на инсектициды, гербициды, зооциды, фунгициды и т.д. [24]. По токсичности пестициды делятся на сильнодействующие, высокотоксичные, среднетоксичные и малотоксичные. Подобное разделение лежит в основе классификации Международного агентства по изучению рака [57]. Имеется также классификация пестицидов, одобренная Институтом гигиены им. Эрисмана, по их канцерогенности, включающая чрезвычайно опасные, опасные, умеренно опасные и мало опасные пестициды [5].

По химическому составу пестициды можно разделить на

- 1) хлорорганические (p,p'-ДДТ и его метаболиты: p,p'-ДДЕ, p,p'-ДДД, и др.),
- 2) фосфорорганические (хлорпирифос, фентион, малатион или карбофос, темефос, диметоат, метилпаратион, фолидол и т. д.),
- 3) циклодиеновые (диелдрин),
- 4) пиретроиды (бифентрин, перметрин),

- 5) карбаматы (иетонил, карбамил, альдикарб, ZZ-афокс),
 - 6) полихлорированные дибензофураны,
 - 7) полихлорированные бифенилы,
 - 8) полихлорированные дибензо-*p*-диоксины (фуран),
 - 9) метаболиты нафталина,
 - 10) триазины (атразин),
 - 11) хлорфеноксикислоты
- и др., а также тяжелые металлы и микробные пестициды (например, *Bacillus thuringiensis* и *Bacillus sphaericus*).

В настоящее время одну четверть всего объема пестицидов занимают пиретроиды, обладающие низкой токсичностью для птиц и млекопитающих [60].

Способы экспозиции пестицидов на человека можно разделить на производственные и бытовые. Человек может заразиться пестицидами при их транспортировке и хранении, а также пылью с одежды или с водой [61]. У работающих с пестицидами людей существенно повышен процент заболеваемости астмой, контактным и аллергическим дерматитами, а также фотодерматитами. Все перечисленные заболевания имеют в патогенезе те или иные нарушения иммунной системы. У людей, постоянно контактирующих с водой, при очень низких концентрациях в ней пестицидов наблюдается эритематозный дерматит [40, 42, 101, 102].

Бытовая экспозиция к пестицидам может быть при контакте с поверхностью зараженных фруктов и овощей, при употреблении воды и пищевых продуктов, содержащих пестициды, а также при вдыхании воздуха в загрязненных районах [29, 95, 100]. Пестициды имеют свойство накапливаться в органах, тканях и биологических жидкостях человека и других млекопитающих в зависимости от конечных мишеней их действия [8, 71]. Фосфорорганические соединения и карбаматы, например, обладают нейротоксическими свойствами, ингибируют ацетилхолинэстеразу, снижают уровень ацетилхолина. При неонатальном развитии хлорпирифос вызывает снижение синтеза ДНК во всех отделах мозга [103]. Большинство дитиокарбаматов ингибируют также сывороточную допамин- β -гидроксилазу и транспорт допамина [102]. Линдан и эндосульфат повышают порог захвата медиатора в синаптической щели [44]. Контакт с пестицидами повышает риск развития опухолей мозга [51].

Контактная гиперчувствительность и аутоиммунная патология при экспонировании к пестицидам особенно часто наблюдаются у больных с пониженным питанием, детей и лиц пожилого возраста [105]. Пестициды хлордан и хлорпирифос могут усиливать имеющиеся иммунологические нарушения или хронические заболевания, протекающие на фоне иммунодефицитного состояния [103].

У лиц обоего пола, работающих с жидкими пестицидами, выявлено повышение сывороточного IgG и числа лейкоцитов, снижена адгезия нейтрофилов, снижено общее число Т-лимфоцитов, и также процент Т-хелперов и Т-супрессоров [65]. Длительный контакт людей с пестицидами, содержащими пентахлорфенол в дозе более 10 мкл/л снижает пролиферативный потенциал лимфоцитов в ответ на митогены, а также повышается уровень моноцитов в периферической крови, уровень IL-8 в сыворотке; соотношение Т-хелперов и супрессоров CD4/CD8 при этом снижается [26]. Экспозиция крыс к диметоату и метилпаратиону на протяжении трех поколений вызывала снижение массы тела и органов, снижение клеточности костного мозга, а также снижение числа плазматических клеток в селезенке, синтезирующих IgM; супрессировалось клеточное звено иммунного ответа, что отражалось на развитии ГЗТ [58].

Метилдителиокарбамат натрия снижает вес тимуса мышей и число CD4⁺CD8⁺ двойных негативных тимоцитов, снижает общий уровень лимфоцитов в периферической крови и активность натуральных киллеров. При этом повышается процентное содержание нейтрофилов в крови [62]. Гептахлор при однократном введении в дозе более 23 мг на кг приводил к некрозу лимфоцитов тимуса и селезенки, триадимефон снижал вес селезенки [17].

Как уже говорилось ранее, иммунная система желудочно-кишечного тракта играет существенную роль в общем гомеостазе организма. Атразин, диазинон, эндосульфат обладают митогенной активностью в отношении эпителия кишечника [45]. Интересно, что некоторые пестициды вступают во взаимодействие с микрофлорой кишечника. При этом фермент кишечной палочки параоксоназа расщепляет паратион и параоксон и приводит к детоксикации пестицидов [101]. Бактериальные фосфодиэстеразы гидролизуют фосфо-3-

эфир-содержащие фосфорорганические пестициды [23,27].

In vitro, малатион обладает генотоксичностью и способностью ингибировать пролиферацию лимфоцитов крысы [102]. Подобные тесты на лимфоцитах людей, экспонированных к малатиону, выявили существенные межиндивидуальные различия, однако установили специфическое мутагенное действие малатиона на Т-лимфоциты человека [106].

Следует обратить внимание на влияние пестицидов на мононуклеарные клетки периферической крови. Существует весьма распространенный способ тестирования мутагенной активности пестицидов по частоте хромосомной аберрации, обмену сестринских хроматид и образованию микроядер в лимфоцитах. Митогенная активность определялась по уровню синтеза ДНК, митотической активности, проценту диплоидных клеток. Генотоксичность определяется по SOS-хроматесту и тесту Эймса. Слабой генотоксичностью обладают каптал и капафон [103], а также алахлор, фенпропатрин, перметрин, трифлюрамин [101]. Большинство хлорорганических пестицидов обладают слабым генотоксическим действием [72]. Существенно, что различные смеси этих веществ не обладают аддитивным эффектом в плане повреждения ДНК [18, 81], Гексахлорбензин рассматривается как слабый генотоксичный канцероген [21]. Частота аберрации хромосом в лимфоцитах периферической крови людей, экспонированных к пестицидам, повышается более чем в 3 раза при повышении интенсивности контактов с пестицидами и снижается по мере их ослабления [22, 70, 88]. ДДТ и бромпропилат дозо-зависимо влияют на митоз (*s*-митоз) [69] Комбинированное воздействие малатиона и γ -излучения на культивируемые лимфоциты человека в G0 фазе клеточного цикла приводит к усилению фрагментации хромосом и хроматид [3].

Существенным моментом в этих исследованиях является то, что лимфоциты представлены как коротко-живущими клетками, так и долго-живущими, имеющими фенотип клеток памяти [37]. Однократное воздействие пестицидов приводит к изменению иммунного статуса организма на некоторый непродолжительный период времени. Экспонирование организма в течение этого периода к чужеродным антигенам приведет, вероятно, к нарушению иммунно-

го ответа. С появлением новой генерации лимфоцитов способность отвечать на антигены восстанавливается. Однако хромосомные нарушения могут сохраняться в долгоживущих популяциях лимфоцитов, представленных в основном клетками памяти. Это может привести к нарушениям при вторичном иммунном ответе.

Учитывая единство нейро-эндокринно-иммунной регуляторной цепи, следует также обратить внимание на пестициды, способные изменять гормональную активность в связи с их возможным иммуномодулирующим действием [43, 89, 106]. К так называемым «эндо-кринным модуляторам» относятся 1) полихлорированные бифенилы, *o,p'*-ДДТ и другие фосфорорганические соединения с активностью агонистов рецепторов эстрогена; 2) *p,p'*-ДДЕ, действующий как лиганд рецептора андрогена, обладающий антиандрогенной активностью; 3) производные диоксина, связывающие арилуглеводородный рецептор и обладающие тканеспецифической антиэстрогенной активностью; 4) гидроксированные ароматические пестициды, связывающие транскриптин – белок, связывающий тироксин [89, 105]. Эндокринная модуляция проявляется в снижении фертильности животных и гибели эмбрионов, неопластическом росте, изменении гормонального статуса, включая уровень андрогенов, изменении сексуальной дифференцировки в неонетальном периоде, подавлении функции щитовидной железы [36]. Смеси пестицидов, по отдельности не проявляющих эстрогенной активности, могут повышать синтез эстрогена путем связывания нескольких сайтов эстрогеновых рецепторов на эстроген-чувствительных клетках, а ДДТ, кроме того, повышает в этих клетках активность циклин-зависимой киназы *cdk2* и активность ядерного фактора транскрипции -1 [28].

При хроническом воздействии пестицидов на организм, повышении частоты мутаций и митогенной активации клеток повышается вероятность развития лимфопролиферативных заболеваний, в том числе не-Ходжкинской лимфомы, лимфомы Ходжкина, хронического лимфолейкоза и множественной миеломы [11, 103]. Было показано, что инсектициды и фунгициды достоверно чаще по сравнению с контролем повышают частоту разрывов хромосом. При этом активируются онкогены, гены апоптоза и супрессии опухолей. [41].

Фосфорорганические соединения, тиофосфаты и дитиофосфаты могут выступать в качестве гаптенгов: при конъюгации с белком при участии диоксафосфоринан-метоксиацетиловой кислоты были высокоиммунногенными и давали существенные титры специфических антител [102].

Опосредованные изменения иммунного ответа при попадании в организм пестицидов могут быть вследствие синтеза арахидоновой кислоты и повышенной продукции эйкозаноидов, что показано для ДДТ и полихлорированных бифенилов [48]. Действие пестицидов может опосредовано изменить иммунный ответ, в связи с их способностью активировать протеинкиназу С [14], ингибировать протеин-фосфатазы А2 и 1 [34], служить лигандом для Р-гликопротеина [15] и ингибировать синтез белка [18], что может влиять на сигнальные пути в иммунных клетках.

Соли тяжелых металлов как иммуномодуляторы

В связи с использованием в предыдущие годы солей тяжелых металлов в качестве пестицидов и их способностью к аккумуляции в тканях и органах, а также загрязнением ими окружающей среды [22] были проведены исследования о характере влияния их на показатели клеточного и гуморального иммунного ответа у людей и животных.

Для свинца показана дозо-зависимая стимуляция гуморального иммунного ответа с повышением числа В-лимфоцитов и продукцией неспецифических Ig [101]. При этом снижается резистентность к бактериальной и вирусной инфекции за счет повышения продукции аутоантител [53].

Хроническое отравление свинцом также приводит к изменению Т-клеточного иммунного ответа и индукции гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) на фоне повышенного образования Т-хелперов второго порядка и синтеза соответствующих цитокинов [53]. У мышей хлорный свинец повышал образование IL-4 клонами Th2 *in vitro* и приводил к снижению продукции IFN- γ клонами Th1. При этом были повышены уровни сывороточного IgE и IL-4 [53]. При введении хлорного свинца или хлорной ртути у мышей наблюдалась олигоклональная активация CD4⁺ клеток селезенки. Недифференцированные тимоциты не отвечали митогенной стимуляцией. Как

и в предыдущей работе, было показано переключение образования Th2 вместо Th1 под действием свинца [54]. При одновременном введении антигена и свинца отмечалась поликлональная активация В-клеток с продукцией Ig класса Е, повышение синтеза IgG1 и снижение синтеза IgG2a. Существенно, что свинец вызывал переключение образования Т-хелперов второго порядка даже в отсутствие антигенной стимуляции, хотя на более низком уровне. Подобные нарушения регуляции приводят к аутоиммунным заболеваниям и снижению показателей клеточного иммунитета [54].

Механизм действия свинца предположительно связан с активацией $[Ca^{2+}]_i$ / кальмодулин-зависимой протеинкиназы 2-го типа, в связи с чем требуется обязательное присутствие Ca^{2+} для реализации действия свинца [109]. Свинец также приводит к снижению уровня АТФазы, ацетилхолинэстеразы и моноаминоксидазы [97].

Следует обратить внимание на то, что нарушение функционального состояния именно Т-хелперов первого порядка характерно для тяжелых металлов. Таким свойством обладает также железо [87].

Свинец, медь и другие тяжелые металлы имеют свойство аккумулироваться в тканях животных морских и речных пищевых цепей. При постоянном употреблении в пищу таких продуктов тяжелые металлы попадают в организм человека и вызывают хроническую интоксикацию, сопровождающуюся изменением реактивности организма [102]. Однако кратковременный контакт с тяжелыми металлами не приводит к существенным нарушениям [106]. В следовых количествах такие элементы как медь, кобальт, молибден, ванадий и др. обладают определенными протективными свойствами [56].

Важным моментом является то, что с возрастом происходит накопление тяжелых металлов в тканях и сыворотке людей [104], что приводит к активации металлопротеинов, в частности медь-содержащий аминоксидазы [35], а также повышению риска развития рака. Ассоциация с повышенным риском развития опухолей у человека показана при накоплении кадмия [10]. Медь и ее соли повышают риск развития неходжкинской лимфомы [38]. Ртуть повышает частоту обмена сестринских хроматид [75] и повреждает мембраны эритроцитов [12].

Канцерогенный эффект тяжелых металлов прямо связан с их способностью выступать в роли эндогенных окислителей ДНК. Существует целый пласт взаимосвязанных проблем, касающихся метиллирования ДНК, образования реактивных метаболитов кислорода и их взаимодействия с реактивными метаболитами азота.

Действие нитратов и нитритов на клетки иммунной системы

Нитраты и нитриты являются составной частью пищи и пищевых добавок. Основным источником нитратов – это овощи, кроме того, эндогенный синтез нитратов составляет около 1 мг на кг веса в день и может быть существенно повышен при некоторых воспалительных заболеваниях. Источником нитритов являются мясные продукты. При этом нитраты овощей превращаются в нитриты.

Эндогенный синтез нитрозоаминов может быть при одновременном присутствии в пище донаторов аминных групп и нитрообразующих агентов (нитрит или окись азота).

Окись азота (NO) играет ключевую роль в неспецифической резистентности организма и образуется фагоцитами в ответ на бактериальные и клеточные антигены. Активированные нейтрофилы и макрофаги продуцируют как интермедианты кислорода, так и азота [39]. При этом донаторы NO-групп, в частности, экзогенные нитраты, нитриты, N-нитрозоамины и индукторы эндогенного синтеза нитрозоаминов, являются ингибиторами цитотоксической функции макрофагов [80]. NO также рассматривается как вторичный мессенджер в передаче сигналов в клетке, особенно связанных с индукцией апоптоза. NO-синтаза активируется в ответ на бактериальные стимулы в макрофагах и рассматривается как важный фермент в реализации бактериостатической функции. NO-синтаза ингибируется IL-13 через активацию фосфатидилинозитол-3-киназы (PI-3K). Ингибция этой киназы приводит к активации синтеза NO в клетке [77, 103].

Эндогенно-образованные нитриты, например, пероксинитрит, являются индукторами апоптоза в клетке. Накопление N-нитрозоаминов и ПАУ приводит к изменению ферментной системы цитохромов P450, b5, NADPH-цитохром с редуктазы и др. [106], что приводит к развитию окислительного стресса и повреждению тиол-со-

держащих протеинов, играющих роль во многих клеточных процессах [102].

Известный генотоксический эффект нитрозоаминов связан с метиллированием или окислением ДНК. Предполагается также, что активные метаболиты азота связываются с ядерным фактором транскрипции TN-kB и способны регулировать апоптоз через взаимодействие с сигнальными путями TNF [85]. Вероятно, следует различать сигнальные пути с метаболитами азота как вторичными мессенджерами в макрофагах и лимфоцитах. В дифференцированных и высокоспециализированных клетках генерация реактивных метаболитов азота выполняет скорее функцию переключения или ингибирования сигнальных путей, связанных с дифференцировкой и активацией клетки, тогда как в макрофагах метаболиты азота выполняют скорее киллерную функцию. Из этого следует, что влияние экзогенных нитросоединений будет оказывать тканеспецифическое действие на клетки. Цитокины, продуцируемые Т-хелперами как первого, так и второго порядка предотвращают образование нитратов и нитритов макрофагами [90].

Интересными представляются данные по утилизации атома азота медь-содержащей нитритредуктазой в некоторых бактериях, когда нитрит связывает сначала синглетный кислород с высвобождением NO, затем высвобождается атом кислорода и азот связывается с медью [92]. Для ферментной системы человека это не показано, однако, такой механизм взаимодействия нитритов с медь-содержащими ферментами может иметь существенное значение при образовании реактивных метаболитов кислорода при введении в организм нитрата и меди.

Механизмы токсического действия ксенобиотиков

Пестициды являются субстратом для ферментов, метаболизирующих ксенобиотики, таких как цитохромы системы P450, флавиносодержащие монооксигеназы, а также могут выступать как активаторы или ингибиторы этих ферментов [47]. Индукция цитохрома P450 – это общеклеточный защитный механизм детоксикации ксенобиотиков. Пестициды повышают активность гена P450 2B10 и 1A и 3A4 связывающую активность ядерного фактора 1 и ядерных рецептор-подобных факторов [20, 33, 55, 99]. Сочетанное введение полихлорирован-

ных бифенилов и арохлора, а также железа, приводит к резкой активации цитохрома 1A1 и окислительному стрессу на фоне падения глутатион-пероксидазной активности [79]. Однако повышение активности этой системы может привести и к образованию еще более токсичных метаболитов [86,104]. Так, цитохром P2E1 способен образовывать интермедианты, являющиеся промоторами для цитотоксической или канцерогенной активности ксенобиотиков. Пестициды активируют этот фермент системы цитохрома P450, что повышает риск токсичности их метаболитов [84, 100, 103].

Пестициды различных классов приводят к образованию липидных гидроперексидов и реактивных кислородных радикалов, которые вызывают окислительное повреждение ДНК и ее фрагментации [13,25, 105]. Повреждение ДНК является одним из механизмов запуска апоптоза [19]. Комбинированное воздействие пестицидов, солей кадмия и свинца, а также нитритов приводит к повышению процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в тканях, активации каталаз, пероксидаз, оксиредуктаз. Ацефат, метамидофос, малеиновый гидразин и никотин ингибируют супероксиддесмутаза (СОД) эритроцитов [32]. Повреждение антиоксидантной системы сопровождается дальнейшим накоплением продуктов ПОЛ, что является наиболее существенным патогенетическим фактором действия пестицидов [32].

Одним из методов определения окислительного повреждения ДНК может быть измерение уровня 8-ОН-2-дезоксигуанозина, положительную реакцию на который дают фосфорорганические пестициды хлорпирифос и фентион, а также алахлор, эндрин, хлордан. Пентахлорфенол и его метаболиты повышают как уровень 8-ОН-2-дезоксигуанозина, так и обрыв ДНК, что может быть в результате действия радикалов кислорода [64, 78].

Таким образом, повышение активности оксидазоредуцирующих ферментов (например, с помощью селена) является патогномичным в предупреждении эффекта комбинированного действия этих веществ.

Селен – это необходимый элемент питания человека, включение его в диету является одним из требований противораковой защиты. Протективная роль селена, в иммунном ответе, связана с селенопротеинами, которые в клетках млекопитающих

играют роль в антиоксидантной защите. В Т-лимфоцитах тиоредоксинредуктаза представляет собой фермент, включающий селен в С-концевой регион и играющий роль в антиоксидантной системе наряду с такими известными системами как глутатион-пероксидаза.

Цитозольная форма селен-зависимой глутатионпероксидазы детоксицирует как водород, так и липидные гидроперексиды и является основным компонентом антиоксидантной защиты лимфоцитов. Посредством изменения уровня редуцированного глутатиона, селен может регулировать антиоксидантный потенциал Т-лимфоцитов человека.

Фосфорорганические пестициды снижают уровень селена в крови [59]. Повышение уровня свинца приводит к снижению концентрации селена в сыворотке крови [106]. Свинец в дозе 20 мг на кг массы при введении в течение 8 недель вызывает резкое падение активности гексокиназы, АТРа-зы, моноаминоксидазы и ацетилхолинэстеразы в структурах мозга крыс. Добавление селена восстанавливает активность ферментов [97].

Список литературы

1. Вайсман Я.И., Зайцева Н.В., Михайлов А.В. и др. Методические подходы к количественной оценке комбинированного действия веществ в условиях реального загрязнения окружающей среды // Гигиена и санитария. – 1986. – № 11. – С. 16-19.
2. Влияние пестицидов, используемых в сельском хозяйстве на общественное здравоохранение // ВОЗ. – М.: Медицина, 1993.
3. Дерягина В.П., Жукова Г.Ф., Хотимченко С.А. Содержание в продуктах питания нитратов и нитритов и оценка их поступления с суточным рационом // Вопросы питания. – 1993. – № 4. – С. 47-52.
4. Долинская С.И., Лурье Л.М., Таги-заде Р.К. Влияние пестицидов на миграционную активность макрофагов и некоторые показатели метаболизма // Гигиена и санитария. – 1989. – № 7. – С. 76-77.
5. Журавлев В.Ф., Цапков М.М. Токсичность нитратов и нитритов // Гигиена и санитария. – 1983. – № 1. – С. 62-65.
6. Зарубин Г.Л., Дмитриев М.Т., Приходько Е.И. и др. Гигиеническая оценка нитратов в пищевых продуктах // Гигиена и санитария. – 1984. – № 7. – С. 49.
7. Кишов М.Г. Лейкограмма как критерий оценки влияния пестицидов на организм. XII научно-практическая конференция по охране природы Дагестана: сборник тезисов. – Махачкала, 1993. – С. 84-85.
8. Кишов М.Г., Аджиева Р.К., Цадкин Е.А., Касумов М.А. Защитные системы организма при хроническом комбинированном радиационно-химическом поражении. – Кн. 1 – съезд иммунологов России – Новосибирск, 1992. – С. 212-213.
9. Кишов М.Г., Аджиева Р.К., Цадкин Е.А., Ханзаева Р.М. Иммунологическая реактивность организма при хроническом действии пестицидов и ионизирующих излучений – Кн. 1 – съезд иммунологов России. – Новосибирск, 1992. – С. 250.
10. Кишов М.Г., Аджиева Р.К., Цадкин Е.А., Касумов М.А. Некоторые показатели иммунитета у крыс при хроническом

- радиационно-химическом поражении: юбилейный сборник ДГМИ. – Ч. 2. – Махачкала, 1992. – С. 19-21.
11. Кишов М.Г., Исмаилов О.М. Частота почечной патологии в хозяйстве с высоким уровнем химизации РД. XI научно-практическая конференция по охране природы Дагестана: сборник тезисов. – Махачкала, 1991. – С. 112-113.
 12. Клиническая оценка лабораторных тестов: пер. с англ. / под ред. Н.У. Тица. – М.: Медицина, 1986. – 480 с.
 13. Козловская Л.В., Николаев А.Ю. Учебное пособие по клиническим лабораторным методам исследования / под ред. Е.М. Тареева. – М.: Медицина, 1984. – 287 с.
 14. Маненко А.К., Иванова О.П., Бирюкова Н.А. Комплексная оценка степени кумуляции пестицидов при одновременном и последовательном введении // Гигиена и санитария. – 1990. – № 11. – С. 8-11.
 15. Мужников Е.А. Клиническая токсикология. – М.: Медицина, 1994.
 16. Рябченко Н.И., Фесенко Е.В., Антошина М.М. Цитогенетический анализ сочетанного действия пестицидов и радиации на лимфоциты человека // Радиационная биология. Радиоэкология. – 1995. – № 35(5). – С. 736-739.
 17. Рузыбаев Р.М., Михайлов В.Р., Сахибов А.Д. и др. Методические подходы к оценке влияния химических факторов окружающей среды на иммунную систему человека: Вв кн. Методология, организация и итоги массовых иммунологических обследований. – Ангарск, 1987. – С. 28-29.
 18. Саидова О.М., Фролова Е.А., Барышников А.Ю., Новиков В.В. Моноклональные антитела ИКО-109 и ИКО-112 против Ia-антигенов крысы // Иммунология. – 1996. – № 2. – С. 36-38.
 19. Турусов В.С., Ракитский В.Н. Классификация пестицидов согласно их канцерогенности для человека // Вопросы онкологии. – 1997. – № 43(3). – С. 299-303.
 20. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Иммунная система желудочно-кишечного тракта: особенности строения и функционирования в норме и патологии // Иммунология. – 1997. – № 5. – С. 4-7.
 21. Ярилин А.А. Система цитокинов и принципы ее функционирования в норме и при патологии // Иммунология. – 1997. – № 5. – С. 7-14.
 22. Ярилин А.А. Апоптоз. Природа феномена и его роль в целостном организме // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 1998. – № 2. – С. 38-48.
 23. Alvarez R., Honrubia M.P., Herraes M.P. Skeletal malformation induced by insecticides ZZ-Aphox and Folidol during larval development of *Rana perezi* // Arch. Environ. Contam. Toxicol. – 1995. – № 28(3). – P. 349-356.
 24. Ames B.N., Gold L.S. Environmental pollution, pesticides, and the prevention of cancer: misconceptions // FASEBJ. – 1997. – № 11(3). – P. 1041-1052.
 25. Antila E., Mussalo-Rauhamaa H., Kantola M., Atroshi F. et al. Association of cadmium with human breast cancer // Sci. Total Environ. – 1996. – № 186(3). – P. 251-256.
 26. Assennato G., Tria G., Macinagrossa L., Ruggieri M., et al. Hemo-lymphopoietic tumors in agriculture. Case-control study in an epidemiologic area of southern Bari // G. Ital. Med. Lav. Ergon. – 1997. – № 19(1). – P. 26-29.
 27. Badman D.G., Jaffe E.R. Blood and air pollution: state of knowledge and research needs // Otolaryngol. Head Neck Surg. – 1996. – № 114(2). – P. 205-208.
 28. Bagchi D., Bagchi M., Hassoun E.A., Stohs S.J. In vitro and in vivo generation of reactive oxygen species, DNA damage and lactate dehydrogenase leakage by selected pesticides // Toxicology. – 1995. – № 104(1-3). – P. 129-140.
 29. Bagchi D., Bagchi M. Comparative in vitro and in vivo protein kinase C activation by selected pesticides and transition metal salts // Toxicol. Lett. – 1997. – № 91(1). – P. 31-37.
 30. Bain L.J., McLachlan J.B., LeBlanc G.A. Structure-activity relationships for xenobiotic transport substrates and inhibitory ligands of P-glycoprotein // Environ. Health Perspect. – 1997. – № 105(8). – P. 812-818.
 31. Becton Dickinson Company's Approaches to the Flow Cytometric Analysis, 1996.
 32. Berman E., Schlicht M., Moser V.C., MacPhail R.C. A multidisciplinary approach to toxicological screening: I. Systemic toxicity // J. Toxicol. Environ. Health. – 1995. – № 45(2). – P. 127-143.
 33. Bianchi-Santamaria A., Gobbi M., Cembran M., Arnaboldi A. Human lymphocyte micronucleus genotoxicity test with mixtures of phytochemicals in environmental concentrations // Mutat. Res. – 1997. – № 388(1). – P. 27-32.
 34. Bortner C.D., Oldenburg N.B.E., Cidowski J.A. The role of DNA fragmentation in apoptosis // Trends Cell Biol. – 1995. – № 5. – P. 21-26.
 35. Butler A.M., Murray M. Biotransformation of parathion in human liver: participation of CYP3A4 and its inactivation during microsomal parathion oxidation // J. Pharmacol. Exp. Ther. – 1997. – № 280(2). – P. 966-973.
 36. Canonero R., Campart G.B., Mattioli F., Robbiano L. et al. Testing of p- dichlorobenzene and hexachlorobenzene for their ability to induce DNA damage and micronucleus formation in primary cultures of rat and human hepatocytes // Mutagenesis. – 1997. – № 12(1). – P. 35-39.
 37. Carbonell E., Valbuena A., Xamena N., Creus A. et al. Temporary variations in chromosomal aberrations in a group of agricultural workers exposed to pesticides // Mutat. Res. – 1995. – № 344(3-4). – P. 127-134.
 38. Cheng T.C., Harvey S.P., Chen G.L. Cloning and expression of a gene encoding a bacterial enzyme for decontamination of organophosphorus nerve agents and nucleotide sequence of the enzyme // Appl. Environ. Microbiol. – 1996. – № 62(5). – P. 1636-1641.
 39. Kannan K., Tanabe S., Giesy J.P., Tatsukawa R. Organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls in foodstuffs from Asian and Oceanic countries // Rev. Environ. Contam. Toxicol. – 1997. – № 152. – P. 1-55.
 40. Keil D.E., Padgett E.L., Barnes D.B., Pruett S.B. Role of decomposition products in sodium methylthiocarbamate-induced immunotoxicity // J. Toxicol. Environ. Health. – 1996. – № 47(5). – P. 479-492.
 41. Kelly K., Siebenlist U. Immediated-early genes induced by antigen-receptor stimulation // Current Opin Immunol. – 1995. – № 7. – P. 327-332.
 42. Khanna M., Qin K.N., Klisak I., Belkin S. et al. Localization of multiple human dihydrogenase (DDH1 and DDH2) and chlordecone reductase (CHDR) genes in chromosome 10 by the polymerase chain reaction and fluorescence in situ hybridization // Genomics. – 1995. – № 25(2). – P. 588-590.
 43. Klucinski P., Hrycek A., Stasiura-Zielinska H., Kossman S. et al. Humoral and cellular immunity rates in chemical plant workers employed in the production of liquid pesticides // Int. J. Occup. Med. Environ. Health. – 1996. – № 9(2). – P. 103-110.
 44. Kogevinas M., Kauppinen T., Winkelmann R. Soft tissue sarcoma and non-Hodgkin's lymphoma in workers exposed to phenoxy herbicides, chlorophenois, and dioxins: two nested case-control studies // Epidemiology. – 1995. – № 6(4). – P. 396-402.
 45. Kolaja K.L., Stevenson D.E., Walborg E.F., Klauinig J.E. Selective dieldrin promotion of hepatic focal lesions in mice // Carcinogenesis. – 1996. – № 17(6). – P. 1243-1250.
 46. Kostka G., Kopec-Szlezak J., Palut D. The effect of selected polychlorinated hydrocarbon pesticides on proliferation of cells in rat liver (14 day experiment) // Roczn. Panstw. Zaki. Hig. – 1996. – № 47(1). – P. 87-94.
 47. Kostka G., Kopec-Szlezak J., Palut D. Early hepatic changes induced in rats by two hepatocarcinogenic organohalo-

