



# АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ АНАТОМИИ И СУДЕБНОЙ МЕДИЦИНЫ

(Коллективная научная монография)

Новосибирск, 2013 г.

УДК 61  
ББК 5  
Р 17

ISBN 978-5-4379-0309-4

Авторы: В.П. Волков (Гл. 3; Гл. 6; предисловие); С.И. Зарков (Гл. 5);  
Г.Д. Задорожная (Гл. 2); В.А. Ильина (Гл. 4); В.Д. Марковский (Гл. 1);  
М.С. Мирошниченко (Гл. 1); О.Н. Плитень (Гл. 1); О.И. Парницкая (Гл. 2);  
О.А. Ревенько (Гл. 2); И.В. Сорокина (Гл. 1).

**А 43 «Актуальные вопросы патологической анатомии и судебной медицины»:** коллективная научная монография; [под ред. В.П. Волкова]. Новосибирск: Изд. «СибАК», 2013. — 142 с.

Предлагаемая вниманию читателей коллективная монография служит убедительным примером плодотворного сотрудничества специалистов медиков России и Украины, относящихся к различным научным медицинским школам и направлениям, но объединённых общим морфологическим методом исследования, применяемым как в их научной деятельности, так и на практике.

Издание предназначено для врачей различных специальностей, исследователей в области медицины, аспирантов и студентов-медиков.

**Главный редактор:** кандидат медицинских наук — *Владимир Петрович Волков.*

ISBN 978-5-4379-0309-4

ББК 5

## СОДЕРЖАНИЕ:

<b>Предисловие</b> .....	<b>6</b>
<b>Глава 1.</b> Ретроспективный анализ частоты встречаемости и факторов риска развития плоскоклеточных интраэпителиальных поражений шейки матки, их возрастная характеристика и сочетание с фоновыми гиперпластическими процессами .....	<b>13</b>
Список литературы.....	<b>28</b>
<b>Глава 2.</b> Гистологические, гистохимические и иммуногистохимические особенности эндометрия у женщин после искусственного прерывания беременности .....	<b>31</b>
Введение.....	<b>31</b>
1. Материал и методы.....	<b>32</b>
2. Морфологические особенности эндометрия у женщин после искусственного прерывания беременности.....	<b>33</b>
3. Иммуногистохимические особенности эндометрия у женщин после искусственного прерывания беременности.....	<b>37</b>
Заключение.....	<b>47</b>
Список литературы.....	<b>49</b>
<b>Глава 3.</b> Морфологическая характеристика нейролептической кардиомиопатии .....	<b>50</b>
Введение.....	<b>50</b>
1. Материал и методы исследования.....	<b>52</b>
2. Макроскопические изменения сердца при НКМП.....	<b>53</b>

3. Микроструктура миокарда при НКМП.....	56
3.1. Миокардиальные проявления кардиотоксичности нейролептиков.....	57
3.2. Морфометрические особенности морфогенеза НКМП.....	60
4. Морфологические аспекты нозологической специфичности НКМП.....	62
4.1. Сравнительная морфология различных вторичных ДКМП.....	63
4.2. Коморбидная патология – НКМП и ИКМП.....	68
5. НКМП и ЗНС.....	69
6. ВСС при НКМП.....	73
7. Морфологические критерии диагноза НКМП.....	76
Заключение.....	78
Список литературы.....	79
<b>Глава 4.</b> Клинико-морфологическая характеристика изменений почек в динамике ожоговой болезни .....	<b>86</b>
Список литературы.....	<b>102</b>
<b>Глава 5.</b> Медико-социальная экспертная оценка исходов дорожно- транспортных травм на госпитальном этапе оказания медицинской помощи .....	<b>104</b>
1. Уровень и динамика дорожно-транспортного травматизма в городе Челябинске.....	<b>105</b>

2. Ретроспективная оценка качества оказанной медицинской помощи и причин неблагоприятных исходов дорожно-транспортных травм.....	109
3. Методика расчета прогноза исхода дорожно-транспортной травмы и оценки качества и объема медицинской помощи в условиях стационара.....	113
Заключение.....	116
Список литературы.....	118
<b>Глава 6. Проблема качества проведения судебно-медицинской экспертизы.....</b>	<b>120</b>
Введение.....	120
1. Непростые нюансы «простого» случая.....	121
2. «Мокрое» дело.....	126
Заключение.....	134
Список литературы.....	134
<b>Сведения об авторах.....</b>	<b>137</b>
<b>Приложение.....</b>	<b>139</b>

## ПРЕДИСЛОВИЕ

Морфологические дисциплины являются важнейшей составной частью медицинской науки. Главное место среди них, без сомнения, занимает патологическая анатомия.

Как писал уже более 60 лет назад корифей отечественной медицины академик А.И. Абрикосов, «значение патологической анатомии в системе медицинских дисциплин чрезвычайно велико; это можно видеть хотя бы из того факта, что историческое развитие правильных материалистических представлений о сущности болезненных процессов связано в значительной степени с прогрессом патологической анатомии и с накоплением фактического материала в руках патологоанатомов». Эти слова не потеряли своей актуальности и в настоящее время.

Патологическая анатомия охватывает большой круг вопросов научного и практического плана. Она ставит перед собой задачу дать чёткое представление о материальной сущности болезни, используя для этого достижения современной медицины, биологии, химии и физики, а также техники. Недаром другой корифей медицинской науки академик И.В. Давыдовский называл патологическую анатомию «философией медицины».

В ряде случаев именно морфологический критерий определяет нозологическую форму: например, для диагностики злокачественных опухолей обязательны гистологическое доказательство появления ненормальных клеточных структур и определение места (органа) их первичного возникновения. Современная онкологическая доктрина основывается на том положении, что всякое лечение (хирургическое, химиотерапевтическое, радиологическое) любого новообразования возможно лишь после его морфологической верификации.