- gen pesticides: bromopropylate and DDT // *Carcinogenesis*. – 1996. – № 17(3). – P. 407-412.
48. Kourakis A., Mouratidou M., Barbouti A., Dimikiotou M. Cytogenetic effects of occupational exposure in the peripheral blood lymphocytes of pesticide sprayers // *Carcinogenesis*. – 1996. – № 17(1). – P. 99-101.
49. Kuhnlein H.V., Receveur O., Muir D.C., Chan H.M. et al. Arctic indigenous women consume greater than acceptable levels of organochlorines // *J. Nutr.* – 1995. – № 125(10). – P. 2501-2510.
50. Kumar D., Khan P.K., Sinha S.P. Cytogenetic toxicity and no-effect limit dose of pesticides // *Food Chem. Toxicol.* – 1995. – № 33(4). – P. 309-314.
51. Lauderkind S.J., Bielawska A., Raghov R., Hannun Y.A. et al. Ceramide induces interleukin 6 gene expression in human fibroblasts // *J. Exp. Med.* – 1995. – № 182. – P. 599-604.
52. Laurence J., Mitra D., Steiner M., Lynch D.H. et al. Apoptotic depletion of CD4⁺ T cells in idiopathic CD4⁺ T lymphocytopenia // *J. Clin. Invest.* – 1996. – № 97(3). – P. 672-680.
53. Lee C.H., Lin R.H., Liu S.H., Lin-Shiau S.Y. Distinct genotoxicity of phenylmercury acetate in human lymphocytes as compared with other mercury compounds // *Mutat. Res.* – 1997. – № 392(3). – P. 269-276.
54. Lemaire C., Andreau K., Souvannavong V., Adam A. Inhibition of caspase activity induces a switch from apoptosis to necrosis // *FEBS Letters*. – 1998. – № 245. – P. 266-270.
55. Li C.Y., Chou T.C., Wong C.S., Ho S.T. et al. Ketamine inhibits nitric oxide synthase in lipopolysaccharide-treated rat alveolar macrophage // *Can. J. Anaesth.* – 1997. – № 44(9). – P. 989-995.
56. Lodovici M., Casalini C., Briani C., Dolara P. Oxidative liver DNA damage in rats treated with pesticides mixtures // *Toxicology*. – 1997. – № 117(1). – P. 55-60.
57. Madra S., Mann F., Francis J.E., Manson M.M. Modulation by iron of hepatic microsomal and nuclear cytochrome P450, and cytosolic glutathione S-transferase and peroxidase in C57Bl/10ScSn mice induced with polychlorinated biphenyls (Aroclor 1254) // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* – 1996. – № 136(1). – P. 79-86.
58. Marcinkewicz J. Nitric oxide and antimicrobial activity of reactive oxygen intermediates // *Immunopharmacology*. – 1997. – № 37(1). – P. 35-41.
59. Marinovich M., Ghilardi F., Galli C.L. Effect of pesticide mixture on in vitro nervous cells: comparison with single pesticides // *Toxicology*. – 1996. – № 108(3). – P. 201-206.
60. Martin S.J., O'Brien G.A., Nishioka W.K. Proteolysis of fodrin (non-erythroid spectrin) during apoptosis // *J. Biol. Chem.* – 1995. – № 270(12). – P. 6425-6428.
61. Martinova E.A., Merrill A.H., Jr. Fumonisin B1 alters sphingolipid metabolism and immune function in BALB/c mice: Immunological responses to Fumonisin B1 // *Mycopathologia*. – 1995. – № 130. – P. 163-170.
62. Matsumura F. Mechanism of action of dioxin-type chemicals, pesticides, and other xenobiotics affecting nutritional indexes // *A/n. J. Clin. Nutr.* – 1995. – № 61(3 Suppl). – P. 695-701.
63. Mattson M.P., Goodman Y., Luo H., Fu W. et al. Activation of NF- κ B protects hippocampal neurons against oxidative stress-induced apoptosis: evidence for induction of manganese superoxide dismutase and suppression of peroxynitrite production and protein tyrosine nitration // *J. Neurosci. Res.* – 1997. – № 49(6). – P. 681-697.
64. Nehru B., Dua R. The effect of dietary selenium on lead neurotoxicity // *J. Environ. Pathol. Toxicol. Oncol.* – 1997. – № 16(1). – P. 47-50.
65. Nicoletti I., Migliorati G., Pagliacci M.C., Grignani F. et al. A rapid and simple method for measuring thymocyte apoptosis by propidium iodide staining and flow cytometry // *J. Immunol. Methods*. – 1991. – № 139. – P. 271-281.
66. Nims R.W., Lubet R.A. Induction of cytochrome P450 in the Norway rat, *Rattus norvegicus*, following exposure to potential environmental contaminants // *J. Toxic. Environ. Health*. – 1995. – № 46(3). – P. 271-292.
67. Nishimura M., Uchida S., Mitsunaga S., Yahagi Y. et al. Characterization of T-cell clones derived from peripheral blood lymphocytes of a patient with transfusion-associated graft-versus-host-disease: Fas-mediated killing by CD4⁺ and CD8⁺ cytotoxic T-cell clones and tumor necrosis factor α production by CD4⁺ T-cell clones // *Blood*. – 1997. – № 89(4). – P. 1440-1445.
68. O'Malley M. Clinical evaluation of pesticide exposure and poisonings // *Lancet*. – 1997. – № 349(9059). – P. 1161-1166.
69. O'Malley M.A. Skin reactions to pesticides // *Occup. Med.* – № 12(2). – P. 327-345.
70. Padilla S. Regulatory and research issues related to cholinesterase inhibition // *Toxicology*. – 1995. – № 102(1-2). – P. 215-220.
71. Perocco P., Colacci A., Del-Ciello C., Grilli S. Transformation of BALB/c 3T3 cells in vitro by the fungicides captan, captafol and folpet // *Jpn. J. Cancer. Res.* – 1995. – № 86(10). – P. 941-947.
72. Pifferi A., Filippini C., Capolongo L., Codegoni A. et al. Flow cytometric detection of glutathione S-transferase isoenzymes by quantitative immunofluorescence under nonsaturating conditions // *Cytometry*. – 1995. – № 20. – P. 134-145.
73. Pluth J.M., Nicklas J.A., O'Neill J.P., Albertini R.J. Increased frequency of specific genomic deletions resulting from in vitro malathion exposure // *Cancer Res.* – 1996. – № 56(10). – P. 2393-2399.
74. Popendorf W., Selim M., Lewis M.Q. Exposure while applying industrial antimicrobial pesticides // *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* – 1995. – № 56(10). – P. 993-1001.
75. Radhakrishnaian K., Sivaramakrishna B., Suresh A., Chamundeswari P. Pesticidal impact on the protein metabolism of freshwater field crab // *Oziotelpusa senex senex (Fabricius)*, *Biomed. Environ. Sci.* – 1995. – № 8(2). – P. 137-148.
76. Ramin S.M., Porter J.C. A study of the cellular mechanism by which lead affects catecholamine secretion // *Life Sci.* – 1997. – № 61(13). – P. 1313-1321.
77. Raucy J.L. Risk assessment toxicity from chemical exposure resulting from enhanced expression of CYP2E1 // *Toxicology*. – 1995. – № 105(2-3). – P. 217-224.
78. Restek-Samarzija N., Moncilovic B., Trosic I., Piasek M. et al. Chronic lead poisoning, renal function and immune response // *Arh. Hig. Rada Toksikol.* – 1996. – № 47(1). – P. 1-8.
79. Richins R.D., Kaneva I., Mulchandani A., Chen W. Biodegradation of organophosphorus pesticides by surface-expressed organophosphorus hydrolase // *Nat. Biotechnol.* – 1997. – № 15(10). – P. 984-987.
80. Ruiz M.J., Marzin D. Genotoxicity of six pesticides by *Salmonella* mutagenicity test and SOS chromotest // *Mutat. Res.* – 1997. – № 390(3). – P. 245-255.
81. Rukgauer M., Klein J., Kruse-Jarres J.D. Reference values for the trace elements copper, manganese, selenium, and zinc in the serum/plasma of children, adolescents, and adults // *J. Trace Elem. Res. Biol.* – 1997. – № 11(2). – P. 92-98.
82. Safe S.H., Zacharewski T. Organochlorine exposure and risk for breast cancer // *Prog. Clin. Biol. Res.* – 1997. – № 396. – P. 133-145.
83. Sheweita S.A., Mostafa M.H. N-nitroso compounds induce changes in carcinogen-metabolizing enzymes // *Cancer Lett.* – 1996. – № 106(2). – P. 243-249.
84. Staub R.E., Sparks S.E., Quistad G.B., Casida J.E. S-methylation as a bioactivation mechanism for mono- and dithiocarbamate pesticides as aldehyde dehydrogenase inhibitors // *Chem. Res. Toxicol.* – 1995. – № 8(8). – P. 1063-1069.
85. Surh C.D., Sprent J. T-cell apoptosis detected in situ during positive and negative selection in the thymus // *Nature*. – 1994. – № 372. – P. 100-104.

86. Surrales J., Xamena N., Creus A., Marcos R. The suitability of the micronucleus assay in human lymphocytes as a new biomarker of excision repair // *Mutat. Res.* – 1995. – № 342(1-2). – P. 43-59.
87. ten-Hoeve W., Wynberg H., Jones W.T., Harvey D. et al. Synthesis of haptens containing dioxaphosphorinan methoxy-acetic acid linker arms for the production of antibodies to organophosphate pesticides // *Bioconjug. Chem.* – 1997. – № 8(3). – P. 257-266.
88. Titenko-Holland N., Windham G., Kolachana P., Reinisch F. et al. Genotoxicity of malathion in human lymphocytes assessed using the micronucleus assay in vitro and in vivo: a study of malathion-exposed workers // *Mutat. Res.* – 1997. – № 388(1). – P. 85-95.
89. Tollestrup K., Daling J.R., Allard J. Mortality in a cohort of orchard workers exposed to lead arsenate pesticide spray // *Arch. Environ. Health.* – 1995. – № 50(3). – P. 221-229.
90. Vaccari A., Saba P. The tyramine-labelled vesicular transporter for dopamine: a putative target of pesticides and neurotoxins // *Eur. J. Pharmacol.* – 1995. – № 292(3-4). – P. 309-314.
91. Valentovic M.A., Lo I.H., Brown P.I., Rankin G.O. 3,5-Dichloroaniline toxicity in Fischer 344 rats pretreated with inhibitors and inducers of cytochrome P450 // *Toxicol. Lett.* – 1995. – № 78(3). – P. 207-214.
92. Vial T., Nicolas B., Descotes J. Clinical immunotoxicity of pesticides // *J. Toxicol. Environ. Health.* – 1996. – № 48(3). – P. 215-229.
93. Vinceti M., Guidetti D., Bergoni M., Caselgrandi E. et al. Lead, cadmium, and selenium in the blood of patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis // *Ital. J. Neurol. Sci.* – 1997. – № 18(2). – P. 87-92.
94. Vohr H.W. Experiences with an advanced screening procedure for the identification of chemicals with an immunotoxic potential in routine toxicology // *Toxicology.* – 1995. – № 104(1-3). – P. 149-158.
95. Wack A., Corbella P., Harker N., Crispe I.N. et al. Multiple sites of post-activation CD8⁺ T-cell disposal // *Eur. J. Immunol.* – 1997. – № 27(3). – P. 583-588.
96. Wagemann R., Innes S., Richard P.R. Overview and regional and temporal differences of heavy metals in Arctic whales and ringed seals in the Canadian Arctic // *Sci. Total. Environ.* – 1997. – № 186(1-2). – P. 41-66.
97. Waterhouse D., Carman W.J., Schottenfeld D., Gridley G. et al. Cancer incidence in the rural community of Tecumseh, Michigan: a pattern of increased lymphopoietic neoplasms // *Cancer.* – 1996. – № 77(4). – P. 763-770.
98. Weissman I.L. From thymic lineages back to hematopoietic stem cells, sometimes using homing receptors // *J. Immunol.* – 1996. – № 156. – P. 2019-2035.
99. Wink D.A., Cok J.A., Kim S.Y., Vodovotz Y. et al. Superoxide modulates the oxidation and nitrosation of thiols by nitric oxide-derived reactive intermediates // *J. Biol. Chem.* – 1997. – № 272(17). – P. 11147-11151.
100. Wright K., Ward S.G., Kolios G., Westwick J. Activation of phosphatidylinositol 3-kinase by interleukin-13. An inhibitory signal for inducible nitric-oxide synthase expression in epithelial cell line HT-29 // *J. Biol. Chem.* – 1997. – № 272(19). – P. 12626-12633.
101. Wu X., Shi H., Jiang H., Kemp B. et al. Association between cytochrome P4502E1 genotype, mutagen sensitivity, cigarette smoking and susceptibility to lung cancer // *Carcinogenesis.* – 1997. – № 18(5). – P. 967-973.
102. Yamashita N. Soluble E-selectin as a marker of disease activity in atopic dermatitis // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 1997. – № 99. – P. 410-415.
103. Yousef M.I., Salem M.H., Ibrahim H.Z., Helmi S. et al. Toxic effects of carbofuran and glyphosate on semen characteristics in rabbits // *J. Environ. Sci. Health.* – 1995. – № 30(4). – P. 513-534.
104. Zhao Y., Iwata M. Cross-linking of the TCR/CD3 complex with CD4, CD8 or LFA-1 induces an anti-apoptotic signal in thymocytes: the signal is canceled by FK506 // *Int. Immunol.* – 1995. – № 7(9). – P. 1387-1396.
105. Ziem G., McTamney J. Profile of patients with chemical injury and sensitivity // *Environ. Health Perspect.* – 1997. – № 105 (Suppl 2). – P. 417-436.
106. Zwaal R.F.A., Schroit A.J. Pathophysiologic implication of membrane phospholipid asymmetry in blood cells // *Blood.* – 1997. – № 89(4). – P. 1121-1132.

УДК 611.423-591:144.2

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ ЛИМФАТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ В ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ УСЛОВИЯХ И ПРИ ПАТОЛОГИИ

¹Николенко В.Н., ²Шугаева К.Я., ²Гусейнов Т.С.

¹Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова,
Москва, e-mail: rektorat@mma.ru

²Дагестанская государственная медицинская академия, Махачкала, e-mail: amrg56@mail.ru

Проведен литературный обзор о современных представлениях структурно-функциональной организации лимфатической системы в физиологических условиях и при патологии. Установлено, что лимфатическая система является частью всего защитного лимфоидного (иммунного) аппарата человека, включающего как центральные органы иммуногенеза, так и целый ряд других органов, расположенных в различных частях тела человека, на путях возможного внедрения в организм чужеродных веществ или по путям их следования в организм. При участии лимфатических сосудов через лимфатические узлы проходит (профильтровывается) вся лимфа, в которую превращается в лимфатические капилляры тканевая жидкость вместе с содержащимися в ней продуктами обмена веществ и оказавшимися в тканях чужеродными веществами. На каждом этапе изменения транспортной функции лимфатических и кровеносных путей они отражают и выраженность патологических изменений в лимфатических узлах.

Ключевые слова: лимфатические сосуды, микроциркуляция, морфология.

MODERN CONCEPTS OF THE STRUCTURAL-FUNCTIONAL ORGANIZATION OF THE LYMPHATIC SYSTEM IN PHYSIOLOGICAL CONDITIONS AND IN PATHOLOGY

Nikolenko V.N., Shugaeva K.Ya., Guseinov T.S.

¹First Moscow state medical University I.M. Sechenov, Moscow, e-mail: rektorat@mma.ru

²Dagestanskaya State Medical Academy, Makhachkala, e-mail: amrg56@mail.ru

The literary review on contemporary concepts of structural and functional organization of the lymphatic system in physiological conditions and in pathology. It is established that the lymphatic system is part of protective lymphoid (immune) system of man, including both the Central organs of immunogenesis, and several other organs located in various parts of the human body, on possible ways of introduction into the body of foreign substances or the ways they follow in the body. With the participation of lymphatic vessels through lymph nodes (filtered) whole lymph, which becomes absorbed into lymph capillaries interstitial fluid together with the contained metabolic products and substances trapped in the tissues of foreign substances. At each stage changes the transportation function of the lymphatic and blood ways they reflect the severity of pathological changes in lymph nodes.

Keywords: lymphatic vessels, microcirculation, morphology.

Процессы обмена веществ связаны с перераспределением воды внутри клетки, между клетками и внеклеточным пространством, а также внеклеточным пространством и сосудистым руслом. Анализ массопереноса воды показывает, что субстратом указанных перемещений, обеспечивающих функции обмена является система микроциркуляции [1,30,25]. Поддержание водного баланса предусматривает равновесие объема жидкости, фильтруемой в ткань кровеносными капиллярами и суммы объема, которые резорбируются в кровеносное и лимфатическое русло [22,24]. Рассмотрение этого русла в свете учения о системе микроциркуляции позволяет определить круг структур, сопричастных к осуществлению процессов массопереноса жидкости. К ним относятся кровеносные и лимфатические

сосуды, лимфатические узлы, а также окружающая их соединительная ткань.

Современные представления о проницаемости сосудистых элементов системы микроциркуляции исходят из их рассмотрения, как мультикомпонентных биологических мембран. Вода, являясь универсальным растворителем, имеет отношение ко всем процессам трансмембранного переноса. Современные исследования показали, что размеры молекул воды не превышают 2-4 ангстрем [3,5]. Этот факт, а также дипольная химическая структура молекулы воды создают условия, в соответствии с которыми вода имеет собственные селективные пути и механизмы транспорта, наряду с общими путями трансмембранного переноса.

Важнейшим депо жидкости в организме является лимфатическая система. Функцио-

нируя по типу «запасного клапана» лимфатическая система способна выводить из тканей избыток жидкости, заполняя деятельность венозной системы, а в условиях патологии замещать даже выпавшую функцию венозных сосудов. Показано, что поступление лимфы в кровь наряду с увеличением объема плазмы, восстанавливает объем циркулирующей крови после кровопотери [12,21,22]. Лимфатическая система по своей организации и функциям является частью лимфоидной (иммунной) системы. При участии лимфатических сосудов через лимфатические узлы проходит (профильтровывается) вся лимфа, в которую превращается всосавшаяся в лимфатические капилляры тканевая жидкость вместе с содержащимися в ней продуктами обмена веществ и оказавшимися в тканях чужеродными веществами. В литературе имеется подробное описание организации начальных звеньев лимфатической системы, ее «корней», которые образованы лимфатическими капиллярами, имеющиеся во всех органах, за исключением мозга, его оболочек, суставных хрящей, эпителия слизистых и некоторых других структур. Они получили отражение в трудах [16,3,11]. Как было отражено выше, в лимфатические капилляры всасывается тканевая жидкость с растворенными в ней веществами и взвешенными частицами. Оказавшись в лимфатических капиллярах, жидкость становится (называется) лимфой, которая следует по лимфатическим сосудам к соответствующим лимфатическим узлам. В лимфатических узлах все чужеродные вещества, растворенные в лимфе, задерживаются, распознаются и уничтожаются лимфоцитами с помощью макрофагов. Пройдя через биологические фильтры – лимфатические узлы, очищенная от чужеродных веществ лимфа, по выносящим лимфатическим сосудам течет к лимфатическим стволам и протокам, которые впадают в крупные вены в нижнем отделе шеи [26,4].

Таким образом, лимфатическая система сформировалась не в качестве помощницы венозной системы, как это утверждалось многие годы. Дело в том, что роль лимфатической системы заключается не в дублировании венозного русла и выведении из органов и тканей воды и растворенных в ней веществ, а в удалении всего того, что может оказаться опасным для организма [11,12].

Представляет сложность анализ процессов транспорта на границе: лимфатические

микрососуды – интерстициальное пространство. Несомненно, в реализации транспортных процессов имеет значение градиент давления, определяющий резорбцию воды через стенку лимфатических капилляров [9]. Не вызывает сомнений и значимость уровня фильтрации кровеносных капилляров, обеспечивающей поддержание определенного режима резорбции лимфы [10]. Важную роль, как считается, играют и особенности стенки лимфатических посткапилляров [6,7,28]. Тем не менее, детальные знания физиологических механизмов этих процессов в настоящее время отсутствуют.

Выясняя взаимоотношения между системами, поддерживающими постоянство ОЦК, было установлено, что повышение гидростатического и осмотического давления или РН в грудном протоке вызывает рефлекторные сдвиги диуреза, обусловленные изменениями в клубочковой фильтрации [15]. Рецепторный аппарат лимфатических сосудов, сигнализируя об изменениях обменных процессов, расширяют и дополняют объем информации, поступающей в ЦНС от сосудистотканевых рецепторов. В этом плане афферентная функция лимфатической системы способствует более тонкому приспособлению кровообращения к различным потребностям органов и тканей, как часть целостного сосудистого русла, «выполняя дополнительный к венозной системе дренаж тканей» [20,24], лимфатическая система млекопитающих выполняет соответствующие функции, отличающиеся от функций кровеносной системы. Однако полного параллелизма между лимфатическим и венозным дренажом тканей нет, они качественно дополняют, но не заменяют друг друга [8]. О том, что в транспорте жидкости между обоими руслами существуют известные коррелятивные взаимоотношения, известно со времен К. Людвиг и В. Томазы, которые впервые отметили возрастание лимфотока при венозной недостаточности.

Foldi M. (1973) обнаружил, что недостаточность лимфатического дренажа в некоторых гемодинамических ситуациях вызывает компенсаторные приспособления в венозном русле. Эти факты подтверждают, что, несмотря на качественные различия веществ, поступающих из тканей, существует сочетанная дренажная функция обоих русел, благодаря которой устанавливаются конкретные соотношения в количестве жидкости, оттекающей из любой области

организма по венам и лимфатическим путям [27]. Не случайно клиницисты все чаще обращают внимание на необходимость при венозном застое проведения коррекции не только венозного, но и лимфатического дренажа [2,29,30,13].

В работах, посвященных строению и функциям лимфатической системы, всегда большое внимание обращалось на лимфатические узлы, лежащие на путях оттока лимфы от органов и тканей в сторону кровеносного русла. При этом лимфатические узлы расценивались в качестве неотъемлемой части лимфатической системы [25,27,8].

Проведенные исследования показали причастность лимфатических узлов к процессам компенсации циркуляторных расстройств, возникающих при венозном застое [15,9,4]. Так, в частности, в фазе декомпенсации этого состояния показан транспорт жидкой части крови в лимфатическое русло, приводящий к феномену «дефицита притока», когда количество лимфы, оттекающей от лимфатического узла, больше, чем лимфы притекающей к нему.