В этом плане представляет несомненный интерес исследование группы сотрудников кафедры патологической анатомии Харьковского национального медицинского университета под руководством заведующего кафедрой д.м.н. профессора В.Д. Марковского, посвящённое актуальной проблеме онкогинекологии (глава 1).

Известно, что рак шейки матки является заболеванием, представляющим большую опасность для здоровья и жизни женщин. Заболевание всегда развивается на неблагоприятном фоне. Ему предшествуют разнообразные по этиологии, морфологии и их значению в канцерогенезе изменения шейки матки — от доброкачественных до предраковых. К последним относятся, в частности, плоскоклеточные интраэпителиальные поражения.

В настоящее время наиболее актуальный вопрос — ранняя онкологическая диагностика, так как рак шейки матки является заболеванием, возникновение которого возможно предупредить путем выявления и лечения предраковых изменений. Так, плоскоклеточные интраэпителиальные поражения шейки матки подлежат активному выявлению с целью их устранения, так как лечение больных с указанной патологией является реальной вторичной профилактикой рака этой локализации.

Авторами на значительном материале изучены различные клиничко-морфологические аспекты плоскоклеточных интраэпителиальных поражений шейки матки: частота встречаемости, факторы риска, возрастная характеристика, сочетание с фоновыми гиперпластическими процессами. Показано, что локальные изменения в экзоцервиксе возникают на фоне гормональных нарушений в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системе, о чем свидетельствует высокий процент выявленных пролиферативных процессов миометрия и эндометрия. Дисгормональные сдвиги обусловлены сочетанием генетической предрасположенности к ним и неблагоприятных факторов внешней среды. Авторы подчёркивают, что своевременное выявление предраковых заболеваний и начальных стадий рака шейки матки является необходимым условием для их успешного лечения.

Морфологические исследования важны не только в онкогинекологии. Любая патология репродуктивной функции женского организма как в зеркале отражается на состоянии эндометрия, которое достаточно надёжно можно оценить при помощи изучения его гистологической структуры. Так, в работе, представленной в главе 2, киевские учёные к.м.н. О.А. Ревенько, к. м. н. О.И. Парницкая и д. м. н. профессор Т.Д. Задорожная также использовали морфологический метод исследования при анализе важной акушерско-гинекологической проблемы, касающейся негативных последствий для женского организма искусственного прерывания беременности. При этом авторами применены не только традиционные гистологические, но и новейшие гистохимические и иммуногистохимические методики.

Установлено, что причинами развития осложнений аборта является травма эндометрия, которая способствует персистенции инфекционного агента на раневой поверхности, нарушения рецепторной активности и регенеративной способности эндометрия. Такие изменения эндометрия представляют повышенный риск развития бесплодия для молодых женщин с незрелой регуляцией овуляторно-менструальной функции.

В результате исследования структурных особенностей эндометрия у женщин, перенесших искусственное прерывание беременности, авторами выявлено наличие патологических изменений в виде полипов эндометрия, простой и комплексной неатипичной гиперплазии эндометрия, несоответствия развития эндометрия хронологическому дню менструального цикла. Эта патология может иметь негативное влияние на созревание эндометриальных структур, вызывая нарушения имплантации бластоцисты или угрозу невынашивания беременности, что приводит к репродуктивным потерям.

Таким образом, эндометрий пациенток, которые перенесли искусственное прерывание беременности в первом триместре, с выявленной в нём патологией (как на гистологическом, так и на иммуногистохимическом уровнях) не только является рецептивно неподготовленным для nidации бластоцисты, но и представляет собой мощный барьер, препятствующий имплантации.

Несомненно, микроскопическое прижизненное исследование органов и тканей, часто называемое в последнее время «клинической патологией», имеет огромное диагностическое значение. Однако основным, классическим методом исследования в патологической анатомии служит вскрытие трупов умерших, или аутопсия (от греч. *autopsia* — видение своими глазами). С помощью вскрытия устанавливается причина смерти больного, особенности течения заболевания, подтверждается правильность клинического диагноза или выявляется диагностическая ошибка, определяется эффективность применения лечебных методов и лекарственных препаратов, разрабатывается статистика смертности и летальности. Практическая прозекторская работа в разнообразных лечебных учреждениях, контролируя ход диагностического процесса в клинике, способствует как совершенствованию врачебных кадров, так и улучшению больничного дела.

Кроме того, характеристика любого заболевания не может обходиться без описания его морфологической картины. Даже психические болезни, касающиеся патологии, казалось бы, чего-то нематериального («душевного»), имеют в своей основе вполне материальные патологические процессы, всё в большей степени поддающиеся морфологическому изучению. Поэтому клинико-морфологическая характеристика обязательна для выделения практически каждой самостоятельной нозологической единицы.

В этом ракурсе преподнесён материал главы 3 (автор — к. м. н. В.П. Волков, г. Тверь). С помощью различных морфологических методов, применённых на разных уровнях исследования (органом,



тканевом, клеточном), в том числе, в сравнительном плане, автор описывает своеобразную кардиальную патологию у психически больных — нейролептическую кардиомиопатию, обусловленную побочным кардиотоксическим действием антипсихотических препаратов.

Представляется особо ценным использование в работе морфометрических методов, позволяющих объективизировать результаты исследования и сделанные выводы, так как полученные данные имеют количественное выражение и легко поддаются статистическому анализу, что отвечает требованиям современной доказательной медицины.

Представленный автором фактический материал убедительно доказывает правомочность выделения нейролептической кардиомиопатии в качестве отдельной самостоятельной нозологической единицы.

Следует заметить, что современные морфологические медицинские дисциплины не ограничиваются исключительно патологической анатомией, даже при всём её многообразии. Важной прикладной отраслью медицины, широко использующей морфологические методы исследования, является судебная медицина. По многим позициям обе дисциплины пересекаются между собой, взаимно дополняя и обогащая друг друга.