Таким образом, лимфатическая система является частью всего защитного лимфоидного (иммунного) аппарата человека, включающего как центральные органы иммуногенеза, так и целый ряд других органов, расположенных в различных частях тела человека, на путях возможного внедрения в организм чужеродных веществ или по путям их следования в организм [7,29]. На каждом этапе изменения транспортной функции лимфатических и кровеносных путей они отражают и выраженность патологических изменений в лимфатических узлах [23,26,27,28].

Список литературы

1. Алексеев О.В. Гомеостаз / под ред. М.П. Горизонтовой // Медицина. – М., 1976. – С. 9-10.
2. Аль-Хусейн Э.М. Морфология лимфатического русла и лимфатических узлов в динамике сублетальной дегидратации организма: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2005.
3. Банин В.В. Механизмы обмена внутренней среды. – М.: Изд-во РГМУ, 2000. – 276 с.
4. Бородин Ю.И., Сапин М.Р., Этинген Л.Е. Частная анатомия лимфатической системы. – Новосибирск: Изд-во ИК и ЭЛ СО РАМН, 1995.
5. Гинецинский А.Г. Физиологические механизмы водно-солевого равновесия. – М.-Л., 1963.
6. Григорьев В.Н. Пути гемолимфомикроциркуляции в лимфатических узлах при различных циркуляторных ситуациях // Бюллетень СО РАМН. – 1995. – № 2. – С. 8-13.
7. Гусейнова С.Т. Клеточная характеристика лимфоидных узелков периферических органов иммуногенеза // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2011. – № 8. – С. 224-227.
8. Жданов Д.А. Общая анатомия и физиология лимфатической системы. – Ленинград: Медгиз, 1952.
9. Зербино Д.Д. Общая патология лимфатической системы. – Киев: Здоров'я, 1974. – 160 с.
10. Капитонова М.Ю. Методы лимфологии и иммуноморфологии / М.Ю. Капитонова, А.И. Краюшкин, Ю.В. Дегтярь, В.Л. Загребин. – Волгоград: Изд-во ВолгМу, 2009. – 100 с.
11. Куприянов В.В. Микролимфология / В.В. Куприянов, Ю.И. Бородин, Я.Л. Караганов, Ю.Е. Выренков. – М.: Медицина, 1983. – 426 с.
12. Куприянов В.В. Микроциркуляторное русло. – М.: Медицина, 1975. – 394 с.
13. Куприянов В.В. Морфология и функциональное значение микроциркуляции. Актовая речь. – М., 1974.
14. Куприянов В.В. О значении кровеносного и лимфатического русла фиброзной капсулы почки // Эксперимент. Хирургия и анестезиология. – 1965. – № 3. – С. 16-21.
15. Куприянов В.В. Пути микроциркуляции. – Кишинев: Картиямолдовеняскэ, 1969.
16. Потапов И.А. Очерки физиологии лимфообращения. – Алма-Ата: Наука, 1977. – 497 с.
17. Русняк И., Фельди М., Сабо Д. Физиология и патология лимфообращения. – Будапешт: Акад. наук. Венгрии, 1957. – 856 с.
18. Сапин М.Р. Новый взгляд на лимфатическую систему и ее место в защитных функциях организма // Морфология. – 1997. – Т.112, № 5. – С. 84-87.
19. Сапин М.Р., Никитюк Д.Б. Иммунная система, стресс и иммунодефицит. – М.: АПП «Джангар», 2001. – 324 с.
20. Сапин М.Р., Никитюк Д.Б., Николенко В.Н., Чава С.В. Анатомия человека. – М.: Медицина, 2012. – 456 с.
21. Сапин М.Р., Этинген Л.Е. Иммунная система человека. – М.: Медицина, 1996. – 367 с.
22. Сапин М.Р., Юрина Н.А., Этинген Л.Е. Лимфатический узел. – М.: Медицина, 1978. – 272 с.
23. Drinker C.K., Field M.E. Lymphatics, lymph and tissues fluid. Williams and Wilkins, Baltimore, 1933.
24. Foldi M. Origin and composition of lymph. In: New trends in basic lymphology. BirkhauserVerlag, Basel, 1973.
25. Mayerson H.S. The lymphatic system – Jn: The blood vessels and lymphatics // Academ Press. – New York, 1962. – P. 701-705.
26. Policard A. La surface collulaire et son microenvironnement. Role dans less aggregations cellulaires. – Paris: Masson etCie, 1972.
27. Taylor A.E., Girson W.H., Granger H.J., Guyton A.C. The interaction between intracapillary and tissue forces in the overall regulation of interstitial fluid volume // Lymphology. – 1973. – № 6. – P. 192-218.
28. Wolfe J.H.N., Kinmouth J.B. The prognosis of primary lymphodema of the lower limbs // Arch. Surg. – 1981. – V. 116, № 9. – P. 1157-1160.
29. Zweifach B.W., Prather I.W. Micromanipulation of pressure in terminal lymphatics in the mesentery // Am. J. Physiol. – 1975. – V. 228, № 5. – P. 1326-1335.

УДК 611.4 14.00.00

ЛИМФОЛОГИЯ КАК МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКАЯ НАУКА: СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ В РОССИИ И ИСТОРИЯ ИХ ФОРМИРОВАНИЯ

Петренко В.М.

Российская Академия Естественных Наук, Санкт-Петербург, e-mail: deptanatomy@hotmail.com

Согласно классическим представлениям, лимфатическая система состоит из лимфатических сосудов и узлов. Они образуют непрерывные пути оттока тканевой жидкости в виде лимфы с разным строением стенок, но всегда с эндотелиальной выстилкой. В Международных анатомической, гистологической и эмбриологической терминологиях лимфатическая система не рассматривается как самостоятельная анатомическая система, в отличие от лимфоидной системы, но без должного обоснования. В этой связи возникает вопрос о целесообразности рассмотрения лимфологии как самостоятельной науки о лимфатической системе. Считаю, что лимфатическая и лимфоидная системы являются специализированными подсистемами сердечно-сосудистой системы, соответствуют двум ее классическим отделам, лимфатическому и кровеносному, но в их связи с лимфоидной тканью. Лимфоток приносит антигены в лимфоузлы, другие вторичные лимфоидные образования и таким образом участвует в организации иммунитета. Поэтому лимфатическая и лимфоидная системы функционально сопрягаются на своей периферии. Структурно они объединяются посредством рыхлой соединительной ткани между лимфатическими и кровеносными сосудами, которая местами преобразуется в лимфоидную ткань, и так формируют анатомическую основу иммунитета – лимфоидно-лимфатический аппарат. Функциональная анатомия лимфатической системы в ее связи с лимфоидной системой находится в основе лимфологии – учения о строении и функциях лимфатической системы, включая ее защитную функцию, т.е. участие в организации иммунитета.

Ключевые слова: лимфология, лимфатическая система, лимфоидная система.

LYMPHOLOGY AS MEDICAL AND BIOLOGICAL SCIENCE: MODERN IDEAS IN RUSSIE AND HISORY OF THEIR FORMATION

Petrenko V.M.

Russian Academy of Natural History, St.-Petersburg, e-mail: deptanatomy@hotmail.com

Accodently classic ideas, lymphatic system consists of lymphatic vessels and lymph nodes. They form uninterrupted paths of tissue fluid flow out as lymph with different structure of their walls, but always with endothelial covering. Lymphatic system is not considered as independent anatomical system in International Anatomical, Histological and Embriological Terminologies, as distinct from lymphoid system, but without due substantiation. In this connection the question arises about expediency of consideration of lymphology as independent science about lymphatic system. I think, that lymphatic and lymphoid systems are special subsystems of cardiovascular system, correspond its two classic departments, the lymphatic and the blood, but in their connection with lymphoid tissue. Lymph flow brings antibodies into lymph nodes, another secondary lymphoid formations and thus takes part in organization of immunity. Thus lymphatic and lymphoid systems are conjugated functionally on their periphery. Structurally they are united by means of loose connective tissue between lymphatic and blood vessels, which transformates into lymphoid tissue in some seats, and so form anatomical base of immunity – lymphoid-lymphatic apparatus. Functional anatomy of lymphatic system with its connection with lymphoid system is in the base of lymphology – doctrine about structure and functions of lymphatic system, including its protective function, participation in organization of immunity.

Keywords: lymphology, lymphatic system, lymphoid system.

Введение

Лимфология как самостоятельная наука «выросла» из функциональной анатомии лимфатической системы (ЛСи), которая изучает ее строение в связи с функциями и в развитии [19]. Именно анатомы сформировали классические представления о ЛСи как системе лимфатических сосудов и узлов (ЛС, ЛУ), начиная с О. Rudbeck и Т. Bartolinus (XVII век) [1,9,19]. Позднее к ним присоединились другие морфологи, физиологи и клиницисты. Принято считать, что ЛСи (пере)открыл G. Aselius, сначала ЛС (1622), а затем ЛУ (1627). Конкретная дата рождения лимфологии как самостоятельной науки неизвестна. Но в огромной книге «Лим-

фология» [8] утверждается, что лимфология в современном понимании этого слова возникла в середине XX века на базе учения о ЛСи и что в 70-х годах прошлого столетия В.В.Куприянов определил лимфологию как синтетическую медико-биологическую науку, которая описывает структуру, функцию и патологию ЛСи, используя для этого методы морфологии, физиологии, биохимии, патологии и клиники.

Фундаментальная лимфология имеет две взаимосвязанные составляющие – морфологическую и физиологическую. На этой основе в 50-е годы XX века возникла клиническая лимфология в связи с рентгенографическими работами J.B. Kinmonth. Тогда-

то и объявили о самостоятельности лимфологии [2]. Ситуация в общем давно известная: анатомия и физиология являются базовыми научными дисциплинами, азбукой медицины. Ее частью стала современная лимфология – интегративная медико-биологическая наука, которая связана с такими совсем еще молодыми науками, как иммунология и клеточная биология [8]. И вдруг основание лимфологии стало рушиться: на гребне волны растущего интереса к иммунитету в Международной анатомической терминологии (Нью-Йорк, 1998) исключается термин «ЛСи», в раздел «Сердечно-сосудистая система» вводится подраздел «Лимфатические протоки и стволы», где ЛУ упоминаются, но подробно описываются в разделе «Лимфоидная система» [10].

Определение лимфологии: новейшая история вопроса

В разных энциклопедических словарях СССР и России сообщается, что лимфология – это раздел анатомии, изучающий строение ЛСи. До середины XX столетия никто, по крайней мере из известных ученых, и не помышлял о лимфологии как самостоятельной науке. Еще предостаточно было проблем в описании строения ЛСи даже на макроуровне, не говоря уже о микроскопическом строении ее звеньев. Электронный микроскоп еще не был создан. В 1914 г. Г.М. Иосифов написал следующее в общей части своей знаменитой книги [7]: «...в XX столетии на иностранных языках появились руководства, дающие цельное и весьма подробное анатомическое описание ЛСи человека на основании материала, добытого многочисленными исследованиями на протяжении от эпохи возрождения анатомии до наших дней. В руководствах анатомии на русском языке описание ЛСи представлено кратко и скудно снабжено рисунками». Отдельно, в сноске Г.М. Иосифов отметил, что Р. Bartels (1909) и Р. Poirier et al. (1909) в своих руководствах «дают очень подробное описание ЛСи, но уделяют очень мало места описанию органов, приводящих в движение лимфу. Составляя настоящую монографию, я имел в виду, во-первых, пополнить этот недочет и, во-вторых, дать краткое, но, по возможности, цельное описание ЛСи человека, поясняемое многочисленными рисунками». Причем ЛСи рассматривается Г.М. Иосифовым, как тогда и было

принято, в виде системы ЛС и ЛУ (правда, тогда их называли лимфатическими железами), что особенно заметно по оглавлению специальной части книги.

В 1940 г. ученик Г.М. Иосифова Д.А. Жданов писал: «ЛСи в ее структурах и функциях является... решающей базой, на которой разыгрываются процессы обмена веществ, развертываются реакции организма на инфекцию, распространяются новообразования... Она анатомически складывается из... ЛС, ... прерывающихся на своем пути ЛУ... ЛУ являются биологическими и механическими фильтрами для протекающей сквозь узлы лимфы... стенки синусов ЛУ имеют сетчатое или решетчатое строение» [1].

В 1983 г. В.В. Куприянов с соавторами [9] заявили: «Лимфология – наука о строении и функциях ЛСи... ЛСи принимает участие во всех жизненных процессах. С момента своего возникновения в лимфологии доминировали результаты макроскопических исследований, это была по существу макролимфология, объектами которой были ЛС и ЛУ. Позднее выяснилось, что появление ЛС есть следствие соединения микролимфоносных путей... микролимфологии была единодушно отведена коронная роль в лимфологии... Объектом исследования микролимфологии служит начальный (инициальный) отдел ЛСи, где происходит образование лимфы, рождаются первые пути лимфотока, взаимодействующие с окружающими их тканями... На уровне микролимфологии должны решаться вопросы оптимального соотношения структуры и функций». К этому времени морфологи уже лет 20 активно использовали электронный микроскоп для изучения строения ЛСи, в т.ч. микроЛС.

В 1990 г. Ю.И. Бородин и М.Р. Сапин с соавторами определили лимфологию как междисциплинарную науку, «изучающую строение и функции лимфатических капилляров, сосудов, узлов, протоков и стволов, способы их организации в систему, обеспечивающую жизнеспособность человека и животных». Отдельно было отмечено двойное назначение ЛУ как важнейших звеньев системы иммуногенеза и лимфатического русла [6].

В 1997 г. М.Р. Сапин начал свою дискуссионную статью с утверждения: «ЛСи по своей организации и функциям является частью лимфоидной системы... При участии ЛС через ЛУ проходит (профильтрывает-

ся) вся лимфа, в которую превращается всосавшаяся в лимфатические капилляры тканевая жидкость вместе с содержащимися в ней продуктами обмена веществ и оказавшимися в тканях чужеродными веществами. Свои защитные функции ЛСи распространяет почти на весь человеческий (животный) организм... ЛСи сформировалась не в качестве помощницы венозной системы... роль ЛСи заключается отнюдь не в дублировании венозного русла и выведении из органов и тканей воды и растворенных в ней веществ, а в удалении всего того, чего не должно быть в органах и тканях... ЛС выполняют транспортную функцию по выведению вместе с тканевой жидкостью из органов и тканей чужеродных, даже опасных для организма веществ и по возвращению этой жидкости вновь в кровь, а далее снова в тканевую жидкость. Так взаимосвязаны ЛС с ЛУ, в которых совершаются все действия по распознаванию и уничтожению образовавшихся в организме или попавших в него извне чужеродных веществ... Таким образом, ЛСи является частью всего защитного лимфоидного (иммунного) аппарата тела человека, включающего как центральные органы иммуногенеза (костный мозг и тимус), так и целый ряд других органов, расположенных в различных частях тела человека: на путях возможного внедрения в организм чужеродных веществ или на путях их следования в организме» [22]. В 2007 г. М.Р. Сапин уже в общетеоретической статье специально подчеркнул, что «ЛУ являются, по существу, главными органами ЛСи... Лимфатические капилляры и ЛС выполняют лишь роль «трубок», по которым тканевая жидкость (лимфа) поступает в ЛУ» [23]. Но если ЛСи рассматривается как часть лимфоидной (иммунной) системы и тем самым лишается самостоятельности, то не становится ли лимфология как учение о ЛСи частью иммунологии, учения об организации иммунитета?

Противоположный взгляд на эту проблему культивируется в Новосибирске, где уже лимфология «поглощает» иммунологию: ЛСи так или иначе включает лимфоидные структуры, а вместе с цитокинами, стволовыми клетками и соединительной тканью образует протективную систему, которая обеспечивает биологическую безопасность организма [8]. В 2012 г. Ю.И. Бородин с В.И. Коненковым и М.С. Любарским заявили: «Лимфология является инте-

гративной медико-биологической наукой, включающей в себя три больших раздела – лимфангиологию (науку о ЛСи), лимфоаденологию (науку о лимфоидной (иммунной) системе), интерстициологию (науку о рыхлой соединительной ткани)» [8]. В 2009 г. была опубликована статья Ю.И. Бородина [5], из которой становится понятным происхождение такого взгляда: 1) вслед за М.Г. Привесом [21], в Новосибирске тимус, селезенку, миндалины, лимфоидные бляшки и узелки видят в составе ЛСи на основании их якобы морфологической, онтогенетической и функциональной взаимосвязи, 1а) но еще Г.М. Иосифов отмечал, что из лимфоидной ткани состоят многие органы, сходные по значению с ЛУ, но они, в отличие от ЛУ, не стоят на пути крупных ЛС [7], не имеют афферентных ЛС, а кроме того, могут иметь иное происхождение [12,13,16,17]; 2) была учтена «компромиссная» точка зрения М. Földi et al. [24], согласно которой ЛСи является одновременно и частью сосудистой системы, как орган циркуляции, и частью иммунного аппарата. Соответственно лимфология была подразделена на лимфангиологию (учение о ЛС), часть ангиологии, и лимфаденологию (учение о ЛУ), часть иммунологии. Примечательно заключение Ю.И. Бородина в статье [5]: «Невозможно избавиться от ощущения, что сам термин «лимфология» для интегративной науки о протективной системе организма не охватывает всех ее аспектов. Может быть, в настоящее время мы находимся лишь у истоков будущей интегративной науки о биологической безопасности организма».

ЛСи и лимфоидная система – лимфология и иммунология

Итак, современная лимфология переживает определенный кризис [15] в своем развитии (болезнь роста?) в связи с попытками пересмотреть классические представления о ЛСи, ее строении и функциях, прежде всего – о структурных основах защитной функции ЛСи, ее отношении к организации иммунитета, а в следствие этого – представления о лимфологии как самостоятельной медико-биологической науке. Крайние точки зрения: 1) классическая – ЛСи организует иммунитет, сопряжена с ретикуло-эндотелиальной системой – селезенкой и др. (Жданов Д.А., 1940) [1]; 1а) неоклассическая – все лимфоидные образования входят в состав ЛСи (Привес М.Г. и др., 1974; Ко-

ненков В.И. и др., 2007) [8], 1б) однако еще Г.М.Иосифов в 1914 г. [7] отмечал, что из лимфоидной ткани состоят многие органы, сходные по значению с ЛУ, но они, в отличие от ЛУ, не стоят на пути крупных ЛС. Соответственно лимфоидные (точнее – кроветворные) образования можно подразделить на лимфатические (ЛУ, лимфоидные бляшки и узелки) и экстралимфатические (костный мозг, тимус, селезенка, миндалины, лимфоидные узелки) – с афферентными ЛС и без них (Петренко В.М., 2012) [13]; 2) современная, отражена в Международной анатомической терминологии (1998) [10], где термин «ЛСи» отсутствует, 2а) ЛСи – это часть лимфоидной системы, ЛС выполняют лишь роль «трубок», по которым тканевая жидкость (лимфа) поступает в ЛУ для очистки (Сапин М.Р., 1997, 2007) [22,23]. Концепция протективной системы [8] представляется мне по своей сути развитием: 1) идеи М.Р. Сапина о том, что ЛСи является частью защитного (лимфоидного / иммунного) аппарата тела человека. При этом главным органом ЛСи М.Р. Сапин считает ЛУ, поскольку в ЛУ происходит фильтрация тканевой жидкости (очистка лимфы) [22,23]; 2) концепции Ю.И. Бородина [3,4] о лимфатическом регионе с выходом на организменный уровень, причем ключевым органом лимфатического региона также оказывается ЛУ. В состав протективной системы входят тканевая жидкость, лимфа и кровь, прелимфатика, капиллярная сеть, ЛС и кровеносные сосуды, соединительная ткань, ЛУ, лимфоидные органы, тканевые и мигрирующие лимфоидные клетки, кооперирующие клетки нелимфоидной природы. В этой комплексной физиологической системе с защитными функциями были выделены 3 уровня организации: 1) базисный – стволовые клетки; 2) основной – соединительная ткань, лимфатические пути и лимфоидные органы; 3) регуляторный – цитокины.

Я считаю совершенно необоснованной и неадекватной упомянутую ревизию классических представлений о лимфологии как учении о ЛСи, которое существует в составе анатомии как часть ангиологии уже не одно столетие. Поскольку этот переполох в лимфологии вызван иммунологическим бумом в биологии и медицине, то для начала следует дать определение лимфоидной (иммунной) системе как анатомической системе (до сих пор превалируют ее цитологи-

стологические определения типа совокупности лимфоидных клеток и структур) и понять, в чем она принципиально отличается от ЛСи.

Я не рассматриваю ЛСи как часть лимфоидной системы [22,23] или последнюю в составе ЛСи [8]. Это два взаимосвязанных специализированных отдела сердечно-сосудистой системы. В основе лимфоидной (иммунной) системы, обеспечивающей иммунитет – овобождение внутренней среды от антигенов, находятся кровеносные сосуды, пути (ре)циркуляции лимфоидных клеток [13,15-17], в т.ч. между лимфоидными органами, первичными и вторичными, включая ЛУ. В основе ЛСи, организующей транспорт лимфы, находятся ЛС как дополнительный к венам дренаж органов «избытка» тканевой жидкости [12,14,15,18,19]. Протективная (точнее – иммунопротективная [16]) система в своей основе – это не ЛСи с защитными функциями по М.Г. Привесу [21], М.Р. Сапину [22] или Ю.И. Бородину и В.И. Коненкову [8], а лимфоидно-лимфатический аппарат, по моему определению [15-17], хорошо известному в Новосибирске [8], с множеством лимфатических регионов [3,4] на периферии.

ЛСи устроена как цепь межклапанных сегментов с разным строением стенок, организующих коллатеральный к венам дренаж органов, особый путь оттока из них антигенов. Эти специальные или собственные сегменты ЛСи – первый уровень ее общей организации (конституции), второй – генеральные (параартериальные) сегменты, общие с кровеносными сосудами, прежде всего с артериями. С ними и другими компонентами корпоральных сегментов лимфатическое русло объединяет рыхлая соединительная ткань: окружающие его ткани и органы – источник экстравазальных факторов лимфотока [14,18].

Лимфоидная система выглядит как специальная приставка сердечно-сосудистой системы: множественные лимфоидные муфты с разной сложностью строения окружают тканевые каналы и сосуды, как их насадки-биофильтры регулируют клеточный и белковый состав внутренней среды организма. Лимфоидные органы и образования тесно связаны с сосудами не только трофически-дренажной зависимостью, как прочие органы. Ряд из них, а именно – часть периферических / вторичных лимфоидных органов (ЛУ, лимфоидные бляшки и узел-

ки), по афферентным ЛС принимают периферическую лимфу с антигенами. Лимфоидная система и ЛСи объединяются на своей периферии в лимфоидно-лимфатический аппарат: периферические лимфоидные образования и пути лимфооттока из всех органов кооперируются для обеспечения генотипического гомеостаза организма. Их посредником и конъюгатором становится межсосудистая соединительная ткань, местами она преобразуется в лимфоидную ткань, в т.ч. между лимфатическими синусами и кровеносными микрососудами ЛУ. Этот орган принадлежит к ЛСи, и лимфоидной системе, устроен как специальный, емкостный лимфангион лимфоидного типа (его интима гиперплазирована и инфильтрирована лимфоцитами), встроенный в цепь обычных экстраорганных лимфангионов и функционирующий как противоточная лимфогемодинамическая система: по афферентным ЛС и синусам в вещество ЛУ поступает периферическая лимфа с антигенами, а по кровеносным сосудам – клетки крови (макрофаги и лимфоциты). В других лимфоидных образованиях роль афферентных ЛС и синусов могут выполнять тканевые каналы или специальные кровеносные микрососуды.

Лимфатические пути – это часть вен, выключенная из кровотока в ходе развития (эволюции и онтогенеза) и облегчающая поступление через их более тонкие стенки из тканей в кровяной поток крупнодисперсных частиц и клеток, в т.ч. лимфоидных и опухолевых. Корни ЛСи слепо замкнуты и связаны с замкнутой в круг кровеносной системой посредством интерстициальных каналов (рыхлой соединительной ткани) в единую циркуляционную систему организма. Так же образуется функциональный анастомоз между кровеносными микрососудами и микроЛС в ЛУ, которые являются двойными органами – лимфатическими и лимфоидными, причем с афферентными ЛС [12-19]. Таким образом, ЛСи вовлекается в организацию иммунитета через лимфоток. Лимфатические пути непрерывны, в т.ч. в ЛУ, выстланы эндотелием разной толщины и плотности. Лимфатический эндотелий является барьерной тканью эпителиального типа и способен к фагоцитозу [1,6]. В ЛУ его дополняют ретикулярная и лимфоидная ткани, значительно усиливающие барьерные функции лимфатических путей, переводящие их на качественно новый уро-

вень организации. ЛСи можно рассматривать как комплекс ЛС (пути оттока тканевой жидкости в виде лимфы из органов в вены) и лимфоидных образований вокруг них – ЛУ (биофильтры внеорганный лимфы), а также более простых (лимфоидные бляшки, узелки).

Более того, сосуды – это не только стенки трубок с эндотелиальной выстилкой, но и содержимое их полости – кровь, начиная с кровяных островков в стенках желточного мешка, которые являются одновременно и закладками его сосудистого русла, и первичными кроветворными образованиями. Таким образом, тесная морфофункциональная связь сосудов с кроветворными органами индетерминирована генетически. Кроветворные, в т.ч. лимфоидные (иммунные), органы возникают на основе кровеносных сосудов или ЛС, но при участии кровеносных сосудов, т.е. изначально являются частями сердечно-сосудистой системы. Из кровеносных сосудов в стромальные зачатки ЛУ (инвагинации в просвете ЛС) поступают клетки крови с последующей их трансформацией в лимфоидные зачатки ЛУ [11,17,19]. И в дефинитивном состоянии кроветворные органы богато васкуляризованы, включая сети специальных микрососудов в веществе, которые погружены кроветворную ткань и / или тесно контактируют с ней, например – промежуточные и краевой синусы ЛУ.

Поэтому я не вижу необходимости кардинально пересматривать прежние определения лимфологии [6,9] – это наука о ЛСи во всех ее проявлениях и связях, включая связь с лимфоидной системой. В центре внимания лимфологии находится лимфоток, его факторы и значение для жизнедеятельности всего организма. И определение ЛСи (ЛС ↔ ЛУ) по Д.А. Жданову [1] остается в силе, но уточняется с учетом достижений современной науки. Иммунология – наука об иммунитете и его организации, иначе говоря, о лимфоидной системе во всех ее проявлениях и связях (иммунопротективная система), одной из них является связь с ЛСи (лимфоидно-лимфатический аппарат как анатомическая основа иммунитета). Лимфология и иммунология – это самостоятельные медико-биологические науки, взаимосвязанные через лимфоток в плане организации иммунитета. Так же, как ЛСи и лимфоидная система, взаимосвязанные не только функционально (их аппарат

служит анатомической основой иммуно-протективной системы), но и местами структурно (ЛУ и т.п. лимфоидные образования с афферентными ЛС).

Заключение

При всем различии подходов к оценке ЛСи, ученые России всегда подчеркивают важную ее роль в жизнедеятельности человека и животных, включая такие ее функции, как дренажная, защитная (участие в иммунитете), дезинтоксикационная [1,3-9, 12, 14-23]. Кроме того, современные концепции о лимфатическом регионе, протективной системе и конституции ЛСи исходят из принципа целостности организма, кооперации ЛСи с другими его частями. Сегодня в России научные исследования по этой проблеме проводятся в двух направлениях: 1) функциональном – иммунная система М.Р. Сапина, частью которой является ЛСи, и протективная система В.И. Коненкова (лимфоидные образования в составе ЛСи), в обоих случаях ЛУ рассматриваются как ключевые органы; 2) морфофункциональном – мои концепции о конституции ЛСи с ее двухъярусной сегментарной организацией и о лимфоидно-лимфатическом аппарате, он формируется путем сопряжения лимфатического и кровеносного русла посредством рыхлой соединительной ткани между ними, которая местами трансформируется в лимфоидную ткань, в т.ч. ЛУ. Идею единства структуры и функции, которую П.Ф. Лесгафт отстаивал как важнейшую в развитии анатомии, я считаю ключевой при рассмотрении ЛСи и ее роли в лимфологии [20]:

1) ЛСи реально существует как самостоятельная анатомическая система ЛС и ЛУ, т.е. я придерживаюсь классического определения ЛСи по О. Rudbeck и Т. Bartolinus;

1а) ЛСи в своей основе – это лимфатическое русло, т.е. непрерывные пути оттока тканевой жидкости в виде лимфы с разным строением стенок, местами они включают лимфоидную ткань, но всегда с эндотелиальной выстилкой, хотя и с разными толщиной и плотностью;

2) лимфоидная система и ЛСи являются специализированными подсистемами сердечно-сосудистой системы, соответствуют двум ее классическим отделам, кровеносному и лимфатическому, но в их связи с лимфоидной тканью;

3) ЛСи и лимфоидная системы сопрягаются на своей периферии;

3а) их функциональное сопряжение обеспечивает лимфоток, который участвует в организации иммунитета как источник антигенов для вторичных лимфоидных образований, в т.ч. для ЛУ, которые рассматриваются как функциональный анастомоз кровеносных сосудов и ЛС в виде двухстороннего гемолимфатического насоса, а функционируют как противоточная лимфогемодинамическая система;

3б) структурно ЛСи и лимфоидная системы объединяются посредством рыхлой соединительной ткани между ЛС и кровеносными сосудами, которая местами преобразуется в лимфоидную ткань, включая паренхиму ЛУ,

3в) лимфоидно-лимфатический аппарат образует анатомическую основу иммунитета;

4) поэтому функциональная анатомия ЛСи в ее связи с лимфоидной системой находится в основе современной лимфологии – учения о строении и функциях ЛСи, включая защитную функцию, участие ЛСи в организации иммунитета.

Список литературы

1. Жданов Д.А. Функциональная анатомия лимфатической системы. – Горький: Горьковский медицинский институт, 1940. – Вып. 9. – 375 с.
2. Бенда К., Цыб А.Ф., Баржинка Л.И. и др. Лимфэдема конечностей. – Прага: Авиценум, 1987. – 331 с.
3. Бородин Ю.И. Лимфатический регион. Структура и функции: материалы II Съезда физиологов Сибири и Дальнего Востока. – Новосибирск, 1995. – Ч. 1. – С. 51.
4. Бородин Ю.И. Регионарный лимфатический дренаж и лимфодетоксикация // Морфология. – 2005. – Т. 128. – № 4. – С. 25-28.
5. Бородин Ю.И. Лимфология как интегративная медико-биологическая наука // Вестник лимфологии. – 2009. – № 4. – С. 6-9.
6. Бородин Ю.И., Сапин М.Р., Этинген Л.Е. и др. Общая анатомия лимфатической системы. – Новосибирск: Наука СО, 1990. – 243 с.
7. Иосифов Г.М. Лимфатическая система человека с описанием аденоидов и органов движения лимфы. – Томск: Известия Томского университета, 1914. – 100 с.
8. Коненков В.И., Бородин Ю.И. и Любарский М.С. Лимфология. – Новосибирск: Манускрипт, 2012. – 1104 с.
9. Куприянов В.В., Бородин Ю.И., Караганов Я.Л., Выренков Ю.Е. Микролимфология. – М.: Медицина, 1983. – 288 с.
10. Международная анатомическая терминология / под ред. Л.Л. Колесникова. – М.: Медицина, 2003. – 424 с.
11. Петренко В.М. Эволюция и онтогенез лимфатической системы. 2-е изд-е. – СПб.: ДЕАН, 2003. – 336 с.
12. Петренко В.М. Лимфатическая система: определение // Успехи современного естествознания. – 2011. – № 3. – С. 23-27.
13. Петренко В.М. Лимфоидная система? // Журнал теоретической и практической медицины. – 2011. – Т. 9. – С. 270-272.
14. Петренко В.М. Конституция лимфатической системы // Бюллетень СО РАМН. – 2012. – Т. 32. – № 2. – С. 29-35.

15. Петренко В.М. Функциональная анатомия лимфатической системы: современные представления и направления исследований // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2013. – № 12. – С. 94-97.
16. Петренко В.М. Иммунопротективная система и ее устройство // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2014. – № 8. – Ч. 3. – С. 67-70.
17. Петренко В.М. Каузальная механика морфогенеза лимфоидно-лимфатического аппарата // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2014. – № 9. – Ч. 2. – С. 78-81.
18. Петренко В.М. Конституция лимфатической системы. – СПб.: ДЕАН, 2014. – 60 с.
19. Петренко В.М. Функциональная анатомия лимфатической системы. – М.-Берлин: Директ-Медиа, 2014. – 116 с.
20. Петренко В.М. Функциональная анатомия лимфатической системы и лимфология: Материалы V съезда лимфологов России. – М., 2014. – С. 76-77.
21. Привес М.Г., Лысенков Н.К., Бушкович В.И. Анатомия человека. 12-е изд-е. – СПб.: СПбМАПО, 2004. – 720 с.
22. Сапин М.Р. Новый взгляд на лимфатическую систему и ее место в защитных функциях организма // Морфология. – 1997. – Т. 112. – № 5. – С. 84-87.
23. Сапин М.Р. Лимфатическая система и ее роль в иммунных процессах // Морфология. – 2007. – Т. 131. – № 1. – С. 18-22.
24. Földi M., Kubik S. Lehrbuch der Lymphologie. – Stuttgart – Jena – New York: Gustav Fischer Verlag, 1991. – 225 s.

УДК 616.43

ПРИЕМЫ БИБЛИОГРАФИЧЕСКОГО ПОИСКА ИНФОРМАЦИИ ПО ЭНДОКРИНОЛОГИИ В ЭЛЕКТРОННОМ КАТАЛОГЕ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НАУЧНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ БИБЛИОТЕКИ

Решетова О.Н.

*Частное учреждение образовательная организация высшего образования
«Медицинский университет «Реавиз», Самара, e-mail: mail@reaviz.ru*

Цель исследования: проанализировать приемы библиографического поиска информации по эндокринологии в электронном каталоге Центральной научной медицинской библиотеки для оптимизации навыков работы с интернет-ресурсами.

Материалы и методы: анализ путеводителей по Рунет-ресурсам электронной медицинской библиотеки.

Обсуждение: В статье описаны приемы библиографического поиска информации по эндокринологии в электронном каталоге Центральной научной медицинской библиотеки. Изложение библиографических путеводителей позволит оптимизировать поиск необходимой информации в электронном каталоге Центральной научной медицинской библиотеки.

Вывод: приведенные приемы библиографического поиска по эндокринологии в электронном каталоге Центральной научной медицинской библиотеки направлены облегчить специалистам задачу получения необходимой информации и структурировать навыки работы с интернет-ресурсами.

Ключевые слова: эндокринология, Рунет, приемы библиографического поиска, Центральная научная медицинская библиотека.

BIBLIOGRAPHIC SEARCHING TECHNIQUES FOR INFORMATION ON ENDOCRINOLOGY IN THE ELECTRONIC CATALOG OF THE CENTRAL SCIENTIFIC MEDICAL LIBRARY

Reshetova O.N.

*Private Professional Institution of Higher Education "Reaviz" Medical University,
Samara, e-mail: mail@reaviz.ru*

Objective: to analyze bibliographic techniques of searching for information on endocrinology in the electronic catalog of the Central Scientific Medical Library to optimize the skills of working with on-line resources.

Materials and Methods: analysis of guides for Runet resources of the electronic Medical Library.

Discussion: This article describes bibliographic techniques of searching of information on endocrinology in the electronic catalog of the Central Scientific Medical Library. A summary of bibliographic guides will allow optimizing the search for necessary information in the electronic catalog of the Central Scientific Medical Library.

Conclusion: the cited bibliographic techniques of searching for information on endocrinology in the electronic catalog of the Central Scientific Medical Library are aimed at facilitating the task of obtaining necessary information by specialists and structuring their skills of working with on-line resources.

Keywords: endocrinology, Internet, Runet, bibliographic searching techniques, Central Scientific Medical Library.

Введение

В настоящее время целью использования Рунета в медицине, в том числе, в эндокринологии, является приобретение специалистами актуальной медицинской информации. Однако доступ к ней затрудняется отсутствием достаточных навыков поиска. Структуризация и изложение библиографических путеводителей позволит упростить задачу получения необходимой информации в электронном каталоге Центральной научной медицинской библиотеки [1,2,3].

Объектом исследования являются библиографические путеводители электронного каталога Центральной научной медицинской библиотеки.

Обсуждение

В Центральной научной медицинской библиотеке (ЦНМБ) (<http://www.scsml.rssi.ru>) с 1988 г. ведется электронный каталог «Российская медицина». [5].

Работа с базой данных «Российская медицина» требует знания методики библиографического поиска и приемов составления поискового запроса.

Библиографический поиск – это процесс нахождения необходимой библиографической информации по формальным и (или) содержательным признакам документа [4,5].

Преимущества сетевого библиографического поиска перед традиционным очевидны:

- поиск проводится на базе огромного круга источников, значительная часть которых без Интернета была бы недоступна;
- отличается оперативностью, недоступной при других формах библиографического поиска;

• предполагает возможность быстрой смены по ходу решения поисковой задачи, форм и методов ее решения – возможность смены поисковых систем, баз данных, электронных каталогов разных библиотек, возможность быстрого уточнения запроса и так далее.

Для успешного осуществления поиска **ОЧЕНЬ ВАЖНО** правильно построить запрос!

Общие правила построения запроса для большинства библиографических поисковых систем сводятся к следующему:

- прописные и строчные буквы не различаются;
- ключевые слова пишутся во множественном числе, кроме неисчисляемых существительных;
- поиск можно производить по начальным и конечным слогам слов, а также по слогам из середины слова, проводя операцию усечения;
- порядок следования полей не имеет значения, если они связаны булевыми операторами **И** или **ИЛИ**;
- порядок следования полей очень важен, если они связаны булевым оператором **НЕ**.

Логические булевы операторы используются для определения вида связи между строками поискового предписания. Использование булевых операторов **И (AND)**, **ИЛИ (OR)**, **НЕ (NOT)** – это отдельный серьезный вопрос, поэтому остановимся на нем подробнее.

Профиль поиска часто составляется на основе так называемой булевой логики. Для построения сочетаний тех элементов библиографической записи, которые становятся поисковыми признаками, в автоматизированных информационных системах используются логические операторы булевой алгебры **И**, **ИЛИ**, **НЕ**. Благодаря этим операторам можно комбинировать ключевые слова для поиска так, чтобы ответ включал всю ту информацию, которая вам нужна, и ничего лишнего.

Оператор **И** (другие обозначения **&**, **AND**) – оператор пересечения, связывает два элемента запроса: оба термина или фразы, связанные этим булевым оператором, должны появиться во всех найденных документах. Это не обязательно означает, что они связаны концептуально или даже находятся в тексте в непосредственной близости. Данный оператор сужает поиск. Напри-

мер, запрос: **Шерешевский Н. А. И 1957**, подразумевает, что нужно найти такие библиографические записи, где есть **Шерешевский Н. А. и 1957** одновременно. В результате мы получим работы Н.А. Шерешевского, изданные в 1957 г.

Оператор **ИЛИ (OR)** – оператор объединения. Оператор **ИЛИ** используется, когда вводятся синонимы или термины, объединенные иерархическими связями «род-вид» (сражение – бой – битва; биржевые служащие – брокеры – маклеры). Это удобно для построения концепций из связанных терминов, которые имеют одинаковые или похожие значения, но различаются по написанию.

Данный оператор расширяет поиск. Например, запрос: **дети ИЛИ молодежь ИЛИ подростки ИЛИ школьники**, подразумевает, что нужно найти такие библиографические записи, где есть хотя бы одно из этих слов, и все их выдать на экран одним перечнем.

Оператор **НЕ (NOT)** – отрицание. Помогает исключить из поиска ненужный поисковый признак. Термин или фраза, которому предшествует этот булев оператор, абсолютно исключается из результатов. Любой документ, содержащий исключенный термин, не будет воспроизведен в качестве результата поиска. Например, формулируем запрос: «клиническая эндокринология **НЕ Шерешевский**». Здесь мы показываем, что нужны публикации по клинической эндокринологии, но работы Шерешевского исключаем (уже прочли).

Всегда предпочтительнее проводить поиск по словам без окончаний, без мягкого знака на конце слова и без некоторых суффиксов. Например, чтобы были найдены записи, содержащие в заголовке такие слова, как **детский, молодежный, подросток, школьники**, следует ввести в запрос: **дет ИЛИ молодежь ИЛИ подрост ИЛИ школьник**, т. е. произвести операцию усечения слов справа.

Кроме усечения справа при поиске по базам данных и электронным каталогам часто используются усечение слева и усечение в середине слова. В разных системах усечения могут производиться различными символами: *, ?, \$, # и др.

Изучим базу данных «**Российская медицина**» с главной страницы сайта ЦНМБ (<http://www.scsml.rssi.ru>), воспользовавшись опцией левостороннего меню [5].

Всплывающее окно предложит два варианта входа в базу данных: Вход *по паролю* или *Свободный вход*. Выбираем *Свободный вход*.

Поиск по базе данных «Российская медицина» осуществляется через интерфейс системы OPAC-Global.

Для дальнейшей работы предлагается выбрать один из трех видов поиска: *Базовый*, *Расширенный*, *Профессиональный*.

Если известны автор и/или заглавие издания, то проще воспользоваться формой для составления запроса в *Базовом поиске*. Поисковые поля *Автор* и *Заглавие* сопряжены со словарями. Этой формой также можно пользоваться и при поиске по предмету или ключевому слову, используя строку ввода *Все поля*.

В целях развернутого поиска используется форма *Расширенного поиска*. Основное отличие *Расширенного* интерфейса от *Базового* состоит в том, что здесь поиск может осуществляться при помощи булевых операторов *И*, *ИЛИ*, *НЕ*.

Кроме того, при использовании *Расширенного* интерфейса возможен самостоятельный выбор области поиска из выпадающего меню.

Поисковая форма состоит из трех строк, по каждой из которых необходимо определить собственную область поиска. Поисковые поля сопряжены со словарями (кроме опции «Все поля»).

Предположим, что нам необходимо найти диссертацию Чувакова по основам обучения больных сахарным диабетом, самоконтролю заболевания.

Для проведения поиска необходимо выполнить следующие действия:

Выбираем из выпадающего меню первую область поиска – *Автор*. Вводим в поисковую строку: *чуваков*.

Выбираем из выпадающего меню вторую область поиска – *Везде по ключевым словам*. Заполняем поисковую строку для выбранной области поиска по правилам заполнения полей поиска: *диабет**. Усечение справа производим звездочкой*.

Выбираем третью область поиска – *Везде по ключевым словам*, и вводим в поисковую строку *самоконтроль**.

Поскольку поиск осуществляется по нескольким полям, они связываются между собой одним из трех логических операторов. В нашем случае необходимо соединить поля логическим оператором *И*.

Нас интересуют только диссертации, поэтому воспользуемся опцией *Ограничения по форме содержания* и с помощью выпадающего меню выберем *Диссертации/Автореферат*.

Нажимаем слева или внизу кнопку *Искать* и получаем 2 документа, соответствующие запросу. Результаты поиска выводятся в виде таблицы кратких библиографических записей. Для просмотра полной формы библиографической записи следует пометить галочкой нужные документы и нажать кнопку *Показать*. Откроется дополнительное окно с полным библиографическим описанием диссертации.

Для проведения нового поиска следует вернуться к окну с краткими результатами предыдущего поиска и активизировать опцию *Вернуться к поиску*.

Проведем следующий поиск. Предположим, нам надо найти статьи, изданные за последние 3 года, об ожирении у взрослых любой возрастной группы, ожирение у детей нас не интересует.

Для проведения поиска необходимо выполнить следующие действия:

Выбираем из выпадающего меню первую область поиска – *Везде по ключевым словам*. Заполняем поисковую строку для выбранной области поиска по правилам заполнения полей поиска: *ожирен**. Усечение справа производим звездочкой*.

Чтобы исключить литературу о детском ожирении из результатов поиска, выбираем вторую область поиска – *Везде по ключевым словам*, и вводим в поисковую строку *дет**.

В данном случае необходимо соединить поля логическим оператором *НЕ*.

Поскольку нам нужна литература за последние 3 года, ограничиваем года публикации, введя с *2013 по 2015*.

Нас интересуют только статьи, поэтому воспользуемся опцией *Ограничения по форме содержания* и с помощью выпадающего меню выберем *Аналитика*.

Нажимаем слева или внизу кнопку *Искать* и получаем 147 документов, соответствующих запросу.

Теперь пометим нужные нам статьи и посмотрим их полное библиографическое описание [5].

Вывод

Приведенные приемы библиографического поиска информации по эндокринологии

гии в электронном каталоге Центральной научной медицинской библиотеки позволят облегчить специалистам задачу получения необходимой информации и оптимизировать навыки работы с интернет-ресурсами [3].

Список литературы

1. Бузиашвили И.И. Всемирная компьютерная сеть Интернет в помощь эндокринологам и пациентам с заболеваниями эндокринных желез / И.И. Бузиашвили, В.В. Фадеев, Г.А. Мельниченко // Проблемы эндокринологии. – 2002. – Т. 48, № 1. – С. 37-40.
2. Старостина Е. Г. Дистанционное медицинское интернет-консультирование и обучение врачей и больных сахарным

диабетом и ожирением: (двухлет. опыт работы) / Е.Г. Старостина, А.В. Древалъ // Сахарный диабет. – 2002. – № 3. – С. 52-58.

3. Путеводитель по медицинским ресурсам Интернета [Электронный ресурс] / РНБ; авт.-сост.: Т.И. Угорская, Н.Л. Щербак; ред. В.Н. Дружинина. – Электрон. дан. – Санкт-Петербург: [б. и., б. г.]. – Режим доступа: http://www.nlr.ru:8101/res/inv/ic_med/index.php. – Загл. с экрана.

4. Царский И. Медицинские интернет-ресурсы [Электронный ресурс] // PC Week Doctor: интернет-журнал. – Электрон. журн. – Москва: ЗАО «СК Пресс», сор. 2008. – № 3. – Режим доступа: <http://www.pcweek.ru/themes/detail.php?ID=114687>. – Загл. с экрана.

5. Центральная Научная Медицинская Библиотека [Электронный ресурс] / ГОУ ВПО ММА им. И.М. Сеченова Росздрава. – Электрон. дан. – [Москва: б. и.], сор. 2008. – Режим доступа: <http://www.scsml.rssi.ru>. – Загл. с экрана.

УДК 616.89

ОРГАНИЗАЦИЯ ПСИХОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ ДЛЯ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С НАРУШЕНИЯМИ СЛУХА И ЗРЕНИЯ

Романова О.Б.*ЛМП ОБУЗ «ОКПБ «Богородское», Иваново, e-mail: elena37r@yandex.ru*

В статье рассматривается организация психологической помощи детям и подросткам имеющим нарушения слуха и зрения, как в России, так и за рубежом. Приводится базовое отечественное и зарубежное законодательство, изменения в нем, основные тенденции сочетания правовой базы специального образования и психологической помощи в разных странах. Особо в работе уделено внимание методологическим подходам в организации обучения детей с нарушением слуха и зрения, а также общим принципам сбережения здоровья при обучении детей в школах. Система психологической помощи детям и подросткам с ограниченными возможностями здоровья состоит из психологической диагностики, психологического консультирования, психокоррекции, психологической поддержки, психопрогностики и психологического сопровождения. Все эти компоненты взаимосвязаны между собой. Для того чтобы воспитание и обучение детей и подростков с нарушением слуха и зрения были успешными, необходима правильная оценка их возможностей и выявление их особых образовательных потребностей.

Ключевые слова: психологическая помощь, дети и подростки, нарушения слуха и зрения.

THE ORGANIZATION OF PSYCHOLOGICAL ASSISTANCE FOR CHILDREN AND TEENAGERS WITH THE HEARING DISORDER AND SIGHT

Romanova O.B.*ОКПБ «Bogorodskoe», Ivanovo, e-mail: elena37r@yandex.ru*

In article the organization of psychological assistance to the children and teenagers having a hearing disorder and sight as in Russia, and abroad is considered. The basic domestic and foreign legislation, changes in it, the main tendencies of a combination of legal base of vocational education and psychological assistance is provided in the different countries. Especially in work the attention to methodological approaches in the organization of training of children with a hearing disorder and sight, and also to the general principles of saving of health is paid when training children at schools. The system of psychological assistance to children and teenagers with limited opportunities of health consists of psychological diagnostics, psychological consultation, psychocorrection, psychological support, psychoprognostrics and psychological maintenance. All these components are interconnected among themselves. In order that education and training of children and teenagers with a hearing disorder and sight were successful, the correct assessment of their opportunities and identification of their special educational needs is necessary

Keywords: psychological assistance, children and teenagers, hearing disorder and sight

В последнее время особенной острой является проблема роста числа детей имеющих нарушения в психическом и соматическом развитии. По данным Всемирной организации здравоохранения (2014) 19 миллионов детей имеют нарушения зрения. Из них у 12 миллионов детей нарушения зрения вызваны аномалиями рефракции – состояниями, которые можно легко диагностировать и корректировать. Для 1,4 миллиона детей, имеющих необратимую слепоту на всю оставшуюся жизнь, необходимы мероприятия по зрительной реабилитации для их полного психологического и личного развития. По данным ВОЗ (2015) – 32 миллиона детей страдают от инвалидизирующей (потеря слуха в слышащем ухе, превышающая у детей 30 дБ) потери слуха.

В 22 коррекционных образовательных учреждениях Ивановской области обучается 2713 детей, имеющих нарушения слуха,

зрения, речи, опорно-двигательного аппарата и интеллекта.

В соответствии с федеральном законе «Об образовании в Российской Федерации» от 29.12.2012 № 273-ФЗ (ред. от 25.11.2013) обучающийся с ограниченными возможностями здоровья – физическое лицо, имеющее недостатки в физическом и (или) психологическом развитии, подтвержденные психолого-медико-педагогической комиссией и препятствующее получению образования без создания специальных условий. По классификации А.Р. Маллера к категории лиц с ограниченными возможностями здоровья относятся в то числе и глухие, слабослышащие, позднооглохшие, незрячие и слабовидящие.

В этой статье рассматривается организация психологической помощи детям и подросткам имеющим нарушения слуха и зрения как в России, так и за рубежом.

В соответствии с Международной классификацией болезней-10 (МКБ-10), существует четыре уровня зрительной функции:

1. Нормальное зрение
2. Умеренное нарушение зрения
3. Тяжелое нарушение зрения
4. Слепота

Потеря слуха может быть: лёгкой, умеренной, тяжёлой или глубокой.

Права детей и подростков, имеющих нарушения слуха и зрения, определены в рамках международно-правовых норм для инвалидов, а также в общегражданских актах и подтверждены рядом документов Организации Объединенных Наций (ООН): «Всеобщая декларация прав человека», «Декларация о правах инвалидов», стандартные правила ООН «Обеспечения равных возможностей инвалидов».

В Российской Федерации в числе законодательных решений в области защиты прав человека, касающихся детей имеющих нарушения слуха и зрения, можно назвать следующие: «Конституция Российской Федерации», «Семейный кодекс Российской Федерации», закон «О языках народов Российской Федерации», «О социальной защите инвалидов в Российской Федерации», закон «Об образовании», «Об основах охраны здоровья граждан Российской Федерации», региональные законодательные акты. В области здравоохранения можно выделить следующие законодательные акты: Приказ Минздрава России от 09.04.2015 № 178н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению по профилю «сурдология-оториноларингология»; Приказ Минздрава Российской Федерации от 25.10.12 № 442н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи детям при заболеваниях глаза, его придаточного аппарата и орбиты». На региональном уровне можно выделить следующие документы: закон «Об образовании в Ивановской области», «Об областной целевой программе «Дети-инвалиды», региональный закон «О защите прав ребёнка»; Приказ Департамента образования Ивановской области от 03.02.2014 № 138-о; Приказ Департамента здравоохранения Ивановской области от 06.02.2014 № 21 об утверждении состава психолого-медико-педагогической комиссии Ивановской области по отбору детей с нарушением слуха в специальные (коррекционные) образовательные учреждения, реализующие адаптированные образователь-

ные программы; Приказ Департамента образования Ивановской области от 31.03.2014 № 451-о; Приказ Департамента здравоохранения Ивановской области от 04.04.2014 № 94 об утверждении состава психолого-медико-педагогической комиссии Ивановской области по отбору детей с нарушениями зрения в специальные (коррекционные) образовательные учреждения.

В декабре 2014 года Министерством образования были утверждены два федеральных государственных образовательных стандарта для детей с ограниченными возможностями здоровья: начального общего образования для детей с нарушением слуха (глухих, слабослышащих и позднооглохших), для детей с нарушением зрения (слепых, слабовидящих). В нашем регионе в апробации новых стандартов участвует Ивановская школа-интернат для детей с нарушениями зрения.

Российская система образования детей и подростков с нарушениями слуха и зрения включает: Дома ребёнка, реабилитационные центры для детей раннего возраста; дошкольные образовательные учреждения (ДОУ) компенсирующего вида для слабовидящих детей; ДОУ комбинированного вида для пребывания детей с нарушениями слуха и зрения; школы-интернаты I вида для незрячих; II вида для слабослышащих и позднооглохших; III вида для незрячих; IV вида для слабовидящих; массовые школы для интегрированного обучения детей и подростков с нарушениями слуха и зрения.

Закон «Об образовании в Российской Федерации» от 01.09.13 отдаёт приоритет инклюзивному образованию, которое предполагает обучение детей с ограниченными возможностями не в специализированном, а в обычном учебном заведении. При этом они по-прежнему могут получать образование и в специальных учреждениях.