Иллюстрацией сказанному служит глава 4, написанная к. м. н. из Санкт-Петербурга В.А. Ильиной и посвящённая клинкоморфологическому изучению изменений почек в ходе ожоговой болезни. Данная патология находится на стыке двух медицинских дисциплин — патологической анатомии и судебной медицины, но исследуется общими для обеих морфологическими методами.

Ожоговая болезнь — это сложный патологический процесс, приводящий к изменениям практически во всех органах и системах организма. Период ожогового шока — наиболее важное звено в патогенезе полиорганной дисфункции. Ожоговая травма в периоде шока приводит к нарушению функционально-метаболических функций почек. Развиваются выраженные нарушения клубочковых и канальцевых функций почек в виде снижения диуреза, электролитных и метаболических расстройств, что определяет клиническую картину острой почечной недостаточности.

Актуальность проблемы острой почечной недостаточности при ожоговой болезни определяется частым её развитием, а также не всегда своевременной диагностикой, тяжестью течения и высокой летальностью. До настоящего времени нет единого взгляда на механизм почечных нарушений во всех периодах ожоговой болезни, а также детальных и глубоких морфологических исследований в этом направлении.

Работа автора касается изучения и оценки морфологических аспектов почечной патологии, развивающейся в динамике ожоговой болезни, их корреляции с клинико-лабораторными проявлениями нарушений гомеостаза.

Но в большом секционном материале в случаях термической травмы в периоде ожогового шока и острой ожоговой токсемии автор установила прямую зависимость поражения почек от тяжести термического поражения. При этом микроскопические изменения в почках неспецифичны, но они наблюдаются во всех структурах органа: гломерулярной, интерстициальной и тубулярной тканях. Сопоставление гистологических нарушений с клинико-лабораторными данными показало, что патоморфологические сдвиги в почечной ткани более глубокие и значительно опережают их клинико-лабораторные проявления, то есть далеко не всегда существует параллелизм между выявляемыми функциональными и морфологическими нарушениями.

Важной прикладной проблемой судебной медицины — оценке исходов дорожно-транспортного травматизма — посвящена работа к. м. н. С.И. Заркова (г. Челябинск), представленная в главе 5.

В структуре неблагоприятных исходов дорожно-транспортных происшествий происходит дальнейшее увеличение доли летальных исходов и первичной инвалидности в результате полученных травм. Эти травмы имеют большое социально-экономическое значение, так как являются одной из основных причин смертности людей в возрасте от 5 до 44 лет и оказывают существенное влияние на среднюю продолжительность жизни — один из показателей, характеризующих общественное благополучие.

Сложившаяся ситуация требует поиска путей оптимизации системы организации оказания медицинской помощи пострадавшим в дорожно-транспортных происшествиях и разработки новых критериев оценки тяжести и подходов к лечению травмы. Обеспечение контроля качества оказания медицинской помощи на этапах эвакуации и в условиях стационара позволяет достичь существенного снижения уровня инвалидизации и смертности от дорожно-транспортных травм.

Однако до настоящего времени не проводилась систематизация причин и факторов риска неблагоприятных исходов лечения на госпитальном этапе при ДТП, дефектов оказания медицинской помощи при госпитализации пострадавших; не установлена роль и значение судебно-медицинской экспертизы при оценке качества предоставленной медицинской помощи; не рассматривались медико-социальные особенности дорожно-транспортного травматизма среди жителей крупных городов в современных условиях.

Указанные вопросы проанализированы автором на примере ситуации с дорожно-транспортным травматизмом в г. Челябинске за период с 2007 по 2011 год. Предложенный автором вкладыш в карту стационарного больного позволяет организовать судебно-медицинскую экспертизу контроля качества по конечному результату и выявить степень влияния дефектов диагностики и лечения на госпитальном этапе на неблагоприятный исход.

Разработана также методика прогнозирования исходов дорожно-транспортных травм с использованием балльной оценки их тяжести и медико-социальной характеристики пострадавшего, позволяющая определить наличие причинно-следственной связи между качеством диагностики и наступления неблагоприятного исхода оказания медицинской помощи в условиях стационара при проведении экспертиз по материалам уголовных и гражданских дел.

Проблема качества проведения судебно-медицинской экспертизы рассмотрена на характерных примерах из практики в главе 6. Автор, к.м.н. В.П. Волков, отмечает чрезвычайно большую роль и значение судебно-медицинской экспертизы при расследовании и рассмотрении судебно-следственных дел. Ошибочная экспертиза, наоборот, запутывает дело и может приводить к крайне тяжёлым последствиям для отдельных граждан и общества в целом.

В повседневной судебно-медицинской практике нередко приходится наблюдать формально-поверхностное проведение танатологических экспертиз, особенно в «банальных», на первый взгляд, случаях. Это ведёт к необоснованным экспертным выводам и может повлечь роковые юридические последствия

Представленные автором наблюдения убедительно показывают, что для производства высококачественной и достоверной судебно-медицинской экспертизы необходимы большое внимание, глубокие знания и определённый опыт, как при проведении соответствующих исследований, так и при анализе полученных данных и формулировке выводов. Обязательным условием проведения любой экспертизы должно быть строгое и неукоснительное соблюдение принципа экспертной компетенции.

Особо подчёркивается, что при выполнении каждой судебно-медицинской экспертизы в случае смертельного исхода следует проводить тщательный анализ танатогенеза, исходя из точного, достоверного и аргументированного определения непосредственной причины смерти.

Таким образом, предлагаемая вниманию читателей коллективная монография служит убедительным примером плодотворного сотруд-

ничества специалистов медиков России и Украины, относящимся к различным научным школам и направлениям, но объединённых общим морфологическим методом исследования, применяемым как в их научной деятельности, так и на практике. Авторский коллектив надеется, что монография окажется полезной заинтересованным читателям в их научно-практической работе и будет способствовать их профессиональному росту.