Специальная (коррекционная) общеобразовательная школа-интернат для незрячих детей (I вида). Обеспечивает незрячим детям общеобразовательную и первую профессионально-трудовую подготовку. Включает в свой состав I–XII классы, подготовительный класс для детей шестилетнего возраста, не получивших дошкольной подготовки. Дети получают основное общее образование за 11 лет (и за 12, если начали обучение с подготовительного класса). Выпускники, которые планируют получить полное среднее образование, могут об-

учаться в специально создаваемых для этого классах. В школах I вида образовательный процесс включает следующие ступени: 1 – первоначальный период – подготовительный класс; 2 – начальное образование – 5-6 лет или 6-7 лет в случае обучения в подготовительном классе; 3 – основное общее образование – 5-6 лет; 4 – среднее (полное) общее образование – 2 года, как правило в структуре вечерней школы.

Наполняемость классов – не более 6 детей.

Специальная (коррекционная) общеобразовательная школа-интернат для слабослышащих и позднооглохших детей (II вида). Имеет два отделения: 1 отделение – для детей с лёгким недоразвитием речи и нарушением слуха; 2 отделение – для детей с глубоким недоразвитием речи и нарушением слуха. Во 2 отделении имеется подготовительный класс для детей шестилетнего возраста без дошкольной подготовки. Учащиеся 1 отделения за 10 лет и учащиеся 2 отделения за 12 лет обучения получают образование в объеме массовой неполной средней школы и первичную профессионально-трудоуводящую подготовку.

В школах II вида коррекционно-образовательный процесс включает следующие ступени: 1 – начальное общее образование (подразделяется на два отделения) – 1 отделение – 4-5 лет, 2 отделение – 5-6 или 6-7 лет; 2 – основное общее образование – 6 лет в первом и во втором отделении; 3 – среднее (полное) общее образование – 2 года в первом и во втором отделении. Выбор образовательного варианта в школах II вида зависит от показателей речевого и умственного развития ученика.

В составе специальных школ-интернатов для глухих, слабослышащих и позднооглохших детей, при наличии соответствующего контингента, организуются классы для детей со сложными дефектами, включающими, помимо нарушения слуха, нарушения опорно-двигательного аппарата или нарушения интеллекта (задержку психического развития, олигофрению в степени дебильности). Предельная наполняемость классов и воспитательных групп – 12 человек, а для детей со сложными дефектами – 5-7 человек.

Продолжить, незавершённое по тем или иным причинам обучение выпускники могут через систему государственных вечерних сменных школ. XII-XV классы специальной средней общеобразовательной вечерней (сменной) и заочной школы для лиц

с недостатками слуха. Наполняемость классов очной формы обучения не менее 8 человек. В XIII-XV классах вечерней или заочной специальной школы глухие и слабослышащие после окончания специальной школы-интерната получают полное среднее образование.

Обучение детей и подростков с нарушением слуха по программе общеобразовательной школы возможно в том случае, если снижение слуха (в речевой области) до 60 Дб без сопутствующих отклонений в развитии. Для таких детей должны быть созданы специальные образовательные условия. Используются следующие организационные формы:

- специальные классы в общеобразовательном учреждении с организацией совместных со слышащими сверстниками занятий и внеклассной работы;
- дети с нарушением слуха (1-3 человека) находятся в коллективе обычного класса общеобразовательного учреждения.

В специальных классах обучение осуществляется по общеобразовательной программе учителем дефектологом-сурдопедагогом. В коллективе обычного класса обучение осуществляет педагог этого учреждения при поддержке следующих специалистов: учитель дефектолог-сурдопедагог, методист, психолог, логопед, социальный педагог.

При использовании этих двух форм обязательным является наличие дополнительных коррекционных занятий с детьми.

Специальная (коррекционная) общеобразовательная школа-интернат для незрячих детей (III вид). Включает следующие ступени: 1 – начальное общее образование (4-5 лет); 2 – основная или неполная средняя школа (5-6 лет); 3 – средняя школа (2 года).

Специальная (коррекционная) общеобразовательная школа-интернат для слабовидящих детей (IV вида). В такой школе могут также обучаться дети с косоглазием и амблиопией, имеющих остроту зрения выше 0,4. В школах IV вида образовательный процесс осуществляется по следующим ступеням: 1 – общее начальное образование (4 года); 2 – основное общее образование (6 лет); 3 – среднее (полное) общее образование (срок обучения 2 года). Слепые и слабовидящие умственно отсталые дети обучаются в специальных (коррекционных) классах для детей с нарушением интеллекта соответствующих школ для детей с нарушением зрения. Наполняемость класса – 12 че-

людей, классы для детей со сложным дефектом – 5 человек.

Образовательный процесс в этих школах осуществляется на основе оригинальных учебных планов и программ, имеются специально разработанные учебники и направлены на восстановление пробелов развития с использованием специальных методик и оборудования (шрифт Брайля, дактилология, письменная речь, слуховые и оптические аппараты и т.п.). Если уровень образования и компенсаторные возможности ребёнка с нарушенным зрением или слухом достаточно велики, то он способен продолжать своё обучение и воспитание в системе среднего и высшего профессионального образования.

Дети и подростки с нарушением зрения могут обучаться и в массовой общеобразовательной школе, но для этого острота зрения должна быть не ниже 0,1 без сопутствующих отклонений в развитии. Таким детям должны быть созданы специальные образовательные условия: наличие тифлотехнических средств, специальных учебников, специальная освещённость, также необходимо психолого-педагогическое сопровождение детей такими специалистами как: тифлопедагог, тифлопсихолог. Важно чтобы образовательный процесс имел коррекционную направленность на том же уровне и в том же объёме, как и в специальной школе.

Система психологической помощи детям и подросткам с ограниченными возможностями здоровья состоит из следующих компонентов: психологическая диагно-

стика, психологическое консультирование, психокоррекция, психологическая поддержка, психопрогностика и психологическое сопровождение. Все эти компоненты взаимосвязаны между собой.

Для того чтобы воспитание и обучение детей и подростков с нарушением слуха и зрения были успешными, необходима правильная оценка их возможностей и выявление их особых образовательных потребностей. Поэтому необходимо провести психолого-медико-педагогическую диагностику. Проведение такой диагностики даёт возможность:

- Своевременно выявлять детей с нарушениями слуха и зрения;
- Раскрывать индивидуальные психолого-педагогические особенности детей с нарушениями слуха и зрения;
- Разрабатывать оптимальный педагогический маршрут;
- Планировать коррекционные мероприятия, разрабатывать коррекционные программы;
- Оценивать динамику развития, а также эффективность коррекционной работы;
- Определять условия воспитания и обучения детей;
- Консультировать родителей и других законных представителей.

Важным принципом, при диагностике детей и подростков с нарушениями слуха и зрения, является принцип комплексности. Этот принцип включает в себя многоуровневое медицинское и психолого-педагогическое обследование.

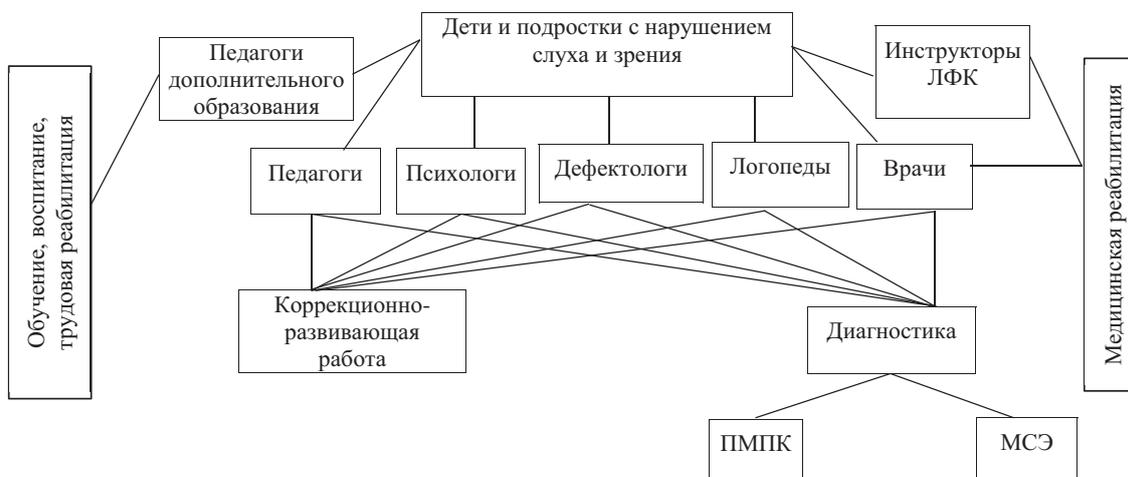


Схема комплексного подхода в работе с детьми и подростками

Разработаны методические рекомендации по организации работы с детьми дошкольного возраста имеющими нарушения слуха и зрения в условиях детского сада компенсирующего и общеобразовательного видов. Рассмотрим организацию работы с детьми дошкольного возраста с нарушениями слуха и зрения в условиях детского сада компенсирующего вида.

Комплектование учреждений идёт по принципу ведущего отклонения в развитии. Функционируют сады и группы для детей:

- с нарушениями слуха (глухие, слабослышащие);
- с нарушением зрения (слабовидящие, для детей с косоглазием и амблиопией);

Для детских садов компенсирующего вида характерна меньшая, по сравнению с общеобразовательными детскими садами, наполняемость групп (8-12 воспитанников).

В штат детских садов компенсирующего вида дополнительно входят такие специалисты как: дефектологи, олигофренопедагоги, сурдопедагоги, тифлопедагоги, логопеды, а также включены дополнительные ставки медицинских работников.

Образовательный процесс в детских садах компенсирующего вида осуществляется в соответствии со специальными комплексными программами обучения и воспитания, разработанными для каждой категории детей дошкольного возраста и утвержденными Министерством образования РФ.

Занятия по развитию речи, формированию элементарных математических знаний, конструированию, по развитию игровой деятельности в части дошкольных учреждений компенсирующего вида проводятся не воспитателями, а учителями-дефектологами. Организуются специальные виды занятий, такие как: развитие слухового восприятия и коррекция звукопроизношения, развитие зрительного восприятия и др. Подобные направления работы имеются и в обычных детских садах, где они включаются в содержание общеразвивающих занятий и, как правило, не выделяются структурно в сетке занятий.

Выделяют следующие направления деятельности детских садов компенсирующего вида:

- диагностика уровня психофизического развития и отклонений в поведении детей;
- образование детей в соответствии с их возрастными и индивидуальными особенностями, состоянием соматического и психического здоровья;

- организация коррекционно-развивающего и компенсирующего обучения;
- психокоррекционная и психопрофилактическая работа с детьми;
- проведение комплекса лечебно-оздоровительных мероприятий.

Отбор детей с нарушениями слуха и зрения во все типы и виды образовательных учреждений осуществляет психолого-медико-педагогическая комиссия. Родители могут самостоятельно обратиться на приём в ПМПК или их могут направить из медицинского или образовательного учреждения. Комиссия даёт заключение о состоянии психофизического развития ребёнка и рекомендации о дальнейших формах обучения.

Действующее законодательство Российской Федерации позволяет организовать обучение и воспитание детей с нарушениями слуха и зрения в общеобразовательных дошкольных учреждениях. Обязательным является соблюдение гарантированных законодательством прав родителей (законных представителей) детей с ограниченными возможностями здоровья выбирать формы получения детьми образования, образовательные учреждения, защищать законные права и интересы детей, включая обязательное согласование с родителями (законными представителями) вопроса о направлении (переводе) детей с ограниченными возможностями здоровья в коррекционные образовательные учреждения (классы, группы).

Начинать совместное воспитание и обучение нужно ещё в дошкольном возрасте. Вместе с тем, специалисты не рекомендуют включать в группы детского сада детей со сложными (множественными) нарушениями. Такие дети в силу особенностей их психофизического развития не смогут продуктивно участвовать во фронтальных, подгрупповых занятиях группы.

Для успешной интеграции детей с ограниченными возможностями здоровья в среду здоровых сверстников, как отмечают Н.Н. Малофеев и Н.Д. Шматко (Институт коррекционной педагогики РАО), необходимо соблюдать следующие условия:

- нормативно-правовое обеспечение;
- программно-методическое обеспечение;
- кадровое обеспечение и взаимодействие специалистов различных ведомств;
- создание развивающей среды;
- психолого-педагогическое сопровождение.

Нормативно-правовое обеспечение и программно-методическое обеспечение: обучение и воспитание детей с ограниченными возможностями здоровья осуществляется в соответствии со специальными (коррекционными) программами с учетом индивидуальных особенностей воспитанников: возраста, структуры нарушения, уровня психофизического развития. Также целесообразным является составление на каждого воспитанника индивидуальной программы развития.

При необходимости, воспитанников с ограниченными возможностями здоровья в конце учебного года следует направлять на психолого-медико-педагогическую комиссию, чтобы получить рекомендации специалистов о дальнейших формах воспитания и обучения.

В современной образовательной политике США и странах Европы получили развитие несколько подходов к проблеме образования лиц с ограниченными возможностями здоровья:

- десегрегация школ – отказ от политики сегрегации и законов, разделяющих население по расовому признаку;
- расширение доступа к образованию (widening participation);
- мейнстриминг (mainstreaming) – учащиеся имеющие инвалидность общаются со сверстниками на праздниках и различных досуговых программах;
- интеграция – совместное обучение лиц с ограниченными возможностями здоровья и лиц, не имеющих таких ограничений, посредством создания специальных условий для получения образования лицами с ограниченными возможностями здоровья;

Выделяют три основные модели интегрированного обучения:

- модель «одного пути» – интеграция всех детей в рамках массовой школы (Греция, Испания, Италия, Португалия, Швеция, Норвегия и Кипр);
- модель «двух путей» – наличие двух самостоятельных систем образования, которые существуют на основе особых законов, обязательных для массового и специального образования (Бельгия, Нидерланды, Болгария, Румыния, Латвия);
- модель «многих путей» – существует множество концепций, объединяющих элементы массового и специального образования (Австрия, Великобритания, Венгрия, Дания, Германия, Литва, Люксембург, Ис-

ландия, Ирландия, Польша, Франция, Словакия, Словения, Финляндия, Чехия и другие страны).

- инклюзия – реформирование школ и перепланировка учебных помещений таким образом, чтобы они отвечали нуждам и потребностям всех без исключения детей.

В США действует американский закон об инвалидах ADA, который защищает права граждан с ограниченными возможностями здоровья. Гарантирует получение бесплатного, соответствующего возможностям, государственного образования (FAPE). FAPE – надлежащее (соответствующее возможностям) бесплатное государственное образование для детей с ограниченными возможностями. Право на получение такого образования в США гарантируется Законом о реабилитации и Законом об образовании лиц с ограниченными возможностями (IDEA). В соответствии с IDEA, образовательные программы FAPE индивидуальны для каждого конкретного ребёнка, учитывают его индивидуальные потребности, обеспечивая доступ к общеобразовательным программам в соответствии с государственными образовательными стандартами и от которых ребёнок получает образовательную пользу, готов к дальнейшему получению образованию, трудоустройству и самостоятельной жизни. Получение образования в других, специальных условиях (вне общеобразовательной среды) возможно в том случае, если характер и тяжесть нарушений развития таковы, что образование в обычных классах с использованием дополнительных средств и пособий не может быть достигнуто удовлетворительным образом. Ребёнок находится в среде, в которой ему комфортно как физическом, так и психоэмоциональном плане, где у него есть возможность добиться успехов в учёбе (измеряется конкретными целями индивидуального плана обучения). Для определения необходимости перевода в другую образовательную среду разработан тест состоящий из двух вопросов:

- 1) Будет ли обучение в общеобразовательном классе с использованием дополнительных средств эффективным?
- 2) Если учащийся находится в облегчённых образовательных условиях, являются ли они «в максимальной степени соответствующими»?

Департамент здравоохранения штата Огайо, США (ODH) реализует комплекс-

ную программу раннего выявления, диагностики и лечения детей и подростков с нарушением слуха и зрения, определение условий воспитания и обучения, разработку и проведение необходимых коррекционных мероприятий, выработку рекомендаций для родителей и законных представителей, комплексное сопровождение детей и подростков, а также их семей; комплектование штатов необходимых специалистов в учреждениях, работающих по данному профилю. Деятельность опирается на кодексы, принятые в данном штате, а также законодательные акты страны.

Таким образом, можно сделать вывод, что специальное образование и оказание психологической помощи детям и подросткам с нарушением слуха и зрения не одинаковы, но имеют сходные черты. Например, то, что используется комплексный подход к оказанию психологической помощи, дифференциация образовательных учреждений по типам отклонения здоровья.

Обмен опытом и технологиями работы с детьми и подростками имеющими нарушения слуха и зрения, взаимное сотрудничество специалистов всех уровней, опора на

высокотехнологичные достижения нашего времени будет способствовать разработке оптимальной концепции и выработке практических рекомендаций для специалистов, работающих в данной области.

Список литературы

1. Антонова О.Г. Доклад начальника Департамента образования Ивановской области на заседании Правительства Ивановской области «Об образовании детей с ограниченными возможностями здоровья» от 27.01.2015.
2. Малафеев Н.Н., Шматко Н.Д. Отечественные модели интегрированного обучения детей с отклонениями в развитии и опасность механического переноса западных моделей интеграции // Актуальные проблемы интегрированного обучения. – М., 2001.
3. Мамайчук И.И. Психологическая помощь детям с проблемами в развитии. – СПб.: Речь, 2008.
4. Скрипкина Н.В. Организация психологической помощи детям с отклонениями в развитии и их семьям // Молодой ученый. – 2015. – №6.
5. Трофимова Н.М., Дуванова С.П., Трофимова Н.Б., Пушкина Т.Ф. Основы специальной педагогики и психологии. – СПб.: Питер, 2010.
6. Информационный бюллетень ВОЗ. №282 от 08.2014.
7. Информационный бюллетень ВОЗ. №300 от 03.2015.
8. IDEA 2004 Regulations: Subpart E – Procedural Safeguards, Retrieved June 23, 2007.
9. Free Appropriate Public Education under Section 504”. Ed.gov.2007-09-01.Retrieved 2010-09-11.

УДК 614.23

ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЭФФЕКТИВНОСТИ И УДОВЛЕТВОРЕННОСТИ ТРУДОМ ВРАЧЕБНОГО ПЕРСОНАЛА ПСИХИАТРИЧЕСКОЙ СЛУЖБЫ

Руженская Е.В., Руженский В.И.

*Ивановская государственная медицинская академия,
Областная клиническая психиатрическая больница «Богородское»,
Ивановский государственный университет, Иваново, e-mail: elena37r@yandex.ru*

В статье представлен фрагмент комплексного исследования профессиональных характеристик медицинского персонала, в том числе психологические показатели эффективности труда. К ним относятся заинтересованность, удовлетворенность, функциональная напряженность, хорошая работоспособность, личная вкладываемость, свобода выбора целей и средств труда, высокая психологическая и физиологическая цена труда. В анкетировании приняли участие медицинские работники психиатрической службы четырех областей Центральной России – Ивановской, Владимирской, Ярославской и Рязанской областей. Общее число респондентов составило 2503 человека, из них 603 врачей-психиатров (182 организатора здравоохранения и 421 практический врач). Врачи демонстрируют высокую заинтересованность в профессии (84,6%), полную удовлетворенность трудом – только 50,7%, функциональная напряженность труда – 52,9%, личная вкладываемость – 79,3%, свобода в выборе целей и средств труда – лишь 41,8%, более половины (50,6%), считают что лишь иногда свободны в выборе целей и средств труда. Выявлено, что 56,4% врачей почти всегда оценивают цену труда как высокую. Все показатели даны в связи с удовлетворенностью трудом. Данную оценку необходимо учитывать при организации кадровой работы в психиатрии. Это важная технология кадровой работы в психиатрии, и базовая основа компетентностного подхода в непрерывном образовании врача-психиатра.

Ключевые слова: психологические показатели эффективности труда, удовлетворенность трудом, медицинский персонал, психиатрическая служба.

PSYCHOLOGICAL INDICATORS EFFICIENCY AND SATISFACTION WITH WORK OF THE MEDICAL PERSONNEL OF PSYCHIATRIC SERVICE

Ruzhenskaya E.V., Ruzhenskiy V.I.

*Ivanovo State Medical Academy, Regional clinical psychiatric hospital "Bogorodskoye",
Ivanovo State University, Ivanovo, e-mail: elena37r@yandex.ru*

The fragment of complex research of professional characteristics of the medical personnel, including psychological indicators of efficiency of work is presented in article. Interest, satisfaction, functional intensity, good working capacity, a personal vkladyvayemost, a freedom of choice of the purposes and means of labor, the high psychological and physiological price of work concern to them. Health workers of psychiatric service of four areas of the Central Russia – the Ivanovo, Vladimir, Yaroslavl and Ryazan areas took part in questioning. Total number of respondents made 2503 persons, of them 603 psychiatrists (182 organizers of health care and 421 practical doctors). Doctors show high interest in a profession (84,6%), full satisfaction with work – only 50,7%, functional intensity of work – 52,9%, a personal vkladyvayemost – 79,3%, freedom in a choice of the purposes and means of labor – only 41,8%, more than a half (50,6%), consider that are only sometimes free in a choice of the purposes and means of labor. It is revealed that 56,4% of doctors almost always estimate the work price as high. All indicators are given in connection with satisfaction with work. This assessment it is necessary to consider at the organization of personnel work in psychiatry. It is important technology of personnel work in psychiatry, and a basic basis of competence-based approach in continuous education of the psychiatrist.

Keywords: psychological indicators of efficiency of work, satisfaction with work, medical personnel, psychiatric service.

Профессиональная деятельность медицинских работников подразумевает большую профессиональную подготовку по специальности, владение практическими навыками, а также психологическую готовность к профессиональной деятельности, эффективность работы и удовлетворенность ей. В плане подготовки специалиста психиатрической службы этому уделяется большое внимание на дипломном и на последипломном этапах (Руженская Е.В., 2007, [3]). Кроме того, этому посвящены отдельные разделы деятельности кадровой службы и администрации медицинского учреждения, которые ведут своего специа-

листа по профессиональному пути (Воропаева Л.А., Аверин А.В., Малькова Т.Ю., 2012, [1]). Здесь существенными являются как моменты готовности к профессиональной деятельности (Руженская Е.В., 2013, [4]), так и вопросы формирования компетентности медицинского персонала психиатрической службы (Руженская Е.В., Карасева Т.В. [5]).

Это касается всех категорий сотрудников. Особый приоритет – медицинскому персоналу, как врачебного, так и сестринского звена.

В сфере наших интересов были профессиональные характеристики медицинского

персонала, в том числе психологические показатели эффективности труда. К ним относятся заинтересованность, удовлетворенность, функциональная напряженность, хорошая работоспособность, личная вкладываемость, свобода выбора целей и средств труда, высокая психологическая и физиологическая цена труда.

В комплексном исследовании нами были изучены как показатели врачей, так и среднего медицинского персонала (СМП). В анкетировании приняли участие медицинские работники психиатрической службы четырех областей Центральной России – Ивановской, Владимирской, Ярославской и Рязанской областей. Общее число респондентов составило 2503 человека, из них 603 врачей-психиатров (182 организатора здравоохранения и 421 практический врач).

В настоящей работе мы хотели бы остановиться на психологических показателях

эффективности труда врачебного персонала психиатрической службы.

Заинтересованность является важным мотивационным компонентом профессионального совершенствования медицинского персонала психиатрической службы (Руженская Е.В., 2010, [4]). По нашим данным, врачи демонстрируют высокую заинтересованность в профессии (84,6%), причем среди организаторов здравоохранения этот показатель несколько выше (87,4%) по сравнению с результатами в группе простых врачей (83,4%). В профессиональной группе СМП показатель заинтересованности составляет 75,8% (88,2% в группе организаторов сестринского дела и 74,0% в группе практических медсестер).

Если сравнить показатель заинтересованности во врачебной группе в зависимости от степени удовлетворенности трудом, то мы увидим следующее (табл. 1).

Таблица 1

Самооценка заинтересованности как психологического показателя эффективности труда группами медиков психиатрической службы, в зависимости от степени удовлетворенности трудом

Оценка своего труда медицинским персоналом психиатрических учреждений	Медицинский персонал							
	в целом		в том числе по степени удовлетворенности профессиональной деятельностью					
			Полностью удовлетворены		Частично удовлетворены		Не удовлетворены	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Врачебный персонал в целом								
Почти всегда	347	57,5	129	94,2	378	83,2	3	25,0
Иногда	170	28,2	6	4,4	67	2,0	7	58,4
Почти никогда	79	13,1	1	0,7	0	0	1	8,3
Не смогли оценить	7	1,2	1	0,7	9	14,8	1	8,3
	603	100	137	100	454	100	12	100
В том числе:								
А) Организаторы здравоохранения								
Почти всегда	159	87,4	55	98,2	103	83,7	1	33,3
Иногда	20	11,0	0	0	19	15,4	1	33,3
Почти никогда	0	0	0	0	0	0	0	0
Не смогли оценить	3	1,6	1	1,8	1	0,9	1	33,4
	182	100	56	100	123	100	3	100
Б) Практические врачи								
Почти всегда	351	83,4	74	91,4	275	83,1	2	22,2
Иногда	60	14,3	6	7,4	48	14,5	6	66,7
Почти никогда	2	0,5	1	1,2	0	0	1	11,1
Не смогли оценить	8	1,8	0	0	8	2,4	0	0
	421	100	81	100	331	100	9	100

Среди врачей, полностью удовлетворенных своей профессиональной деятельностью, 94,2% демонстрируют высокую заинтересованность в профессии ($t=12,8931$, $p<0,001$ по отношению к общему результату врачей по выборке – 57,5%), среди частично удовлетворенных специалистов таких лишь 83,2% ($t=9,6358$, $p<0,001$ соответственно), а в группе врачей, не удовлетворенных трудом, количество заинтересованных резко снижается и составляет лишь 25,0% ($t=2,5705$, $p<0,05$, соответственно). Как мы видим, в группе удовлетворенных и не удовлетворенных трудом, разница наиболее разительна – 94,2% и 25,0% и также достоверна ($t=5,4631$, $p<0,001$).

При сравнительном анализе с кагортой сестринского персонала мы выявили, что те же тенденции прослеживаются и в их группе.

Полную удовлетворенность трудом имеют только 50% сотрудников, причем

этот показатель схож как в группе организаторов здравоохранения (50,0%), так и практических врачей (51,1%), среди СМП он несколько выше (52,5%).

В структуре понятия удовлетворенности много составляющих, и оценка этих факторов позволяет глубже понять мотивы профессиональной деятельности медиков (Руженская Е.В., 2010, [7], Давыдова И.А., Игумнов С.А., 2011, [2]). Это факторы удовлетворенности трудом, определяющие общую мотивацию профессиональной деятельности в психиатрии, организационные факторы и факторы удовлетворения личностных потребностей медицинского работника (Руженская Е.В., 2011, [8]).

Связанным с этим показателем является функциональная напряженность труда, которая является постоянной более чем у половины персонала (52,9%), причем у организаторов чаще, чем у простых врачей (62,1 и 48,9% соответственно) (табл. 2).

Таблица 2

Самооценка функциональной напряженности как психологического показателя эффективности труда группами медиков психиатрической службы, в зависимости от степени удовлетворенности трудом

Оценка своего труда медицинским персоналом психиатрических учреждений	Медицинский персонал							
	в целом		в том числе по степени удовлетворенности профессиональной деятельностью					
			Полностью удовлетворены		Частично удовлетворены		Не удовлетворены	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Врачебный персонал в целом								
Почти всегда	319	52,9	67	48,9	245	53,9	7	58,3
Иногда	262	43,5	65	47,4	194	42,7	3	25,1
Почти никогда	11	1,8	4	2,9	6	1,3	1	8,3
Не смогли оценить	11	1,8	1	0,8	9	2,1	1	8,3
	603	100	137	100	454	100	12	100
В том числе:								
А) Организаторы здравоохранения								
Почти всегда	113	62,1	24	60,7	77	62,6	2	66,7
Иногда	63	34,5	18	32,1	45	36,6	0	0
Почти никогда	3	1,7	3	5,4	0	0	0	0
Не смогли оценить	3	1,7	1	1,8	1	0,8	1	33,3
	182	100	56	100	123	100	3	100
Б) Практические врачи								
Почти всегда	206	48,9	33	40,7	168	50,8	5	55,6
Иногда	199	47,3	47	58,1	149	45,0	3	33,3
Почти никогда	8	1,9	1	1,2	6	1,8	1	11,1
Не смогли оценить	8	1,9	0	0	8	2,4	0	0
	421	100	81	100	331	100	9	100

При анализе данного показателя и его связи с удовлетворенностью трудом, во всех трех группах врачей прослеживается тенденция повышения оценки напряженности по мере снижения удовлетворенности. Как мы видим из таблицы 2, обозначили свой труд как почти всегда напряженный среди полностью удовлетворенных трудом 48,9% врачей, среди частично удовлетворенных – 53,9%, среди неудовлетворенных – 58,3%.

Хорошую работоспособность как психологический показатель труда высоко оценили 72,8% врачебного персонала психиатрической службы (77,5% организаторов здравоохранения и 70,8% практических врачей).

По группам специалистов (все врачи, организаторы, практические врачи), прослеживается тенденция, имеющая логическую связку с оценкой показателя функциональной напряженности) и самооценка хорошей работоспособности снижается в

группах по мере снижения удовлетворенности трудом (табл. 3).

Среди врачей, полностью удовлетворенных в своей профессиональной деятельности, 83,9% оценивают свою работоспособность как хорошую ($t=3,0749$, $p<0,01$ по отношению к общему результату врачей по выборке – 72,8%), среди частично удовлетворенных специалистов таких лишь 69,8%, а в группе врачей, не удовлетворенных трудом, доля лиц с хорошей работоспособностью снижается и составляет лишь 58,3%. Как мы видим, в группе удовлетворенных и не удовлетворенных трудом, разница наиболее велика – 83,9% и 58,3%.

Эту же тенденцию мы можем наблюдать и в медсестринской группе, где при общем показателе – 73% лиц с хорошей работоспособностью, среди полностью удовлетворенных этот показатель составляет 79,9%, среди частично удовлетворенных – уже 71,3%, и среди неудовлетворенных – 57,1%

Таблица 3

Самооценка хорошей работоспособности как психологического показателя эффективности труда группами медиков психиатрической службы, в зависимости от степени удовлетворенности трудом

Оценка своего труда медицинским персоналом психиатрических учреждений	Медицинский персонал							
	в целом		в том числе по степени удовлетворенности профессиональной деятельностью					
			Полностью удовлетворены		Частично удовлетворены		Не удовлетворены	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Врачебный персонал в целом								
Почти всегда	439	72,8	115	83,9	317	69,8	7	58,3
Иногда	152	25,2	20	14,7	127	27,9	5	41,7
Почти никогда	3	0,5	1	0,7	2	0,4	0	0
Не смогли оценить	9	1,5	1	0,7	8	1,9	0	0
	603	100	137	100	454	100	12	100
В том числе:								
А) Организаторы здравоохранения								
Почти всегда	141	77,5	50	84,3	89	72,4	2	66,7
Иногда	39	21,4	5	8,9	33	26,8	1	33,3
Почти никогда	0	0	0	0	0	0	0	0
Не смогли оценить	2	1,1	1	1,8	0	0,8	0	0
	182	100	56	100	1	100	3	100
Б) Практические врачи¹²³								
Почти всегда	298	70,8	65	80,2	228	68,9	5	55,5
Иногда	113	26,8	15	18,6	94	28,4	4	44,5
Почти никогда	3	0,7	1	1,2	2	0,6	0	0
Не смогли оценить	7	1,7	0	0	7	2,1	0	0
	421	100	81	100	331	100	9	100

Соотносятся с вышеизложенным и высокие показатели по оценке личной вкладываемости в процесс труда – 79,3% (84,1% организаторов здравоохранения и 77,2% врачей). СМП демонстрирует меньшую вкладываемость – «почти всегда» оценивают её лишь 64,2% (76,8% у организаторов сестринского дела и 62,4% у простых медсестер), «иногда» – 31,7% (21,9 и 33,1% соответственно).

Те же особенности выявлены и при сопоставлении показателей групп медиков с разной удовлетворенностью трудом (табл. 4).

Среди врачей, полностью удовлетворенных в своей профессиональной деятельности, 82,5% демонстрируют высокую личную вкладываемость, среди частично удовлетворенных специалистов таких лишь 79,1%, а в группе врачей, не удовлетворенных трудом, доля врачей с высокой личной вкладываемостью снижается и составляет лишь 50,0%. В группе удовлетворенных и не удовлетворенных трудом, разница достоверна – 82,5% и 50,0% ($t=2,1955$, $p<0,05$).

Крайне важными при оценке психологических показателей эффективности труда является мнение медицинских работников о свободе выбора целей и средств труда. Это неоднозначный, и в большой мере интегральный показатель. Он складывается из внутренней оценки медиком своего профессионализма и условиями работы, возможностью реализовать свой потенциал в профессиональной деятельности.

В здравоохранении в настоящее время проблемам профессионализма и самореализации сотрудников уделяется большое внимание, что началось ещё с реализации первых национальных проектов по здоровью (Толстов С.Н., Тихомолов М.В., Руженская Е.В, 2006, [7]).

Это и комплексные программы кадрового развития отрасли на региональном уровне и кадровые технологии по адаптации и совершенствованию медицинского персонала на местах, в самих медицинских организациях.

Таблица 4

Самооценка личной вкладываемости как психологического показателя эффективности труда группами медиков психиатрической службы, в зависимости от степени удовлетворенности трудом

Оценка своего труда медицинским персоналом психиатрических учреждений	Медицинский персонал							
	в целом		в том числе по степени удовлетворенности профессиональной деятельностью					
			Полностью удовлетворены		Частично удовлетворены		Не удовлетворены	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Врачебный персонал в целом								
Почти всегда	478	79,3	113	82,5	359	79,1	6	50,0
Иногда	111	18,4	23	16,8	83	18,3	5	41,7
Почти никогда	3	0,5	0	0	3	0,7	0	0
Не смогли оценить	11	1,8	1	0,7	9	1,9	1	8,3
	603	100	137	100	454	100	12	100
В том числе:								
А) Организаторы здравоохранения								
Почти всегда	153	84,1	48	85,7	103	83,7	2	66,7
Иногда	26	14,3	7	12,5	19	15,4	0	0
Почти никогда	0	0	0	0	0	0	0	0
Не смогли оценить	3	1,6	1	1,8	1	0,9	1	33,3
	182	100	56	100	123	100	3	100
Б) Практические врачи								
Почти всегда	325	77,2	65	80,2	256	77,3	4	44,4
Иногда	85	20,2	16	19,8	64	19,3	5	55,6
Почти никогда	3	0,7	0	0	3	0,9	0	0
Не смогли оценить	8	1,9	0	0	8	2,5	0	0
	421	100	81	10	331	100	9	100

Однако, по нашим данным, этот показатель до сих пор является проблемным, самым низким из всех психологических составляющих оценки эффективности труда (табл. 5). Среди врачей-психиатров он составляет лишь 41,8% (43,4% среди организаторов здравоохранения и 41,1% среди практических врачей), и более половины (50,6%), считают, что лишь иногда свободны в выборе целей и средств труда. Средний медицинский персонал оценивает это ещё негативнее – лишь 28,9% медсестер свободны в выборе целей и средств труда, 56,1% – лишь иногда.

Как явно продемонстрировано в таблице, данный показатель очень связан с удовлетворенностью трудом. Высоко оценили свободу выбора целей и средств труда 58,4% врачей, полностью удовлетворенных трудом ($t=3,5586$, $p<0,01$ по отношению к общей выборке врачей – 41,8%), среди частично удовлетворенных доля таких лиц снижается до 37,4%, и в группе неудовлет-

воренных составляет лишь 16,7% ($t=2,2957$, $p<0,05$ соответственно).

В группе неудовлетворенных трудом сотрудников более половины (58,3%) считают, что лишь иногда свободны в выборе целей и средств труда, а 16,7% считают, что почти никогда не свободны.

В группе СМП большинство (в группах полностью, частично и неудовлетворенных трудом – 53,9-57,9-51,8% медсестер соответственно) лишь иногда считают себя свободными в выборе целей и средств труда.

Безусловно, базовой основой эффективности являются субъективные затраты медицинского персонала, что в нашем исследовании оценивается как высокая психологическая и физиологическая цена труда (табл. 6).

Это показатель, который, совместно с заинтересованностью и удовлетворенностью может складываться как в высокую мотивацию, так и в низкую, ведущую к нежеланию работать, нежеланию развиваться, нежеланию профессионально расти.

Таблица 5

Самооценка свободы выбора целей и средств труда как психологического показателя эффективности труда группами медиков психиатрической службы, в зависимости от степени удовлетворенности трудом

Оценка своего труда медицинским персоналом психиатрических учреждений	Медицинский персонал							
	в целом		в том числе по степени удовлетворенности профессиональной деятельностью					
			Полностью удовлетворены		Частично удовлетворены		Не удовлетворены	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Врачебный персонал в целом								
Почти всегда	252	41,8	80	58,4	170	37,4	2	16,7
Иногда	305	50,6	50	36,5	248	54,6	7	58,3
Почти никогда	34	5,6	6	4,4	26	5,7	2	16,7
Не смогли оценить	12	2,0	1	0,7	10	2,3	1	8,3
	603	100	137	100	454	100	12	100
В том числе:								
А) Организаторы здравоохранения								
Почти всегда	79	43,4	33	58,9	46	37,4	0	0
Иногда	91	50,0	22	39,3	67	54,5	2	66,7
Почти никогда	9	4,9	0	0	9	7,3	0	0
Не смогли оценить	3	1,7	1	1,8	1	0,8	1	33,3
	182	100	56	100	123	100	3	100
Б) Практические врачи								
Почти всегда	173	41,1	47	58,0	124	37,5	2	22,2
Иногда	214	50,8	28	34,6	181	54,7	5	55,6
Почти никогда	25	5,9	6	7,4	17	5,1	2	22,2
Не смогли оценить	9	2,2	0	0	9	2,7	0	0
	421	100	81	100	331	100	9	100

Таблица 6

Самооценка высокой психологической и физиологической цены труда как психологического показателя эффективности труда группами медиков психиатрической службы, в зависимости от степени удовлетворенности трудом

Оценка своего труда медицинским персоналом психиатрических учреждений	Медицинский персонал							
	в целом		в том числе по степени удовлетворенности профессиональной деятельностью					
			Полностью удовлетворены		Частично удовлетворены		Не удовлетворены	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Врачебный персонал в целом								
Почти всегда	340	56,4	84	61,3	248	54,6	8	66,7
Иногда	239	39,6	50	36,5	186	40,9	3	25,0
Почти никогда	12	2,0	3	2,2	9	1,8	0	0
Не смогли оценить	12	2,0	0	0	11	2,7	1	8,3
	603	100	137	100	454	100	12	100
В том числе:								
А) Организаторы здравоохранения								
Почти всегда	115	63,2	37	66,1	76	61,8	2	66,7
Иногда	63	34,6	18	32,1	45	36,6	0	0
Почти никогда	2	1,1	1	1,8	1	0,8	0	0
Не смогли оценить	2	1,1	0	0	1	0,8	1	33,3
	182	100	56	100	123	100	3	100
Б) Практические врачи								
Почти всегда	225	53,4	47	58,0	172	52,0	6	66,7
Иногда	176	41,8	32	39,5	141	42,6	3	33,3
Почти никогда	10	2,4	2	2,5	8	2,4	0	0
Не смогли оценить	10	2,4	0	0	10	3,0	0	0
	421	100	81	100	331	100	9	100

Выявлено, что 56,4% врачей почти всегда оценивают цену труда как высокую, причем среди организаторов здравоохранения этот показатель составляет 63,2%, среди практических врачей – 53,4%.

Таким образом, все составляющие эффективности профессиональной деятельности являются значимыми и должны постоянно отслеживаться в процессе профессионального пути специалиста. Это важная технология кадровой работы в психиатрии, и базовая основа компетентностного подхода в непрерывном образовании врача-психиатра.

Список литературы

1. Воропаева Л.А., Аверин А.В., Малькова Т.Ю. Наставничество как одна из форм работы по адаптации молодого специалиста // *Здравоохранение Чувашии*. – 2012. – № 4 (32). – С. 14-20.
2. Давыдова И.А., Игумнов С.А. Удовлетворенность медицинским работником своим трудом: обзор литературы // *Психиатрия, психотерапия и клиническая психология*. – 2011. – № 2. – С. 112-119.
3. Руженская Е.В. Общие вопросы мониторинга профессионального становления специалиста психиатрической

службы // *Вестник Ивановской медицинской академии*. – 2007. – Т. 12, № 3-4. – С. 215-217.

4. Руженская Е.В. Современная характеристика готовности к профессиональной деятельности медицинского персонала психиатрической службы // *Вестник Ивановской медицинской академии*. – 2013. – Т. 18, № 4. – С. 5-11.

5. Руженская Е.В., Карасёва Т.В. Проблемы формирования компетентности персонала психиатрической службы // *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*. – 2014. – № 4. – С. 43-46.

6. Руженская Е.В. Мотивация профессионального совершенствования медицинского персонала психиатрической службы // *Российский психиатрический журнал*. – 2010. – Т. 5. – С. 54.

7. Руженская Е.В. Оценка медицинским персоналом психиатрической службы факторов удовлетворенности трудом // *Российский психиатрический журнал*. – 2010. – Т. 5. – С. 58.

8. Руженская Е.В. Оценка организационных факторов удовлетворенности трудом как элемент кадровой работы в психиатрии // *Российская академия медицинских наук. Бюллетень Национального научно-исследовательского института общественного здоровья*. – 2011. – № 2. – С. 149-152.

9. Толстов С.Н., Тихомолов М.В., Руженская Е.В. Задачи последипломного профессионального образования организаторов здравоохранения в условиях реализации национального проекта «Здоровье» // *Российская академия медицинских наук. Бюллетень Национального научно-исследовательского института общественного здоровья*. – 2006. – № 3. – С. 135-138.

УДК 616.12-008.331.1

ЦИТОКИНЫ, КАК ФАКТОР КОНТРОЛЯ В ТЕЧЕНИИ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ

Ханмурзаева Н.Б.

Дагестанская государственная медицинская академия, Махачкала, e-mail: naida536@mail.ru

В работе рассматривается содержание растворимых маркеров воспаления (вчСРБ, МСР-1, IP-10) в крови у больных эссенциальной артериальной гипертензией с различной тяжестью течения заболевания иммуно-ферментным методом. Под наблюдением находилось 158 больных ЭАГ. Выяснилось, что содержание провоспалительных маркеров вчСРБ, МСР-1 и IP-10 возрастает с утяжелением стадии ЭАГ. Оценена динамика исследуемых показателей на фоне адекватно подобранной терапии ЭАГ, при этом показано снижение уровней провоспалительных маркеров и повышение уровня противовоспалительного показателя ИЛ-10.

Ключевые слова: цитокины, эссенциальная артериальная гипертензия.

CYTOKINES AS A CONTROL FACTOR DURING ESSENTIAL HYPERTENSION

Khanmurzaeva N.B.

Dagestan State Medical Academy, Makhachkala, e-mail: naida536@mail.ru

The paper deals with the content of soluble inflammatory markers (hsCRP, MCP-1, IP-10) in the blood of patients with essential hypertension with different severity of the disease immuno-enzymatic method. We observed 158 patients with EAH. It was found that the content of pro-inflammatory markers hsCRP, MCP-1 and IP-10 increases with worsening stage EAH. The dynamics of the studied parameters in the background adequately chosen therapy EAH, showing a decrease in the levels of pro-inflammatory markers and increase the level of anti-inflammatory IL-10 index.

Keywords: cytokines, essential hypertension.

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания представляют собой одну из основных причин инвалидности и преждевременной смерти жителей экономически развитых стран. Одним из наиболее распространенных заболеваний сердечно-сосудистой системы является эссенциальная артериальная гипертензия (ЭАГ), или гипертоническая болезнь. Термин «гипертоническая болезнь», предложенный Г.Ф. Лангом в 1948 году, характеризует хроническое заболевание, основным проявлением которого является артериальная гипертензия, не связанная с наличием патологических процессов, известных как причина повышения артериального давления (АД).

В отношении механизмов развития ЭАГ в настоящее время получено огромное количество фактических данных, которые становится все сложнее увязать в рамках единой патогенетической теории [3]. В последние годы большой интерес вызывает роль воспаления в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. Напряжение сосудистой стенки, дисфункция эндотелия инициируют продукцию широкого спектра цитокинов, миграцию и накопление клеток воспаления, что является одним из звеньев патогенеза артериальной гипертензии и атеросклероза [5, 6]. Воспаление инициирует

пролиферацию гладкомышечных клеток меди и является пусковым фактором ремоделирования стенки сосуда, что в свою очередь, приводит к повышению артериального давления [14]. Таким образом, возникает «замкнутый круг», процесс прогрессирования поражения органов-мишеней ЭАГ ускоряется.

Широкое развитие экспериментальных методик позволяет исследовать вклад различных клеточных популяций и цитокинов в течение ЭАГ. Однако клинических исследований, позволяющих экстраполировать имеющиеся знания в условия реальной кардиологической практики недостаточно.

Материалы и методы

Данная работа выполнена в рамках проспективного исследования, в которое было включено 158 больных ЭАГ, отвечающих критериям отбора в исследования и давших информированное согласие. Критериями исключения из исследования были крупноочаговый инфаркт миокарда, операция коронарного шунтирования (или чрескожное коронарное вмешательство) менее чем за 6 месяцев до включения в исследование, острый коронарный синдром, наличие пороков сердца, жизнеугрожающих нарушений ритма сердца, хронической почечной или печеночной недостаточности, злокачественных новообразований, системных заболеваний и других тяжелых сопутствующих заболеваний, самостоятельно влияющих на прогноз, сахарный диабет в фазе декомпенсации или требующий терапии инсулином, анемия (гемоглобин < 10 г/дл), острое нарушение мозгового кровообращения или черепно-мозговая травма в предшествующие 12 меся-

цев, острые воспалительные или инфекционные заболевания в предшествующие 2 месяца. Критериями выхода из исследования явились отказ от сотрудничества – решение пациента прекратить своё участие в исследовании; развитие острого коронарного синдрома, острого нарушения мозгового кровообращения, острых воспалительных или инфекционных заболеваний в течение 3 месяцев наблюдения.

В зависимости от наличия поражения различных органов-мишеней артериальной гипертензии и ассоциированных клинических состояний все больные были разделены на группы соответственно стадии течения ЭАГ (согласно Российским рекомендациям «Диагностика и лечение артериальной гипертензии», четвертый пересмотр, 2010 г) [1]. На основании анализа полученных данных у 54 больных была определена 1 стадия ЭАГ (Группа 1), у 44 – 2 стадия (Группа 2), у 60 больных – 3 стадия (Группа 3). Наличие метаболического синдрома (МС) диагностировалось на основании критериев, представленных в «Рекомендациях экспертов Всероссийского общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома, второй пересмотр, 2009 г» [2].

Всем больным проводилось общеклиническое обследование (сбор анамнеза, физикальный осмотр, аускультация, измерение АД); инструментальные (ЭКГ в 12 стандартных отведениях; ЭХО-КГ с определением индекса массы миокарда левого желудочка; суточное мониторирование артериального давления, ультразвуковое дуплексное сканирование сонных артерий) и лабораторные исследования (общий и развернутый биохимический анализ крови; исследование Monocyte Chemoattractant Protein 1, фактор хемотаксиса моноцитов-1 (MCP-1), Interferon gamma-induced protein 10, протеин, индуцированный интерфероном гамма (IP-10) иммуноферментным методом, С-реактивный белок, определенный высокочувствительным методом (вчСРБ) нефелометрическим методом при включении больного в исследование.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием статистических программ STATISTICA 6,0 (StatSoft, USA). Нормаль-

ный характер распределения содержания маркеров подтверждался критерием Шапиро-Уилка, данные представлены как среднее +/- стандартное отклонение. При несоответствии нормальному закону использовались медиана и квартили (25-й – 75-й процентиль). При использовании параметрических критериев для подтверждения однородности дисперсий распределений признаков использовался критерий Левена. Для статистического анализа данных, распределение которых не соответствовало нормальному закону для межгрупповых сравнений использован U-критерий Манна-Уитни. Для анализа данных в трех независимых группах будет использоваться метод ANOVA, в случае несоответствия распределений признаков нормальному закону – метод ANOVA по Краскалу-Уоллису. Для сравнения распределений порядковых и номинальных признаков использован тест χ^2 . Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$ (табл. 1).

Результаты исследования и их обсуждение

Группы больных были отличны по возрасту – группа 1 была моложе по сравнению с группами 2 и 3, значимых различий по возрасту между группами 2 и 3 не было (возраст 36,3+/-8,7, 58,0+/-7,4 и 62,0+/-7,3, соответственно, $p_{1/2}=0,034$, $p_{1/3}=0,028$, $p_{2/3}=0,73$). По остальным социально-демографическим характеристикам и факторам риска артериальной гипертензии (пол, наличие метаболического синдрома, статус курения, дислипидемия (ОХС>5,0ммМ, ТГ>1,7ммМ), глюкоза крови натощак, семейный анамнез ранних сердечно-сосудистых заболеваний, абдоминальное ожирение (у больных без МС)) группы больных были сопоставимы.

Таблица 1

Клиническая характеристика групп больных

	Пациенты (n 158)			P
	Группа 1	Группа 2	Группа 3	
Количество пациентов	54	44	60	
Пол, мужчины	35 (64,8%)	28 (65,1%)	33 (55%)	$p=0,75$
Возраст, лет	36,3+/-8,7	58,0+/-7,4	62,0+/-7,3	$p_{1/2}=0,034$ $p_{1/3}=0,028$ $p_{2/3}=0,73$
Метаболический синдром	16 (35,1%)	14 (31,8%)	16 (26,7)	$p=0,97$
Курение	13 (24,07%)	13 (27,2%)	11 (18,3%)	$p=0,41$
Дислипидемия (ОХС>5,0ммМ, ТГ>1,7ммМ)	24 (44,4%)	20 (45,5%)	21 (35%)	$p=0,47$
Глюкоза крови натощак 5,6-6,9ммМ	9 (16,7%)	8 (18,2%)	7 (11,2%)	$p=0,62$
Семейный анамнез ранних сердечно-сосудистых заболеваний	14 (25,9%)	10 (22,7%)	11 (18,3%)	$p=0,86$
Абдоминальное ожирение (у больных без МС)	5 (9,2%)	4 (9,0%)	5 (8,3%)	$p=0,98$

Группы 2 и 3 не отличались по частоте поражения различных органов мишеней (гипертрофия левого желудочка 22,7% против 25%, $p=0,78$), атеросклероз сонных артерий (95,4% против 100%, $p=0,10$), повышение уровня креатинина крови (6,8% против 5,0%, $p=0,69$). У больных в группе 3 были выявлены следующие ассоциированные клинические состояния: цереброваскулярная болезнь – транзиторные ишемические атаки – 2 (3,3%); заболевания сердца – нетрансмуральный инфаркт миокарда 25 (41,6%), стенокардия напряжения I-III ф.к. – 38 (68,9%), реваскуляризация (стентирование коронарных артерий) в анамнезе – 11 (18,3%); заболевания периферических артерий – симптомный атеросклероз артерий нижних конечностей – 1 (1,7%).

Уровень вчСРБ был статистически значимо выше в группах 3 и 2 по сравнению с группой 1 (1,32 (0,9-2,2) пг/мл, 1,48 (0,83-1,85) пг/мл и 0,72 (0,53-0,95) пг/мл, соответственно; $p_{1/2}=0,035$, $p_{1/3}=0,022$), различий в содержании вчСРБ между группами 2 и 3 отмечено не было ($p_{2/3}=0,62$).

Уровень МСР-1 был выше в группе 3 по сравнению с группой 1 (92,3 +/- 7,8 пг/мл против 58,6 +/- 8,2 пг/мл, соответственно, $p_{1/3}=0,021$).

Концентрация IP-10 была выше в группе 2 по сравнению с группой 1 (240,2 +/- 15,7 против 180,3 +/- 16,2, $p_{1/2}=0,022$), а в группе 3 значимо выше в сравнении с группой 2 (310,2 +/- 16,4 против 240,2 +/- 15,7, $p_{2/3} = 0,041$). Различия в содержании IP-10 между группами 3 и 1 имели высокую статистическую значимость ($p_{1/3}=0,012$).

При этом уровень вчСРБ, так и МСР-1 был существенно выше у больных с МС по сравнению с пациентами без МС. Данные

изменения в случае вчСРБ достигались за счет различий в группах 2 (1,87(1,32-2,32) против 1,25 (0,83-1,42), соответственно; $p=0,026$) и 3 (1,62 (1,23-2,24) против 1,32 (0,78-1,52), соответственно; $p=0,039$), а в случае МСР-1 – в группах 1 (58,6 +/- 8,3 против 47,4 +/- 7,5, соответственно; $p=0,046$) и 2 (82,4 +/- 13,7 против 65,3 +/- 9,2, соответственно; $p=0,031$). Различий в уровне IP-10 у больных с наличием и без МС зарегистрировано не было.

Таким образом, содержание провоспалительных маркеров вчСРБ, МСР-1 и IP-10 возрастает с утяжелением стадии ЭАГ, при этом содержание вчСРБ и МСР-1 выше у больных с метаболическим синдромом (табл. 2).