*Волков Владимир Петрович*

## ГЛАВА 1.

# **РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ ЧАСТОТЫ ВСТРЕЧАЕМОСТИ И ФАКТОРОВ РИСКА РАЗВИТИЯ ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫХ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ ПОРАЖЕНИЙ ШЕЙКИ МАТКИ, ИХ ВОЗРАСТНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И СОЧЕТАНИЕ С ФОНОВЫМИ ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИМИ ПРОЦЕССАМИ**

Заболевания шейки матки занимают большой удельный вес в патологии женского организма. Возникающие в шейке матки патологические процессы разнообразны по этиологии, морфологии и их значению в развитии рака. Рак шейки матки является заболеванием, представляющим большую опасность для здоровья и жизни женщин. Ему принадлежит второе место по распространенности злокачественных новообразований у женщин после рака молочной железы и первое место среди причин женской смертности от рака.

Рак шейки матки является заболеванием, возникновение которого возможно предупредить путем выявления и лечения предраковых изменений. Рак шейки матки развивается на неблагоприятном фоне, ему всегда предшествуют изменения — от фоновых (доброкачественных) до предраковых. Длительность стадии предрака в виде эпителиальных дисплазий и преинвазивной карциномы колеблется в широких пределах, чаще она составляет несколько лет. Поэтому в настоящее время наиболее актуальным вопросом в изучении рака шейки матки является ранняя онкологическая диагностика [1, с. 24; 11, с. 139]. Научно обоснованное определение факторов риска рака шейки матки и формирование на их основе групп, нуждающихся в более тщательном обследовании и наблюдении, во многом определяют эффективность профилактических мероприятий, направленных на борьбу с этим заболеванием.

В отношении диспластических изменений различных степеней тяжести и преинвазивной карциномы шейки матки широко используется наименование цервикальная интраэпителиальная неоплазия (cervical intraepithelial neoplasia — CIN). В последней Гистологической классификации опухолей женской половой системы (2-я редакции, 1994 год) [15, с. 117] они объединены под названием плоскоклеточные интраэпителиальные поражения (squamous intraepithelial lesions —

SIL). Следует отметить, что CIN I степени тяжести является синонимом слабой дисплазии, CIN II степени — умеренной, CIN III степени тяжести используется для обозначения тяжелой дисплазии и преинвазивной карциномы (CIS). Плоскоклеточные карциномы подразделяют на ороговевающий и неороговевающий рак [12, с. 21; 15, с. 127].

Плоскоклеточные интраэпителиальные поражения шейки матки наблюдаются у женщин различного возраста, они могут возникать на визуально неизменной шейке матки, но наиболее часто они встречаются на фоне ее патологических процессов [22, с. 84]. Плоскоклеточные интраэпителиальные поражения шейки матки подлежат активному выявлению с целью их устранения, так как лечение больных с этой патологией является реальной вторичной профилактикой рака шейки матки.

Согласно одной из принятых в нашей стране классификаций, предложенной в 1977 году И.А. Яковлевой и Б.Г. Кукутэ [23, с. 6], фоновые процессы в шейке матки в зависимости от причин возникновения подразделяются на подгруппы. Первая подгруппа характеризуется гиперпластическими процессами и связана с гормональными нарушениями (простой, пролиферирующий, заживающий эндоцервикоз; простой, пролиферирующий, эпидермизирующий полип; папилломы; простая лейкоплакия; эндометриоз); вторая — с изменениями воспалительного характера (истинная эрозия; цервициты); третья — с травмой (разрывы; эктропион; рубцовые изменения; шеечно-влагалищные свищи).

На фоне перечисленных процессов могут развиваться злокачественные новообразования, но сами по себе они в морфологическом понятии не являются предраковыми состояниями. Клиницисты трактуют эти процессы как предрак, однако в морфологическом отношении они неоднотипны, и значение их в развитии злокачественных новообразований различно [23, с. 5].

Цель исследования — выявить частоту встречаемости, факторы риска развития плоскоклеточных интраэпителиальных поражений шейки матки, их возрастную характеристику и сочетание с фоновыми гиперпластическими процессами.

Материалы и методы исследования. Исследование проводилось на архивном биопсийном и операционном материале патологоанатомического отделения Коммунального учреждения здравоохранения «Областная клиническая больница — Центр экстренной медицинской помощи и медицины катастроф» (город Харьков) за период с 2001 по 2005 год, представленном 6825 соскобами из цервикального канала и полости матки, удаленными кусочками ткани и полипами шейки матки. Верификация опухолевидного процесса шейки матки прово-

дилась согласно гистологической классификации опухолей женского полового тракта [15, с. 123].

Результаты исследования. Исследуемый материал представлен 3405 полипами шейки матки, из которых в 1006 случаях (29,5 %) имел место процесс эпидермизации, и 2695 случаями эндоцервикозов, из них в 876 случаях (32,5 %) с эпидермизацией. Распределение частоты встречаемости патологии шейки матки отображено в таблице 1. В 714 случаях были обнаружены отдельно лежащие пласты многослойного плоского эпителия, а в 11 случаях — лейкоплакия (в 6 случаях имела место простая лейкоплакия, в 5 случаях — с атипией).

Наиболее часто эндоцервикозы встречались в возрастной группе 20—29 лет. В последующих возрастных группах количество данного вида фонового процесса шейки матки убывает — чем старше возрастная группа, тем меньше количество эндоцервикозов. В группе до 19 лет эндоцервикозы также достаточно редки. Количество полипов шейки матки достигает максимума в возрасте 40—49 лет, при этом в предшествующих возрастных категориях имеет место постепенное нарастание количества полипов, а в последующих — убывание.

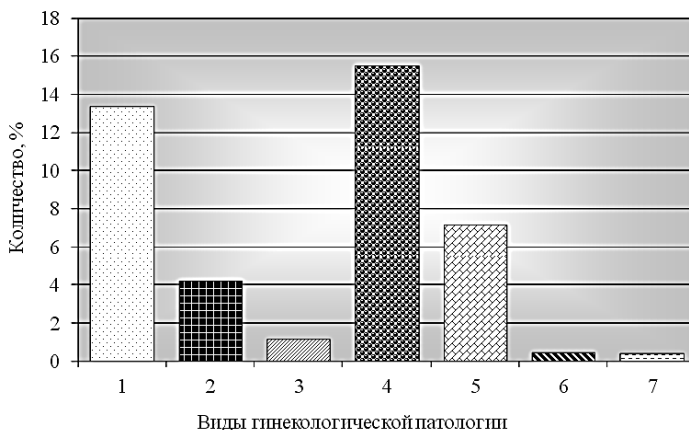
У пациенток с эндоцервикозами и полипами шейки матки были выявлены некоторые виды системной гинекологической патологии: пролиферативные процессы миометрия и эндометрия встретились в 34,23 % (2088 случаев), из которых железистая гиперплазия эндометрия имела место в 13,41 % (818 случаев), полипы эндометрия — в 4,2 % (256 случаев), сочетание железистой гиперплазии эндометрия и полипов эндометрия — в 1,14 % (69 случаев), фибромиомы матки — в 15,5 % (945 случаев), в том числе фибромиомы матки в сочетании с железистой гиперплазией эндометрия и полипами эндометрия — в 7,14 % от общего количества (435 случаев), в то время как гипоплазия и атрофия эндометрия встретились в 0,47 % (27 случаев) и 0,4 % (24 случая) соответственно. Наглядно эти данные представлены на рисунке 1.

*Таблица 1.*

**Частота встречаемости полипов шейки матки  
и эндоцервикозов в зависимости от возраста**

Возраст, годы	Полипы				Эндоцервикозы			
	Всего				Всего			
	Абс.		Отн.	Абс.		Отн.		
	без эпидермизации	с эпидермизацией		без эпидермизации	с эпидермизацией			
До 19	19		0,6 %	99		3,7 %		
	15	4		64	35			
20—29	301		8,8 %	1296		48,1 %		
	242	59		855	441			
30—39	534		15,7 %	721		26,8 %		
	385	149		504	217			
40—49	1291		37,9 %	294		10,9 %		
	849	442		193	101			
50—59	884		26,0 %	89		3,3 %		
	645	239		62	27			
60—69	171		5 %	36		1,3 %		
	108	63		27	9			
70—79	81		2,4 %	19		0,7 %		
	62	19		15	4			
Нет данных о возрасте	124		3,6 %	141		5,2 %		
	93	31		99	42			
Всего	3405				2695			
	Абс.	Отн.	Абс.	Отн.	Абс.	Отн.	Абс.	Отн.
	2399	70,5 %	1006	29,5 %	1819	67,5 %	876	32,5 %



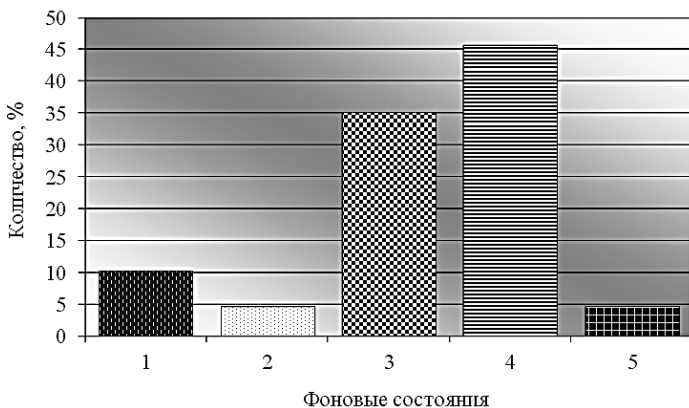


**Рисунок 1. Частота выявления некоторых видов гинекологической патологии при эндоцервикозах и полипах шейки матки:**  
**1 — железистая гиперплазия эндометрия, 2 — полипы эндометрия, 3 — железистая гиперплазия эндометрия в сочетании с полипами эндометрия, 4 — фибромиома матки, 5 — фибромиома матки в сочетании с железистой гиперплазией эндометрия и полипами эндометрия, 6 — гипоплазия эндометрия, 7 — атрофия эндометрия**

В 108 случаях (1,6 % от общего числа наблюдений) были обнаружены плоскоклеточные интраэпителиальные поражения шейки матки, которые в 38 случаях возникли на фоне заживающего эндоцервикоза (что составляет 0,56 % от общего числа наблюдений и 4,34 % от всех случаев эпидермизирующихся эндоцервикозов), в 49 случаях (0,72 % от общего числа наблюдений) — в пластах многослойного плоского эпителия, в 16 случаях (0,18 % от общего числа наблюдений) — в полипах, из них 11 — на фоне полипов шейки матки с явлениями эпидермизации (1,1 % от всех случаев полипов с эпидермизацией) и 5 — в пролиферирующем полипе. В 5 случаях (0,07 %) плоскоклеточные интраэпителиальные поражения шейки матки возникли на фоне лейкоплакии.