В настоящее время не вызывает сомнения важная роль воспалительной и иммунной компоненты в развитии ЭАГ и поражении органов мишеней. В ряде работ подчёркивалась взаимосвязь уровня про- и противовоспалительных цитокинов (интерлейкин-6, интерлейкин-10, фактор некроза опухоли альфа, МСР-1), молекул клеточной адгезии (ICAM-1, P-селектин, E-селектин) и других маркёров воспаления (СРБ-1, фибриноген) со степенью повышения АД и поражением органов-мишеней артериальной гипертензии (сосудистой стенки, миокарда, почек) [9]. Результаты настоящего исследования в целом подтверждают и позволяют обобщить полученные ранее данные.

СРБ является наиболее изученным провоспалительным маркером, неспецифически отражающим общий воспалительный фон в организме, и в большом количестве исследований показавшим неблагоприятную прогностическую роль в течении сердечно-сосудистых заболеваний.

Таблица 2

Содержание вчСРБ, МСР-1, IP-10 и ИЛ-10 у обследованных больных

	Группа 1	Группа 2	Группа 3	р
вчСРБ, пг/мл	0,72 (0,53-0,95)	1,48 (0,83-1,85)	1,32 (0,9-2,2)	$p_{1/2}=0,035$ $p_{1/3}=0,022$ $p_{2/3}=0,62$
МСР-1, пг/мл	58,6 +/- 8,2	70,5 +/- 11,5	92,3 +/- 7,8	$p_{1/2}=0,32$ $p_{1/3}=0,021$ $p_{2/3}=0,08$
IP-10, пг/мл	180,3 +/- 16,2	240,2 +/- 15,7	310,2 +/- 16,4	$p_{1/2}=0,022$ $p_{1/3}=0,012$ $p_{2/3}=0,041$
IL-10, частота детекции, %	9 (16,7%)	8 (15,9%)	10 (16,7%)	$p=0,952$

В ряде исследований была выявлена тесная взаимосвязь между содержанием СРБ в крови и развитием ЭАГ и ее осложнений даже у пациентов с нормальным или высоким нормальным АД. Повышение уровня СРБ связано с выявлением структурных изменений сосудистой стенки, в частности, с повышением её жёсткости [7, 8]. Выявленная нами взаимосвязь повышенных уровней СРБ у пациентов с продвинутыми стадиями ЭАГ (с поражением органов-мишеней и наличием ассоциированных клинических состояний) также подтверждает данные более ранних работ. Так, подтверждена взаимосвязь между уровнем СРБ и фактора некроза опухоли альфа (провоспалительного цитокина) с субклиническими проявлениями поражения сердца (Корнельское произведение как мера гипертрофии миокарда) и почек (микроальбуминурия) [10].

В настоящее время внимание исследователей привлекает роль клеточного звена (моноцитарно-лимфоцитарного) в патогенезе воспаления и ЭАГ. МСР-1 является основным хемотаксическим цитокином, обеспечивающим привлечение клеток воспаления, в первую очередь моноцитов и гранулоцитов, в очаг воспаления. В клинических исследованиях продемонстрировано, что экспрессия МСР-1 повышена у больных с артериальной гипертензией [13], атеросклерозом [11]. Полученные нами результаты могут свидетельствовать о преимущественном участии МСР-1 в развитии ассоциированных клинических состояний атеросклеротического генеза у обследованных больных. Участие Т-клеточного звена в патогенезе ЭАГ в настоящее время также широко обсуждается [6]. IP-10 является одним из основных аттрактантов для активированных Т-лимфоцитов. Полученные в настоящем исследовании результаты (увеличение содержания IP-10 при наличии поражения органов-мишеней и ассоциированных клинических состояний) подтверждают данный факт.

Выявленные нами изменения также свидетельствуют о существенной роли воспаления в течении МС, являющегося, в свою очередь, одним из важнейших факторов риска и неблагоприятного прогноза ЭАГ. вчСРБ, являясь неспецифическим маркером воспаления, преимущественно отражает те-

чение воспалительных процессов, связанных с поражением органов-мишеней ЭАГ и ассоциированных клинических состояний. По нашим данным МСР-1 является чувствительным маркером МС уже у больных ЭАГ без признаков поражения органов-мишеней.

Полученные результаты позволяют уточнить вклад воспаления в патогенез ЭАГ и поражение органов-мишеней, что позволит разработать критерии диагностики, оценки степени риска и эффективности терапии ЭАГ на основании анализа провоспалительных маркеров.

Список литературы

1. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр // Системные гипертензии. – 2010. – № 3.
2. Рекомендации экспертов Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома. Второй пересмотр. ВНОК. – М., 2009.
3. Руководство по артериальной гипертонии / под ред. Е.И. Чазова, И.Е. Чазовой. – М.: Медиа Медика, 2005. – 784 с.
4. Abramson J.L., Weintraub W.S., Vaccarino V. Association between pulse pressure and C-reactive protein among apparently healthy US adults. *Hypertension*. 2002 Feb;39(2):197-202.
5. Eriksson E.E., Xie X., Werr J., Thoren P., Lindbom L. Direct viewing of atherosclerosis in vivo: plaque invasion by leukocytes is initiated by the endothelial selectins. *FASEB J*. 2001 May;15(7):1149-57.
6. Guzik T.J., Hoch N.E., Brown K.A. et al. Role of the T cell in the genesis of angiotensin II – induced hypertension and vascular dysfunction. *J. Exp. Med*. 2007; 204: 2449-2460.
7. Laurent S., Boutouyrie P., Asmar R. et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension*. 2001;37:1236-1241.
8. Meaume S., Benetos A., Henry O.F., Rudnichi A., Safar M.E. Aortic pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality in subjects >70 years of age. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001;21:2046-2050.
9. Montecucco F., Pende A., Quercioli A., Mach F. Inflammation in the pathophysiology of essential hypertension. *J Nephrol*. 2011 Jan-Feb;24(1):23-34.
10. Navarro-Gonzalez J.F., Mora C., Muros M., Jarque A., Herrera H., Garcia J. Association of tumor necrosis factor- α with early target organ damage in newly diagnosed patients with essential hypertension. *J Hypertens*. 2008;26:2168-2175.
11. Sardo M.A., Campo S., Mandraffino G. et al. Tissue factor and monocyte chemoattractant protein-1 expression in hypertensive individuals with normal or increased carotid intima-media wall thickness. *Clin Chem*. 2008;54:814-823.
12. Sesso H.D., Wang L., Buring J.E., Ridker P.M., Gaziano J.M. Comparison of interleukin-6 and C-reactive protein for the risk of developing hypertension in women. *Hypertension*. 2007 Feb;49(2):304-10.
13. Stumpf C., John S., Jukic J. et al. Enhanced levels of platelet P-selectin and circulation cytokines in young patients with mild arterial hypertension. *J Hypertens*. 2005;23:995-1000.
14. Virdis A., Schiffrin E.L. Vascular inflammation: a role in vascular disease in hypertension? *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2003 Mar;12(2):181-7.

УДК 615.83:616-006-036.86

ВОЗМОЖНОСТИ МЕТОДА ОЗОНОТЕРАПИИ В РЕАБИЛИТАЦИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

¹Шаназаров Н.А., ²Лисовская Н.Ю., ²Лисовский Е.В., ³Шакирова А.Ф.

¹Медицинский центр управления делами Президента Республики Казахстан, Астана

²АО «Республиканский Детский Реабилитационный Центр», Астана

³АО «Национальный научный центр онкологии и трансплантологии», Астана,
e-mail: nasrulla@inbox.ru

В обзоре проведен анализ возможности использования озонотерапии в реабилитации онкологических пациентов. Представлена краткая информация об истории метода озонотерапии, приведены известные факты о механизмах действия озона и особенностях его биологического влияния. Учитывая широкий спектр воздействия озона как природного фактора на организм человека, области клинического применения отличаются значительным разнообразием. В онкологии могут использоваться следующие эффекты воздействия озона: детоксицирующий, прооксидантный, иммуномодулирующий, улучшение реологии крови. В обзоре освещены возможности озонотерапии в курации онкологических пациентов, как на этапе лечения, так и в фазе реабилитации.

Ключевые слова: озон, механизмы действия, онкология, реабилитация, показания.

THE CAPABILITY OF OZONOTHERAPY IN REHABILITATION OF ONCOLOGICAL PATIENTS (LITERATURE REVIEW)

¹Shanazarov N.A., ²Lisovska N.Yu., ²Lisovsky E.V., ³Shakirova A.F.

¹Hospital of the Medical Center of the President's Administration of the Republic Kazakhstan, Astana

²JSC «Republican Children's Rehabilitation Center», Astana

³JSC «National Scientific Center of Oncology and Transplantology», Astana,
e-mail: nasrulla@inbox.ru

The possibility of ozonotherapy in rehabilitation of oncological patients was analyzed in review. The brief information about the history of ozonotherapy was provided; the known facts about the ozone mechanisms of action and particularities of its biological influences were analyzed in the work. Ozone as a native factor has a wide spectrum biological activity in its influence on the human organism. That's why the area of ozone clinical application is characterized by a considerable variety. The follow effects of ozone can be used in oncology: detoxicative, prooxidative, immunomodulative, and desagregative. Capability of ozonotherapy in the treatment and rehabilitation of oncological patients was concisely shown in the review.

Key words: ozon, mechanisms of action, oncology, rehabilitation, indication.

Неутешительная статистика, касающаяся распространенности злокачественных новообразований, сохраняющаяся тенденция к росту заболеваемости опухолями приводит к увеличению количества больных, нуждающихся как в первичном, так и в восстановительном лечении. Поэтому большую медицинскую значимость и социальную важность приобретают проблемы реабилитации и сопутствующей терапии в онкологии. В настоящее время актуальной тенденцией в клинической практике является активное использование реабилитационных мероприятий в комплексе с лечебными методами. Расширение показаний к реабилитации, ее применение при большем перечне заболеваний, приводит к расширению и спектра реабилитационных методик, применяемых в комплексе восстановительного лечения. Помимо давно известных и широко применяемых методов физиотерапии, в

настоящее время развиваются относительно новые методики, которые связаны с использованием природных факторов. Они могут заменить или существенным образом ограничить потребность в лекарственных препаратах, как за счет самостоятельного лечебного эффекта, так и за счет модификации действия лекарственных препаратов, позволяющей существенно снизить их дозировку. Одним из таких методов является озонотерапия, которая обладает широким спектром биологических эффектов и за счет этого может воздействовать на различные стороны и звенья патологического процесса, способствуя регуляции нарушенного гомеостаза и улучшению функционального состояния органов и систем [6].

Озон – это естественный, природный фактор, представляющий собой бесцветный газ с характерным запахом и являющийся активной формой кислорода. Основное ко-

личество природного озона содержится на высоте от 15 до 50 километров над поверхностью Земли – в стратосфере, где он образуется из кислорода под действием жесткого ультрафиолетового излучения. Озон играет ключевую роль для поддержания жизни на земле, существенно влияя на метеорологическую обстановку на планете. Физико-химические свойства озона, а именно то, что озон – мощный окислитель, намного более реакционно-способный, чем двухатомный кислород, и растворим в жидких средах, определяют спектр его биологической активности [7].

Применение озона в лечении различных заболеваний имеет довольно длинную историю, начинающуюся с его открытия голландским физиком Мак Ван Марумом в 1785 году и создания первого генератора озона Nikola Tesla в 1896 году. Вскоре, в 1898 году, был создан первый Институт озонотерапии в Берлине. С тех пор Германия является страной, где широко используется метод озонотерапии и производится современное оборудование для его практического применения [7]. Серьезный прорыв в клиническом использовании озона произошел в период Первой Мировой войны, когда бактерицидные свойства озона широко использовались в лечении инфицированных ран, ожогов, свищей. Перед Второй Мировой войной центр использования медицинского озона переместился в Европу (Швейцария, Италия, Франция, Германия). В каждой из этих стран было несколько институтов, где методом озонотерапии лечились тысячи пациентов ежегодно. В послевоенный период широкие систематические исследования в области озонотерапии проводились в первую очередь в Германии, Италии и на Кубе, когда в повседневной медицинской практике появились стойкие к озону полимерные материалы и удобные для работы озонаторные установки. В 1979 г. было организовано Международное медицинское общество озонотерапевтов (International Ozone Association), объединившее специалистов Германии, Австрии, США, Франции, Италии, Кубы, Японии, которое провело в разных странах более 20 всемирных конгрессов, посвященных применению озона в медицине. В России наиболее мощной школой озонотерапии является Нижне-Новгородская школа, трудами ученых которой внесен значительный вклад в практические разработки схем озонотерапии при

различной патологии. Кроме того, уникальными являются экспериментальные и клинические работы ниже-новгородских исследователей, проливающие свет на механизмы действия озона [2,3,11]. В 2000 году в Харькове был создан «Институт озонотерапии и медоборудования», и впервые в СНГ в 2001 году Украинской ассоциацией озонотерапевтов совместно с Институтом озонотерапии и Харьковской медицинской академией последипломного образования были разработаны и методические рекомендации «Методики озонотерапии» и получено официальное разрешение на применение озонотерапии в медицинской практике [8].

Теоретические аспекты озонотерапии

Несмотря на высокий окислительный потенциал озон обладает высочайшей селективностью, что обусловлено полярным строением молекулы: мгновенно реагируют с озоном соединения, содержащие свободные двойные связи ($-C=C-$). В результате чувствительными к озону оказываются в первую очередь ненасыщенные жирные кислоты, ароматические аминокислоты и пептиды с наличием SH-групп. При внутривенном введении озона основными реагентами являются клеточные мембраны форменных элементов крови (эритроцитов, лимфоцитов, тромбоцитов), клетки сосудистой стенки и плазменные метаболиты. Первичным продуктом взаимодействия молекулы озона с биоорганическими субстратами является молекула первичного озонида, который также нестабилен и распадается с образованием карбоксильного соединения и карбонилоксида, при взаимодействии которых образуется вторичный озонид. Последний при восстановлении распадается с образованием пероксида. И озониды и пероксиды являются сильнейшими окислителями [7].

Спектр биологических эффектов озона

Обладая высокой реактогенной способностью, озон активно вступает в реакции с различными биологическими объектами, в том числе с мембранными структурами клетки, которые выступают в роли основной мишени биологического действия озона на клетку. Описаны следующие эффекты действия озона [7]: бактерицидный, вируцидный; фунгицидный; активация метаболизма за счет повышения активности ферментов; улучшение реологии крови за счет

влияния на систему гомеостаза; оптимизация про- и антиоксидантных систем; противовоспалительный; обезболивающий; детоксицирующий; иммуномодулирующий эффект. Практически все из перечисленных выше эффектов могут быть полезными онкологическим пациентам на различных этапах лечения и в зависимости от клинической ситуации. Поэтому позволим себе вкратце остановиться на каждом из вышеперечисленных механизмов.

Бактерицидное, вируцидное, фунгицидное действие озона происходит за счет повреждения плазматической мембраны бактерий, разрушение оболочки вируса, инактивации фермента обратной транскриптазы вируса, нарушения внутриклеточного гомеостаза грибов [18,24]. Озон действует губительно практически все виды бактерий, грибов, вирусов и простейших. При этом грамположительные бактерии и капсулярные вирусы, имеющие липидный бислой, особенно чувствительны к окислению. К вируцидному действию озона чувствительны вирусы гепатита, вирус иммунодефицита человека [18].

Активация метаболизма наблюдается даже при введении очень низких доз озона, которое сопровождается повышением содержания в крови свободного и растворенного кислорода [27]. На фоне этого отмечается интенсификация активности ферментов, катализирующих аэробные процессы окисления углеводов, липидов и белков с образованием энергетического субстрата АТФ. По мере нарастания дозы озона в плазматической мембране модифицируются силы межмолекулярного воздействия, что проявляется изменением зарядового состояния клеточной поверхности. Растет гидрофильность, изменяется микровязкость бислоя, изменяется микровязкость бислоя, связанные с окислительной деструкцией липидов и белков.

Оптимизация про- и антиоксидантных систем на фоне введения озона происходит за счет повышения активности антиоксидантных ферментов (супероксиддисмутаза, каталаза, глутатион пероксидаза). Хемолуминесцентные исследования выявили повышение общей антиоксидантной активности плазмы, что авторы объясняют повышением концентрации в ней липопротеидов, церулоплазмينا, альбумина, серотонина, инсулина в течение недели после инфузии озонированного физиологического раствора [26].

Противовоспалительный эффект озона связан с окислением арахидоновой кислоты и ее производных, восстановлением метаболической реакции в тканях в месте воспаления и окислением двойных связей в других (сугубо патологических) соединениях – медиаторах воспаления; повышением метаболической активности нейтрофилов. После введения озона отмечается повышение метаболической активности полиморфноядерных нейтрофилов, что проявлялось увеличением количества активных нейтрофилов в 2-3 раза [1]. Озон положительно влияет на такие характеристики нейтрофилов, как спонтанная миграция, хемотаксис. Кроме того, за счет бактерицидного действия озон препятствует развитию вторичной инфекции в очаге воспаления [29].

Обезболивающий эффект озона наступает в результате окисления аллоген-медиаторов при острой боли и восстановления баланса между содержанием продуктов перекиса и уровнем антиоксидантной системы защиты при хронической боли. Окисление продуктов распада белковых молекул, так называемых алгопептидов, определяющих интенсивность болевой реакции, ведет к уменьшению их воздействия на нервные окончания в поврежденной ткани и, как следствие, к уменьшению болевого синдрома.

Прямой детоксицирующий эффект отмечается в результате деструкции так называемых молекул средней массы и других субстратов интоксикации (ДНК тканевой и опухолевой природы при аутоиммунных и опухолевых заболеваниях). Опосредованный детоксицирующий эффект озона связан с повышением активности микросомальной системы гепатоцитов с накоплением цитохрома Р-450, каталаза, что проявляется в поддержании пластического и энергетического гомеостаза гепатоцитов; с усилением почечной фильтрации. Снижение содержания гликогена на фоне повышенной утилизации глюкозы свидетельствует о том, что гликогенез при озонотерапии протекает более интенсивно. Озон активирует гликолитический и пентозный путь окисления глюкозы, тем самым повышая энергетический потенциал клеток. После озонотерапии обнаружено снижение в сыворотке крови количества холестерина, фосфолипидов, триглицеридов, свободных жирных кислот [21].

Влияние озона на систему гемостаза является также дозозависимым эффектом: низкие дозы вызывают гипокоагуляцию за

счет снижения показателей тромбоцитарного и коагуляционного звеньев гемостаза и увеличения фибринолитической активности [5]. В связи с этим во время проведения курса лечения отменяются лекарственные препараты, способствующие снижению свертываемости крови. Высокие концентрации озона, назначаемые чаще всего при наружном применении, вызывают выраженный гиперкоагуляционный эффект.

Иммуномодулирующий эффект основан на взаимодействии озона с липидными структурами клеточных мембран иммунокомпетентных клеток и является дозозависимым. Низкие концентрации озона способствуют накоплению на мембранах фагоцитирующих клеток, моноцитов и макрофагов, гидрофильных соединений – озонидов, которые стимулируют синтез в этих клетках различных классов цитокинов. Цитокины, являясь биологически активными пептидами, способствуют дальнейшей активации неспецифической системы защиты и активируют клеточный и гуморальный иммунитет [1]. В тоже время, высокие концентрации озона усугубляют течение процессов перекисного окисления липидов клеточной мембраны тех же фагоцитирующих клеток с накоплением токсичных и жестких продуктов перекисного окисления липидов (малонового диальдегида и оснований Шиффа), которые ингибируют синтез цитокинов и тем самым прекращают активацию Т-лимфоцитов, тормозят выработку IgВ-лимфоцитами.

Такое многообразие механизмов лечебного действия озона определяет многообразие методов его клинического применения [4,6,8,9,10]. При парентеральном введении озона происходит запуск или активизация целого каскада биохимических процессов. В частности, это проявляется в нормализации нарушенного при многих патологических состояниях равновесия про- и антиоксидантной систем. Терапевтические дозы озона существенно усиливают микроциркуляцию и улучшают трофические процессы в органах и тканях, влияют на реологические свойства крови, обладают выраженным иммуномодулирующим эффектом, способствуют активизации детоксикационной системы организма.

В клинической практике используются как местные формы озона (озонированная дистиллированная вода; озонированное растительное масло; ректальные инсуфля-

ции озono-кислородной смеси; газация в пластиковом мешке), так и парентеральные способы его введения (озонированный физиологический раствор для внутривенных инфузий; большая и малая аутогемотерапия с озono-кислородной смесью; экстракорпоральная обработка плазмы и лимфы; подкожное и внутримышечное введение озono-кислородной смеси) [7]. Наиболее инвазивными методами, требующими забора крови пациента с последующим озонированием ее и возвращением, являются малая и большая аутогемотерапия. В процессе большой аутогемотерапии взятая у больного венозная кровь смешивается с озono-кислородной смесью концентрацией до 40 мг/л, после чего внутривенно возвращается больному. Процедура является высокотехнологичной, поскольку требует забора крови у пациента, экстракорпорального ее насыщения озонem и реинфузии; при использовании современного оборудования перед реинфузией проводится контроль крови на предмет содержания в ней частиц (сгустков) или воздушных эмболов при помощи ультразвукового сканера. Озонированный физиологический раствор наиболее распространенная форма применения озона в онкологии, поскольку является не сложной в применении, и позволяет решать разные клинические задачи за счет использования различных концентраций озono-кислородной смеси (от 400 до 100 000 мкг/л). Чаще всего используются низкие терапевтические концентрации, а при необходимости применения более высоких концентраций озона инфузия физиологического раствора сопровождается последующим введением антиоксидантов, например, аскорбиновой кислоты.

При назначении озонотерапии необходимо помнить о **противопоказаниях** к этому методу: ранний период после различных кровотечений; геморрагический инсульт; гипертиреоз; склонность к судорогам; острая алкогольная интоксикация; тромбоцитопения; снижение свертываемости крови; аллергия на озон. Важным условием, необходимым для профилактики осложнений при проведении озонотерапии, является доза вводимого озона, которая не должна превышать потенциала антиоксидантных ферментов. Это необходимо для предупреждения переизбытка активных форм кислорода. Наиболее рациональный метод – индивидуальный подбор дозы озона, исходя из показателей перекисного окисления у

каждого пациента. На практике доза озона подбирается эмпирически с учетом возраста, задач озонотерапии, разработанных схем лечения для каждой нозологической формы заболевания. Процедура озонотерапии проводится только в присутствии врача [8].

Учитывая многообразие механизмов лечебного действия озона, озонотерапия имеет широкий спектр показаний к применению в клинической медицине [6,8,20,25]. В онкохирургии обозначены следующие показания к назначению озонотерапии: осложненные инфекцией экзофитные опухоли, трофические язвы, а также такая серьезная хирургическая патология как перитонит [4,12]. В комплексе лечебных мероприятий при перитоните применяется интраоперационная санация брюшной полости с использованием озонированного физиологического раствора; перитонеальный лаваж с использованием озонированного физиологического раствора в послеоперационном периоде [21]; используются внутривенные инфузии озонированного физиологического раствора; большая и малая аутогемотерапия. Учитывая выраженные антисептические свойства озона, применение местной (стерильные повязки с озонированным маслом) и парентеральной (внутривенные инфузии озонированного физиологического раствора или ректальные инсуффляции с озонкислородной смесью, аутогемотерапия) озонотерапии может быть успешным в лечении осложненных инфекцией опухолей мягких тканей с экзофитным компонентом.

Возможности озонотерапии в **онкологической реабилитации** по сравнению с другими физиотерапевтическими методами очень широки, поскольку комплекс биологических эффектов озона является крайне важными для пациентов со злокачественными опухолями [14,15,18,19]. Внутривенное введение низких терапевтических концентраций озонированного физиологического раствора у онкологических пациентов позволяет достичь значительный интегральный эффект за счет следующих составляющих его компонентов: дезинтоксикационный, улучшающий реологию, прооксидантный и модифицирующий действие химиопрепаратов.

Дезинтоксикационный эффект является наиболее важным в фазе ранней реабилитации, которая по срокам соответствует этапу установления диагноза и специфической

противоопухолевой терапии [13]. Установлено, что у пациентов с клинически манифестировавшей опухолью, даже в отсутствие клинически выраженных симптомов интоксикации, присутствуют субклинические или лабораторные ее проявления в виде определенного количества циркулирующих внеклеточных нуклеиновых кислот опухолевой природы в плазме и других биологических жидкостях [17,22]. В связи с этим инактивация и элиминация сывороточных субстратов интоксикации, в том числе ДНК опухолевой природы, становится одной из первоочередных задач, решение которой не только приводит к улучшению общего состояния пациента, но и способствует повышению эффективности специфического лечения. Показано, что удаление из рециркуляции внеклеточной опухолевой ДНК препятствует горизонтальному трансферу генетической информации, являющемуся одним из механизмов опухолевой прогрессии [28]. В связи с этим, дезинтоксикационный эффект озонотерапии у онкологических пациентов заключается не только в усилении ферментного звена детоксикационной функции печени, но и в инактивации сывороточных субстратов интоксикации. Внеклеточная ДНК, циркулируя в форме экзосом, которые являются результатом апоптотической гибели опухолевых клеток и представляют собой окруженные клеточной мембранной, упорядоченно фрагментированные участки ядерной ДНК, и находясь в плазме онкологического пациента в избыточном количестве [22], тоже может быть объектом воздействия озона при его внутривенном введении.

Прооксидантный эффект озонотерапии подразумевает прямое усиливающее апоптоз действие на опухолевые клетки, поскольку известно, что оксидативный стресс является мощным проапоптотическим фактором [16,19]. Помимо прямого пути индукции апоптоза опухолевых клеток возможен опосредованный путь за счет влияния на сывороточные проапоптотические лиганды [11,16]. Модификация действия химиопрепаратов на опухолевые клетки заключается в зарегистрированном снижении химио-резистентности опухолевых клеток при использовании озонированного физиологического раствора в низких терапевтических концентрациях по методике проведения его внутривенных инфузий в предшествии инфузиям цитостатиков [2];

Наиболее весомый вклад в развитие, как практического применения озона, так и экспериментально-теоретического его обоснования в онкологии, внесли ученые Нижегородской школы озонотерапии [2, 3, 7, 11]. Исследователями этой школы сделан ряд открытий, касающихся применения озона в онкологии. А именно, выявлена закономерность изменения сывороточного уровня растворимого FAS антигена и количества FAS+ мононуклеарных клеток периферической крови организма человека под действием низких терапевтических доз озона [11], что подтверждает его проапоптотическую активность. Кроме того, зарегистрировано явление снижения металлодепрессивного действия противоопухолевых препаратов на организм человека и животных под действием низких терапевтических доз озонированного физиологического раствора [2], проявляющееся повышением чувствительности опухолевых клеток к цитостатическому воздействию.