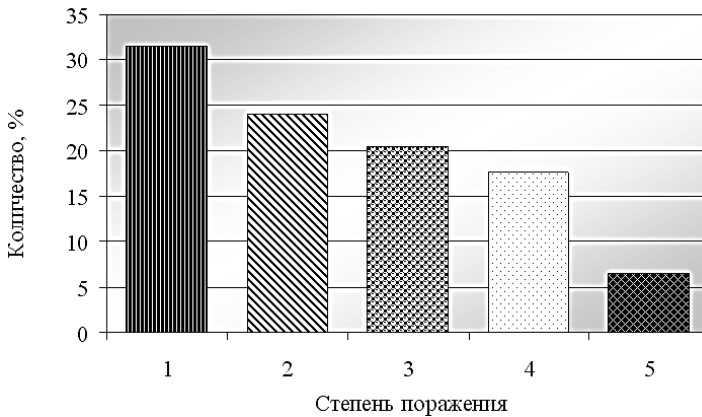
При анализе патологических состояний, на фоне которых развились плоскоклеточные интраэпителиальные поражения шейки матки, выявлено, что в 11 наблюдениях (10,2 %) они возникли на фоне эпидермизирующегося и эпидермизированного полипа шейки матки, в 38 наблюдениях (35,2 %) — на фоне эпидермизирующегося эндоцервикоза, в 5 наблюдениях (4,6 %) — в пролиферирующем полипе и в 5 наблюдениях (4,6 %) — при лейкоплакии. Чуть менее чем в поло-

вине случаев (49 случаев — 45,4 %) плоскоклеточная атипия выявилась в отдельно лежащих пластах многослойного плоского эпителия без или со скудной подлежащей основой, вследствие чего невозможно точно установить, возникли ли эти изменения на неизменной слизистой оболочке шейки матки или на фоне патологических процессов (рис. 2).



**Рисунок 2. Фоновые патологические состояния при плоскоклеточных интраэпителиальных поражениях:**  
**1 — полипы с эпидермизацией, 2 — пролиферирующие полипы, 3 — эпидермизирующий эндоцервикоз, 4 — пласты многослойного плоского эпителия, 5 — лейкоплакия**

При распределении выявленных случаев плоскоклеточных интраэпителиальных поражений шейки матки по степени дисплазии установлено, что в 31,5 % от общего числа наблюдений плоскоклеточных интраэпителиальных поражений шейки матки (34 случая) имела место CIN I, в 24 % (26 случаев) — CIN II, в 20,4 % (22 случая) — CIN III, в 6,5 % (7 случаев) — CIS и в 17,6 % (19 случаев) — тяжелая дисплазия с очагами изменений, которые можно трактовать как интраэпителиальный рак, но для достоверной дифференциальной диагностики недостаточный объем исследуемого материала (рис. 3).



**Рисунок 3. Распределение плоскоклеточных интраэпителиальных поражений шейки матки по степени дисплазии: 1 — CIN I, 2 — CIN II, 3 — CIN III, 4 — тяжелая дисплазия с очагами, которые можно трактовать как интраэпителиальный рак, 5 — CIS**

Инвазивный плоскоклеточный рак шейки матки встретился в 74 случаях (1,1 % от общего числа наблюдений).

Возраст пациенток с плоскоклеточными интраэпителиальными поражениями шейки матки колебался от 18 до 75 лет, средний возраст составил  $45,5 \pm 3,6$  года. Анализ распределения пациенток по возрастным категориям (табл. 2) показал, что плоскоклеточные интраэпителиальные поражения шейки матки чаще наблюдались в группе 50—59 лет, в группах 20—29 и 30—39 лет — приблизительно равное количество, меньше всего в группах до 19 лет и в группе 60—69 лет.

**Таблица 2.**

**Распределение пациенток с плоскоклеточными интраэпителиальными поражениями шейки матки по возрастным категориям**

Количество	Возраст, годы						
	До 19	20—29	30—39	40—49	50—59	60—69	70—79
Абс.	7	17	16	21	32	5	10
Отн.	6,5 %	15,7 %	14,8 %	19,5 %	29,6 %	4,6 %	9,3 %

Следует отметить, что почти в каждой возрастной группе встретились различные степени дисплазий и CIS, распределение которых по возрастным категориям представлено в таблице 3. Средний возраст пациенток со слабой дисплазией составил  $44,1 \pm 5,7$  года, с умеренной —  $47,5 \pm 6,4$  года, тяжелой —  $43,4 \pm 6,8$  года, тяжелой дисплазией с очагами *in situ* —  $47,2 \pm 5,3$  года и изолированной преинвазивной карциномой —  $46,6 \pm 4,2$  года (в комплексе средний возраст пациенток с тяжелой дисплазией с очагами *in situ* и изолированной преинвазивной карциномой составил  $47,1 \pm 7,6$  года).

**Таблица 3.**

**Распределение пациенток с плоскоклеточными интраэпителиальными поражениями по возрастным категориям в зависимости от степени дисплазии**

Степень дисплазии		Возрастная категория, годы								
		До 19	20—29	30—39	40—49	50—59	60—69	70—79	80 и более	Всего
		Количество случаев								
CIN I	Слабая	5	5	2	5	13	2	2	—	34
CIN II	Умеренная	1	1	8	4	7	1	4	—	26
CIN III	Выраженная	1	6	2	6	5	1	1	—	22
	Выраженная с очагами рака <i>in situ</i>	—	4	2	5	5	—	3	—	19
	Рак <i>in situ</i>	—	1	2	1	2	1	—	—	7
<b>Всего</b>		<b>7</b>	<b>17</b>	<b>16</b>	<b>21</b>	<b>32</b>	<b>5</b>	<b>10</b>	<b>—</b>	<b>108</b>

Возраст пациенток с инвазивным плоскоклеточным раком шейки матки колебался от 28 до 83 лет, средний возраст составлял  $52,8 \pm 6,6$  лет. Распределение пациенток с инвазивным плоскоклеточным раком шейки матки по возрастным категориям представлено в таблице 4. Из представленной таблицы 4 видно, что наиболее часто инвазивный плоскоклеточный рак наблюдался в группе 40—49 лет, второе место занимает возрастная группа 60—69 лет, наименьшее количество случаев инвазивного плоскоклеточного рака встретилось в группах 70—79 лет и 80 и более. В группе до 19 лет не встретилось ни одного случая рака шейки матки.

*Таблица 4.*

**Распределение пациенток с инвазивным плоскоклеточным раком шейки матки по возрастным категориям**

Количество	Возраст, годы							
	До 19	20—29	30—39	40—49	50—59	60—69	70—79	80 и более
Абс.	–	6	8	26	11	18	3	2
Отн.	–	8,1 %	10,8 %	35,1 %	14,9 %	24,3 %	4,1 %	2,7 %

Обсуждение полученных результатов. При анализе распределения пациенток с плоскоклеточными интраэпителиальными поражениями шейки матки по возрасту нами выявлено, что пик заболеваемости приходится на возраст 50—59 лет, за которым по частоте встречаемости плоскоклеточных интраэпителиальных поражений шейки матки следует группа 40—49 лет. Необходимо отметить, что доминирование возрастной группы 50—59 лет над группой 40—49 лет достигнуто в основном за счет количества случаев дисплазии слабой степени (CIN I) при незначительном превалировании случаев дисплазии умеренной степени (CIN II) и равном количестве случаев CIN III и CIS.

Возрастные группы 40—49 и 50—59 лет — это группы, где наиболее часто встречаются полипы шейки матки и еще достаточно велико количество случаев эндоцервикозов, а также наиболее часто встречаются пролиферативные процессы миометрия и эндометрия, что, возможно, связано с гормональными изменениями в организме женщин, обусловленными периодами климакса и менопаузы. В литературе имеются сведения о том, что пролиферативная активность эпителия экзоцервикса определяется уровнем эстрогеновых гормонов в организме, подобная чувствительность эпителиальных клеток

связана с наличием специализированных ядерных рецепторов к эстрогенам в ядрах базального и парабазального слоев. При высоком уровне эстрогенов в крови эти клетки могут проявлять митотическую активность [3, с. 159; 16, с. 100; 21, с. 22; 24, с. 429]. Локальные изменения в экзоцервиксе возникают на фоне гормональных нарушений в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системе, о чем свидетельствует высокий процент выявленных пролиферативных процессов миометрия и эндометрия (железистой гиперплазии и полипов эндометрия, фибромиом матки).

Однако в литературе имеются противоречивые сведения о содержании эстрогенов при пролиферативных процессах. Так, у больных с лейомиомой матки некоторые ученые наблюдали повышение уровня эстрогенов, другие приводят данные о нормальном содержании эстрогенов или даже о сниженном их уровне [26, с. 530; 33, с. 49]. По мнению ряда исследователей [7, с. 602; 19, с. 256; 27, с. 43], значение имеет не столько количество выделяемых эстрогенов, сколько нарушение их экскреции и метаболического превращения, а также нарушение качественного соотношения между фракциями эстрогенов.

Как известно, женские половые гормоны синтезируются в яичниках и жировой ткани и поступают в системный кровоток. В системном кровотоке большая часть эстрогенов связывается с белком, который переносит половые гормоны. Лишь небольшая часть эстрогенов находится в свободном состоянии. Биологической активностью обладает только свободная форма гормона. Связанные гормоны являются «оперативным» запасом организма и в случае возрастания потребности в них мобилизуются из связанного состояния, переходя в свободную форму.

Свободная фракция эстрогенов благодаря своей липофильности может легко проникать в ядро клетки. Именно в ядре локализованы рецепторы к эстрогенам и прогестерону. Связываясь со своим ядерным рецептором, гормон образует гормон-рецепторный комплекс, который инициирует активацию или ингибирование определенных генов, что в свою очередь вызывает ускорение или ослабление синтеза белков, кодируемых этими генами. Изменение концентрации определенных белков внутри клетки вызывает изменение и функции этой клетки.

После воздействия на клетку молекула эстрогена разрушается и выводится из организма. Однако стероидные гормоны — это липофильные соединения, молекулы которых выводятся из организма только после перевода их в водорастворимую форму. Для этого в организме имеется арсенал ферментов [18, с. 13].

В связи с тем, что обмен женских половых гормонов представляет собой тонкий, сложный и весьма уязвимый процесс, существует большое количество факторов, которые, несмотря на их кажущуюся безобидность, могут вызывать достаточно серьезные нарушения в обмене женских половых гормонов. Метаболизм эстрогенов нарушается при сочетании неблагоприятных факторов внешней среды и генетической предрасположенности к ним.

Среди генетических факторов, которые приводят к высокой восприимчивости к нарушению метаболизма эстрогенов, можно выделить полиморфизмы генов, кодирующих ферменты фаз детоксикации.

Среди неблагоприятных факторов внешней среды можно отметить следующие: 1) курение; 2) прием гормональных контрацептивов или женских половых гормонов с лечебной целью; 3) различные токсические соединения; 4) гормоны в продуктах питания; 5) ожирение (способствует накоплению женских половых гормонов в организме, так как жировая клетчатка содержит большое количество фермента ароматазы — СYP19, который превращает мужские половые гормоны, образующиеся в надпочечниках, в эстрогены); 6) заболевания желудочно-кишечного тракта; 7) стрессы; 8) дефицит нутриентов (многие витамины и минералы являются кофакторами ферментов, которые принимают участие в процессах превращения женских половых гормонов в организме. Без кофакторов ферментативные системы дают сбой, что в свою очередь приводит к накоплению эстрогенов. Так, низкие уровни бета-каротина, фолиевой кислоты, ликопена, селена увеличивают риск развития дисплазий шейки матки); 9) малоподвижный образ жизни (физические нагрузки стимулируют 2-гидроксилирование и детоксикацию эстрогенов) [9, с. 106; 29, с. 1236; 32, с. 841].