Таким образом, озонотерапия является одним из наиболее действенных по спектру биологических эффектов и безопасным ввиду отсутствия стимулирующего на опухоль действия методом физиотерапии, приемлемым для реабилитации онкологических пациентов.

К сожалению, несмотря на широкий спектр эффектов озона, потенциально полезных для онкологического пациента, озонотерапия пока не находит широкого применения в клинической онкологии и реабилитации. Это связано с известным консерватизмом медицинской общественности по отношению к методам лечения, не занесенным в стандарты терапии и реабилитации. Однако, этот метод, основанный на использовании природного фактора, относится к физиотерапевтическим воздействиям и является вполне законным.

На наш взгляд, более широкому клиническому применению озонотерапии может способствовать активное изучение теоретических и экспериментальных аспектов его действия в случае злокачественного роста. Обладая широкой вариабельностью биологических механизмов действия, незначительными побочными эффектами, при грамотном применении и использовании надежной аппаратуры, может принести большую пользу в лечении и реабилитации пациентов различного профиля, в том числе онкологических.

Список литературы

1. Абдрашитова Н.Ф., Романов Ю.В. Влияние длительного воздействия озона на функциональную активность фагоцитов человека // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2000. – №9. – С. 333-335.
2. Алясова А.В., Конторщикова К.Н., Терентьев И.Г., Цыбусов С.Н. Влияние озонированного физиологического раствора и доксорубина на обмен микроэлементов в организме опухоленосителя в экспериментальных условиях // Российский биотерапевтический журнал. – 2012. – № 2 (том 11). – С. 4.
3. Алясова А.В., Конторщикова К.Н., Терентьев И.Г., Цыбусов С.Н. Влияние озонированного физиологического раствора на содержание микроэлементов и показатели перекисного окисления липидов при опухолевом росте // Медиаль. – 2013. – №4 (9). – С. 35-38.
4. Гаджиев Н.Д. Оценка эффективности перитонеальной санации медицинским озоном при распространенных перитонитах // Украинский Журнал Хирургии. – 2011. – № 3 (12). – С. 252-255.
5. Куликов А.Г., Максимов В.А., Чернышев А.Л. и др. Микроциркуляторные аспекты озонотерапии. Тезисы IV Всероссийской научно-практич. конф. "Озон и методы эфферентной терапии в медицине" 6-8 дек. 2000. – С. 70.
6. Масленников О.В., Грибкова И.А., Масленникова И.Р. Озонотерапия в лечении наиболее часто встречающихся заболеваний. Материалы V Украинско-русской научно-практической конференции IV Азиатско-европейской научно-практической конференции «Озон в биологии и медицине», 6-8 мая 2010 года. – С. 90.
7. Масленников О.В., Конторщикова К.Н. Практическая озонотерапия: учебное пособие. – Н. Новгород: Изд-во «Вектор – ТиС», 2003. – 52 с.
8. Методики применения озона в медицине: методические рекомендации / под ред. проф. Шмакова И.П. – Киев, 2004. – 39 с.
9. Методические рекомендации № 2003/84 "Применение кислородно-озоновой смеси в дерматологии и косметологии" (утв. Минздравом РФ 12.02.2004).
10. Миненков А.А., Филимонов Р.М., Покровский В.М. и др. Основные принципы и тактика озонотерапии: пособие для врачей. – М., 2001. – 37 с.
11. Новиков В.В., Алясова А.В., Конторщикова К.Н., Михайлова Е.М., Барышников А.Ю., Караулов А.В. Молекулярно-иммунологические механизмы терапевтического действия озона при раке молочной железы // Биология: Вестник Нижегородского университета им. Н.И. Лобачевского. – 2007. – № 5. – С. 68-74.
12. Рустемова К.Р. Клинико-лабораторная оценка эффективности лечения больных перитонитом // Вестник КРСУ. – 2006. – Том 6, № 4. – С. 173-176.
13. Шаназаров Н.А., Булекбаева Ш.А., Лисовская Н.Ю., Кусаинова К.К., Лисовский Е.В. Возможности и проблемы современной реабилитации в онкологии / обзор литературы // Фундаментальные исследования. – 2015. – № 1. – С. 1735-40.
14. Щербатюк Т.Г. Озонотерапия злокачественных новообразований: за и против // «Медикум». – 2003. – №1. – С. 17-19.
15. Щербатюк Т.Г. Современное состояние озонотерапии в медицине. перспективы применения в онкологии // Современные технологии в медицине. – 2010. – № 1. – С. 99-106.
16. Barbouti A., Doulias P.T., Nouis L., Tenopoulou M., Galaris D. DNA damage and apoptosis in hydrogen peroxide-exposed Jurkat cells: bolus addition versus continuous generation of H(2)O(2) // Free Radic Biol Med. – 2002 Sep 1;33(5):691-702.
17. Bettgeowda C., Sausen M., Leary R.J., Kinde I., Wang Y. et al. Detection of circulating tumor DNA in early- and late-stage human malignancies // Sci Transl Med. – 2014 Feb 19;6(224):224ra24.
18. Cassileth B. Oxygen therapies // Oncology (Williston Park). – 2009 Nov 30;23(13):1182.

19. Clavo B., Pérez J.L., López L., Suárez G., Lloret M., Rodríguez V., Macías D., Santana M., Hernández M.A., Martín-Oliva R., Robaina F. Ozone Therapy for Tumor Oxygenation: a Pilot Study // *Evid Based Complement Alternat Med.* – 2004 Jun 1;1(1):93-98.
20. Crockett M.T., Moynagh M., Long N., Kilcoyne A., Dicker P., Synnott K., Eustace S.J. Ozone-augmented percutaneous discectomy: a novel treatment option for refractory discogenic sciatica // *Clin. Radiol.* – 2014 (Dec);69(12):1280-6.
21. Gadzhiev N.D., Nasirov M.Ia., Sushkov S.V., Klimova E.M. Effect of combined and local cytokine- and ozonotherapy on the indices of lipid peroxidation, endogenous intoxication and ferroproteins in diffuse peritonitis // *Vestn Khir Im I I Grek.* – 2014;173(2):38-41.
22. Goebel G., Zitt Marion, Zitt Matthias, Muller H.M. Circulating nucleic acids in plasma or serum (CNAPS) as prognostic and predictive markers in patients with solid neoplasias // *Disease Markers* – 21(2005):105-120.
23. Hisada Y., Geddings J.E., Ay C., Mackman N. Venous thrombosis and cancer: from mouse models to clinical trials // *J Thromb Haemost.* – 2015 Aug;13(8):1372-82.
24. Khatri I., Moger G., Kumar N.A. Evaluation of effect of topical ozonotherapy on salivary Candidal carriage in oral candidiasis // *Indian J. Dent. Res.* – 2015 Mar-Apr; 26(2):158-62.
25. Murphy K., Muto M., Stepan J., Meaders T., Boxley C. Treatment of Contained Herniated Lumbar Discs With Ozone and Corticosteroid: A Pilot Clinical Study // *Can Assoc Radiol J.* – 2015 Jun 17. pii: S0846-5371(15)00011-X.
26. Strzałkowski A., Antoszewski Z. The role of free radicals // *Pol Merkur Lekarski.* – 2005 Mar; 18(105):321-2.
27. Sycheva E.I., Khodasevich L.S., Solomina O.E., Zubareva M.I. The influence of ozonotherapy on oxygen metabolism kinetics and the microcirculation system during spa and resort treatment of the post-infarction patients // *Vopr Kurortol Fizioter Lech Fiz Kult.* – 2013 Nov-Dec; (6):9-13.
28. Trejo-Becerril C., Pérez-Cárdenas E., Taja-Chayeb L., Anker P. et al. Cancer progression mediated by horizontal gene transfer in an in vivo model // *PLoS One.* – 2012;7(12):e52754.
29. Zhang J., Guan M., Xie C., Luo X., Zhang Q., Xue Y. Increased growth factors play a role in wound healing promoted by noninvasive oxygen-ozonotherapy in diabetic patients with foot ulcers // *Oxid Med Cell Longev.* – 2014;2014:273475.

УДК 616-035

ВОЗМОЖНОСТИ ТАНЦЕВАЛЬНО-ДВИГАТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ В РЕАБИЛИТАЦИИ ПОГРАНИЧНЫХ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ

Шуненков Д.А., Песнина М.А.

Ивановская государственная медицинская академия, Иваново, e-mail: elena37r@yandex.ru

В статье представлен опыт применения танцевальной терапии в реабилитации психически больных с пограничными психическими расстройствами. Танцевально-двигательная терапия является важным инструментом, который может использоваться как средство терапии расстройств психики, метод реабилитации и психопрофилактики. Её надо рассматривать и как метод физической реабилитации, важный при астенических, депрессивных и эмоционально-лабильных расстройствах и как эффективный метод психотерапевтического воздействия. Выбор конкретного алгоритма работы с пациентом определяется практикой конкретного психотерапевта и его пониманием лечебной задачи. В большинстве своем это будут авторские программы, мозаично вобравшие элементы несколько методик и решающие конкретную лечебную задачу. В ходе арт-терапии они могут видоизменяться, пополняться новыми составляющими и пластично подстраиваться под изменение цели. Вместе с тем в комплексе складывается определенная модель психотерапевтического воздействия, которая будет целостной по своей методике и готовой к использованию на сходной группе пациентов. В работе проведен анализ литературных источников по данному вопросу, сделана попытка на основе обобщения создать новую интегральную модель лечебного воздействия. Эффективность программы была подтверждена практикой и в дальнейшем планируется её активное внедрение как элемент немедикаментозного воздействия у пациентов с пограничными психическими расстройствами.

Ключевые слова: танцевально-двигательная терапия, психотерапевтическое воздействие, физическая реабилитация, пограничные психические расстройства.

OPPORTUNITIES DANCING AND MOTIVE THERAPIES IN REHABILITATION BOUNDARY MENTAL DISORDERS

Shunenkov D.A., Pesnina M.A.

Ivanovo state medical Academy, Ivanovo, e-mail: elena37r@yandex.ru

Experience of application of dancing therapy in rehabilitation mentally sick with boundary mental disorders is presented in article. Dancing and motive therapy is the important tool which can be used as means of therapy of frustration of mentality, a method of rehabilitation and psychoprevention. It should be considered and as the method of physical rehabilitation important at asthenic, depressive and emotional and labile frustration and as an effective method of psychotherapeutic influence. The choice of concrete algorithm of work decides on the patient by practice of the specific psychotherapist and his understanding of a medical task. In the majority it will be the author's techniques which mosaically absorbed elements some techniques and solving a specific medical objective. During art therapy they can change, be replenished with new components and plastically be arranged under change of the purpose. At the same time in a complex there is a certain model of psychotherapeutic influence which will be complete by the technique and ready to use on similar group of patients. In work the analysis of references on the matter is carried out, attempt on the basis of generalization to create new integrated model of medical influence is made. Efficiency of the program was confirmed with practice and further its active introduction as an element of non-drug influence at patients with boundary mental disorders is planned.

Keywords: dancing and motive therapy, psychotherapeutic influence, physical rehabilitation, boundary mental disorders

Каждый человек учится выражать свои чувства, прежде всего с помощью движений, мимики и жестов, а уже потом – словами. Его язык тела принадлежит той культурной общности и той семье, в которой он вырос. Не исключено, что если человек по каким-то причинам потеряет связь со своими корнями, то это может привести к некоему неблагополучию, результатом которого могут явиться расколотые телесные картины [1]. Об этом факте не следует забывать специалистам, работающим с психологическими проблемами других людей, в частности – психотерапевтам, психологам, психиатрам.

Мы знаем, что психиатрия является медицинской наукой, изучающей диагностику и лечение, этиологию, патогенез, распро-

страненность психических заболеваний и организацию психиатрической помощи населению. Важной особенностью психических заболеваний является длительность их течения (психические расстройства могут продолжаться годами). В связи с этим особенно важной остается проблемы рациональной терапии и профилактики данных состояний. Способы лечения психических расстройств принято разделять на биологические и психотерапевтические. Психотерапией называют лечение посредством воздействия различными психическими факторами – словом, обстановкой, определенными занятиями, невербальными условными раздражителями. Социотерапия является частью психотерапии, использующей факторы социально-психологические: воздей-

ствии окружающей социальной среды, различные формы социальной активности (такие как клубы бывших пациентов) или различную коллективную деятельность. Психотерапия особенно важна при заболеваниях, в развитии которых ведущую роль играет психологический (невроты и другие реактивные состояния, психосоматические заболевания). При невротозах основным методом лечения является именно различные психотерапевтические способы, но при этом они используются практически при любых психических расстройствах [4].

С каждым годом, как в повседневной жизни, так и в рамках медицины, всё чаще мы встречаемся с термином «арт-терапия». Как правило, в большинстве случаев под этим понимают художественное творчество как способ излечения.

Между тем, арт-терапия представляет собой более широкое понятие и включает в себя: музыкальную терапию; танцевальную терапию; телесно-двигательную терапию; художественную терапию (рисунок и живопись); драма-терапию; игровую и песочную терапию. [1] Отечественные психологи и психотерапевты давно используют эти виды экспрессивной терапии как вспомогательный инструмент в консультировании. Однако экспрессивные формы психотерапии продолжают оставаться на этапе становления.

Именно поэтому мы сочли нужным внести дополнительные техники в работе с пациентами психотерапевтического профиля. Мы решили предложить телесно-ориентированную оздоровительную программу, сочетающую в себе элементы лечебной физкультуры и танцевально-двигательной терапии.

Элементы физической реабилитации в форме лечебной физической культуры (ЛФК) являются довольно привлекательными [6]. Особенно показано их использование в комплексной терапии невротоза. Так, С.Н. Попов классифицирует методы ЛФК в зависимости от вида невротоза: задачи ЛФК при невротозах он определяет в тренировке процесса активного торможения; нормализации (укрепления) возбудительного процесса. По его мнению, пациентам с невротозами весьма полезны легкие физические упражнения, способствующие разгрузке нервно-психической сферы, обеспечивающие переключение пациентов с повседневной деятельности на другие занятия, оказывающие тренирующее воздействие на

дыхательную и сердечно-сосудистую системы организма. Автор указывает, что занятия лечебной физкультурой лучше проводить под музыкальное сопровождение, в качестве которого рекомендуется использовать мелодии успокаивающие, умеренного и медленного темпа, сочетающие мажорное и минорное звучание. Задачи ЛФК при истерических невротозах С.Н. Попов определяет в снижении эмоциональной возбудимости; развитии в коре головного мозга тормозного процесса и в создании устойчивого спокойного настроения; а при психастении они заключаются в активизации процессов жизнедеятельности; «расшатывании» патологической инертности корковых процессов; выведении больного из угнетенного морально-психического состояния, облегчении его общения с окружающими [3].

В последнее время отмечаются существенные изменения в деятельности учреждений психиатрического профиля, которые связаны с развитием биопсихосоциального подхода к терапии психических заболеваний, работой полипрофессиональных бригад специалистов, совершенствованием внебольничной помощи пациентам психиатрического профиля, усилением использования ресурсов местных сообществ, повышением внимания к качеству жизни пациентов и преодолению их стигматизации [5]. В данных условиях виды терапии искусством становятся более разнообразными, учитывающими полипрофессиональный контекст деятельности учреждений психиатрического профиля и направленными на получение наилучшего лечебно-реабилитационного эффекта и успешную интеграцию пациентов в социум. Но, несмотря на увеличение роли арт-терапии в деятельности психиатрических учреждений, современный этап ее развития сопровождается наличием ряда определенных проблем. Данные относительно применения различных организационных форм и моделей терапии искусством с психически больными людьми весьма противоречивы.

Довольно большая часть зарубежных источников характеризуется преимущественным вниманием авторов к групповой и внутриличностной динамике и недостаточным учетом особенностей клиники и взаимодействия разных факторов биопсихосоциогенеза расстройств психики. Методы арт-терапии продолжают оставаться довольно слабо дифференцированными относительно различ-

ных психических заболеваний. Показания и противопоказания к назначению различных методик и типов терапии искусством при разных видах психической патологии пока четко не определены [2].

Выбор конкретного метода определяется практикой конкретного психотерапевта и его пониманием лечебной задачи. В большинстве своем это будут авторские интегральные методики, мозаично вобравшие элементы несколько методик и решающие конкретную лечебную задачу. В ходе арт-терапии они могут видоизменяться, пополняться новыми составляющими и пластично подстраиваться под изменение цели.

Вместе с тем в комплексе складывается определенная модель психотерапевтического воздействия, которая будет целостной по своей методике и готовой к использованию на сходной группе пациентов.

Довольно важным инструментом, который может использоваться как средство терапии расстройств психики, метод реабилитации и психопрофилактики, является танцевально-двигательная терапия. Её надо рассматривать и как метод физической реабилитации, важный при астенических, депрессивных и эмоционально-лабильных расстройствах [6] и как эффективный метод психотерапевтического воздействия.

Следует учесть плюсы танцевальной терапии и не отождествлять терапию с обычной танцевальной педагогикой.

Цель, которую преследует танцевальная терапия – достичь изменений внутри личности, а не изучение хореографии, танцевальных направлений и форм, специальных техник. Главное – освободиться от сопротивления, внутренних и внешних напряжений. Очень важно для пациента – развить телесные возможности для осознания своего тела и интеграции тела и души. По мнению Оганесян, развитие понимания самого себя, исцеляющего процесса, ведущего к катарсису, чувственному развитию и толкованию и понимание собственных проблем – это и есть главная ценность танцевальной терапии.

Если в танцевальной педагогике акцентируют внимание на эстетической форме выражения в танце, то в терапии развитие эстетической формы не имеет большого значения. Совсем не важно, как выглядит человек в танце, главным является раскрытие чувств посредством танцевальных движений [1].

Задание, которое дается на занятии, является общим для всех пациентов, но сверхзадача для каждого в группе должна быть уникальна, при её постановке требуется учитывать психологические особенности и проблемы каждого. Важно мотивировать пациента на творчество, одновременно не мотивируя его на создание продукта этого творчества. Важно воспитывать коллективный дух и развивать социализацию каждого участника группы. Танцевальный терапевт ставит перед собой и пациентами иные цели и задачи, чем танцевальный педагог. Цель танцевальной терапии связана не с обучением хореографическим техникам, а с открытием собственных двигательских выражений. Танцевальный терапевт не обучает тем или иным двигательным навыкам, а только сопровождает пациента, который, выполняя танцевальные движения, намечает пути для разрешения собственных проблем [1].

Пациент нуждается в помощи, чтобы разрешить свои личные проблемы: как внутренние, так и внешние. Терапевт диагностирует психические напряжения через движения пациента. При этом пациенту стоит объяснить, что не следует ожидать быстрых результатов от занятий.

Чувственные отношения между терапевтом и пациентом обязательны, поскольку процесс терапии основан на понимании и выражении собственных эмоций и ощущений пациента.

Танцевальная терапия может быть, как групповой, так и индивидуальной.

В нашей работе мы предлагаем обратиться именно к групповой терапии, так как она позволяет решить большее количество задач.

По мнению танцевальных терапевтов Грёнлюнд и Оганесян, именно проблемы пациента по сути должны формировать танцевальную программу, которая определяет структуру терапии. Внимательные, вежливые и бережные вербальные инструкции часто сопровождаются свободным диалогом и являются важной частью терапевтического процесса [1]. Терапевту следует помочь пациенту научиться жить в гармонии и с миром, и самим собой.

Чрезвычайно важна роль ритма и музыки, которые являются не просто помощниками танцевального терапевта – они являются инструментами для развития и раскрытия чувств пациента и его собственного ритма.

Музыка стимулирует фантазию и создает настроение, она помогает отыграть свои собственные эмоции через эмоции. Музыка придает движениям темп, силу и динамику. В терапии могут быть использованы любые типы музыки – классическая, народная, африканская, джаз, поп-музыка и др. Сам пациент может определить, какую музыку он хотел бы слышать во время занятий. Музыка должна подходить пациенту и быть именно той, в которой пациент нуждается [1]. По мнению танцевального терапевта Эспенак, только чувственная музыка открывает радость, меланхолию, страх, грусть. Однако Эспенак считает, что каждый танцевальный терапевт должен подбирать сам музыкальное сопровождение, которое он считает необходимым для структуры его сессии [7]. Именно для решения этой задачи терапевты используют разнообразные композиции во время танцевальной сессии. Благодаря этому ведущий сессии может проследить за реакцией на музыку каждого участника, а после использовать эту информацию для формирования музыкального фона последующих занятий – фона, который будет способствовать раскрытию внутреннего «Я» пациентов и создавать более комфортную обстановку на занятии.

Теоретически танцевальные терапевты могут работать в одиночку. Но совместная работа с «вербальным», музыкальным или художественным терапевтом поможет достичь более эффективного результата и быстрой положительной динамики в состоянии пациента. Заблаговременно, до начала танцевальной сессии, терапевту необходимо собрать анамнез пациента, быть в курсе его проблемы. Как и другие специалисты, танцевальный терапевт не должен разглашать проблемы пациента.

Танцевальную терапию условно можно разделить на два направления, имеющих одинаковый вес: терапия и танец. Танец устанавливает контакт и может направлять весь терапевтический эффект. Танец сам по себе может иметь исцеляющий эффект для тех, кто танцует, и в данном случае мы не можем назвать это непосредственной терапией. Подобно терапевтам других направлений, танцевальный терапевт создает с пациентом контакт, который затем начинает определять рамки и границы для терапии. Танцевальная терапия развила целое направление в искусстве – художественный танец – до реальных психологических тео-

рий и психотерапевтических методов, которые теперь имеют одно из центральных мест в работе танцевального терапевта (иными словами – это и есть основа работы) [1].

И на данный момент танцевальная терапия вобрала в себя множество разных подходов: это и психоаналитические теории, и психодинамическая терапия, элементы поведенческой терапии, гештальт-терапии, телесно-ориентированной терапии.

Зигмунд Фрейд: «Тот, кто имеет глаза-увидит, и уши-услышит и убедится сам, что никакой смертный не может сохранить тайну. Если губы молчат, то сплетничают его пальцы. Каждая часть тела выдаёт его» (Freud, 1905). Использование тела в психотерапии – это заслуга Фрейда [11]. Как известно, основные методы Фрейда – вербальный психоанализ и гипноз, но при этом он придавал немалое значение языку тела. Он описал способы того, как тело может отражать внутреннее «Я» человека. Изучая телесное самовыражение человека, можно понять его душу.

Вильгельм Райх принадлежал к последователям Фрейда. Райх имел много пациентов, которым было весьма трудно раскрывать и понимать свои внутренние ассоциации, – они не могли структурировать свои мысли и чувства. Он заметил, что им свойственны различные телесные и мышечные сопротивления, и поэтому начал их анализировать. Он интересовался не только тем, ЧТО сказал пациент, но и КАК он это сделал, придавая большое значение телесным проявлениям. Он рассуждал о том, что слова и язык тела могут иметь разное значение. Райх интенсивно изучал психосоматические особенности своих пациентов, которые часто представляли собой мускульные напряжения, проявляющиеся у них в качестве телесного ответа. Он отметил, что все невротики имели затрудненное дыхание и мышечные зажимы. Райх ввёл понятие телесного панциря и рассматривал его как способ защиты от сильных, не только отрицательных, но и положительных чувств, ограничивающий и искажающий их выражение. Впоследствии он начал применять массаж, и его терапия установила очень близкий контакт с пациентом и содержала два аспекта работы: физическую мускульную линию и вербальный психоанализ [9].

Александр Лоуэн, ученик Райха, создал систему, которая получила название биоэнергетики, она основана на телесной тера-

пии, свободном чувственном выражении, психоанализе. Лоуэн указывал, что возможность внутреннего развития через дыхание и движения может привести людей к гармонии друг с другом [8].

Фриц Перлз, немецкий врач и психотерапевт, развил собственную терапевтическую линию. Он был основоположником гештальт-терапии, сфокусированной на движении (непосредственно во время терапии) согласно принципу «здесь и сейчас». События из прошлого, которые вспоминает пациент, могут являться материалом для терапии. Но цель гештальт-терапии – сделать пациента осознанным в своих мыслях и свободных ассоциациях в настоящем. Осознанное ощущение себя может происходить через осознание телесного языка и поведения, поступков. Здесь задача – помочь бессознательному клиенту стать осознаваемым [10].

Таким образом, изучив теоретические аспекты применения танцевальной терапии как эффективного метода физической реабилитации и психотерапии и психокоррекции, мы разработали программу занятий для пациентов с пограничными психическими расстройствами. Эффективность программы была подтверждена практикой и в дальнейшем планируется её активное внедрение как элемент немедикаментозного воздействия у данной категории пациентов.

Список литературы

1. Грёнлюнд Э., Оганесян Н.Ю. Танцевальная терапия. Теория, методика, практика. – СПб.: Речь, 2011. – 288 с., илл.
2. Копытин А.И. Применение арт-терапии в лечении и реабилитации больных с психическими расстройствами // Медицинская психология в России: электрон. науч. журн. – 2012. – № 2. – URL: [http:// medpsy.ru](http://medpsy.ru) (дата обращения: 11.10.2015).
3. Лечебная физическая культура: учебное пособие для студентов высших учебных заведений / С.Н. Попов, Н.М. Валеев, Т.С. Гарасева и др. / под ред. С.Н. Попова. – М.: Издательский центр «Академия», 2004. – 416 с.
4. Психиатрия: учебник для студ. мед. вузов / М.В. Коркина, Н.Д. Лакошина, А.Е. Личко, И.И. Сергеев. – 3-е изд. – М.: МЕДпресс-информ, 2006. – 576 с.
5. Психопрофилактика, современное понимание: сборник научных трудов / Федеральное агентство по здравоохранению и социальному развитию, Департамент здравоохранения Ивановской обл., ГУЗ Обл. клиническая психиатрическая больница «Богородское», Ивановская обл. общественная орг. «О-во психиатров, психотерапевтов и наркологов»; [редкол.: А.М. Футерман (гл. ред.), Е.В. Руженская (отв. ред.)]. – Иваново, 2010.
6. Физическая реабилитация: учебное пособие / Гиголаева Т.В., Нестеров А.Н., Перевозчикова Е.В., Руженская Е.В., Толстова С.Ю., Махов А.С. – Шуя, 2011. – Том 2.
7. Espenak L. Dance therapy, theory and application. – Springfield: Charles C. Thomas, 1981.
8. Lowen A. Bioenergetics. – New York: Penguin Books, 1975.
9. Freud S. Three essays on the theory of sexuality. – London: Hogarth, 1953 (1905).
10. Reich W. Character Analysis. – New York: Noonday Press, 1972.
11. Perls P.S. Det gestaltterapeutiska arbetssattet. – Stockholm: Wahlstrom & Widstrand, 1977.