Если неблагоприятные факторы внешней среды воздействуют на организм женщины длительное время, то рано или поздно организм начнет давать сбой, и могут появиться первые жалобы: болезненные и обильные менструации, боли в груди, связанные с менструацией, появление уплотнений в молочной железе, внезапные колебания веса, колебания настроения. Однако эти симптомы неспецифичны. Чрезмерное количество эстрогенов стимулирует пролиферацию (деление) эпителиальных и стромальных клеток матки, молочной железы, что, в свою очередь, может привести к развитию эндометриоза, фиброзно-кистозной мастопатии, фибриомом матки и полипов эндометрия. Состояние гиперэстрогемии также способствует внедрению папилломавирусной инфекции в шейке матки и развитию дисплазии. Это обусловлено прежде всего тем, что эстрогены

обладают антиапоптотическим действием по отношению к эпителиальным клеткам шейки матки, причем этот эффект не связан с их митогенным действием [35, с. 5570]. Кроме того, эстрогены стимулируют экспрессию Е6-онкогена вируса папилломы человека 16, который в свою очередь связывается с геном супрессии опухоли р53 и способствует ослаблению его экспрессии с помощью убиквитинпротеазной системы [28, с. 105]. Еще одно негативное действие эстрогенов на развитие дисплазий проявляется в том, что, с одной стороны, они стимулируют экспрессию двух вирусных генов Е6 и Е7, вызывающих онкогенную активность, а с другой — ингибируют иммунологическое разрешение при начальных повреждениях слизистой оболочки шейки матки вирусом папилломы человека путем снижения экспрессии антигенов главного комплекса гистосовместимости I и II классов [34, с. 237].

И.И. Фролова с соавторами в своем исследовании установили, что количество эстрогеновых рецепторов в эпителиальных клетках с явлениями неоплазии снижено, при этом экспрессия вирусных антигенов (вируса папилломы человека) повышается [21, с. 25]. По их мнению, снижение экспрессии рецепторов к эстрогенам в инфицированных папилломавирусом эпителиальных клетках способствует прогрессии неопластических перерождений эпителия шейки матки. При этом, несмотря на уменьшение количества рецепторов, по мере нарастания неопластических изменений в этих клетках, увеличивается эстрогеннезависимая пролиферативная активность. Тем не менее гиперэстрогениемия следует рассматривать как один из факторов, способствующих формированию опухолевых поражений шейки матки.

Прогестерон является одним из наиболее существенных регуляторов действия эстрогенов. Прогестерон снижает множество таких эстрадиол-индуцируемых эффектов в матке, как повышение синтеза белка, РНК, ДНК, образование рецепторов прогестерона. Прогестерон ингибирует рост и пролиферацию клеток матки, приводит к необратимым последствиям в дифференцировке и к существенным изменениям функциональных возможностей клеток матки. Наиболее очевидно, что многие антиэстрогенные эффекты прогестерона обусловлены его выраженной способностью снижать количество рецепторов эстрогенов во всех структурах матки, способствовать нарушению взаимодействия эстрогенов с рецепторами в цитозоле, увеличивать количество факторов, связывающих эстрогеновые рецепторы, и тем самым снижать количество связанных с хроматином рецепторов эстрогенов. Скорее всего, влияние прогестерона



на эффекты эстрогенов следует рассматривать не как антиэстрогенный эффект, а как собственное специфическое действие, которое во многом противоположно действию эстрогенов. Необходимо отметить, что прогестерон на некоторые эффекты эстрогенов в матке оказывает тормозящее влияние, некоторые — потенцирует, а на другие — не влияет. Отмечено, что прогестерон не ингибирует эстрадиол-индуцируемый синтез трансформирующего фактора роста b, который способен тормозить пролиферативные процессы [10, с. 23; 14, с. 180]. Сказанное выше свидетельствует о влиянии на неопластические процессы как высоких (потенцирующих действие эстрогенов), так и низких (неингибирующих) уровней содержания этого гормона.

По данным нашего статистического исследования, средний возраст пациенток с плоскоклеточными интраэпителиальными поражениями шейки матки составил  $45,5 \pm 3,6$  лет (с дисплазией слабой степени —  $44,1 \pm 5,7$  года, умеренной —  $47,5 \pm 6,4$  лет, тяжелой —  $43,4 \pm 6,8$  года, тяжелой дисплазией с очагами *in situ* и изолированной CIS —  $47,1 \pm 7,6$  лет). Инвазивный плоскоклеточный рак наиболее часто наблюдался в группе 40—49 лет, но средний возраст пациенток составлял  $52,8 \pm 6,6$  года, который достигался за счет также достаточно высокой частоты встречаемости в последующих возрастных категориях. Следовательно, средний возраст женщин с плоскоклеточными интраэпителиальными поражениями шейки матки в среднем на 7,3 года меньше, чем у больных раком шейки матки, а собственно слабой дисплазией — на 8,7 лет, умеренной дисплазией — на 5,3 года, тяжелой дисплазией — на 9,4 года и CIS — на 5,7 лет.

В большом проспективном исследовании R. Richard и B. Waton сообщили, что среднее время для развития CIS составляет примерно 5, 3 и 1 год соответственно для больных со слабой, умеренной или выраженной дисплазией и предположили, что 66 % всех дисплазий будет прогрессировать до CIS в течение 10 лет [31, с. 390]. Данные других ученых указывают на то, что средний возраст у больных с CIN на 15,6 лет меньше, чем у больных с инвазивным плоскоклеточным раком [25, с. 3104]. Средний возраст у больных с преинвазивным раком шейки матки (42,1 год) на 6 лет меньше, чем у больных с раком шейки матки I стадии [20, с. 82].

Наши данные отличаются от литературных, что обусловлено меньшим количеством наблюдений и обнаруженным относительно большим количеством случаев дисплазий в более молодых возрастных категориях (обращает на себя внимание количество тяжелой дисплазии в возрастной группе 20—29 лет (6 случаев), почти равной таковым в группах 40—49 и 50—59 лет (6 и 5 случаев соответственно).

«Омоложение» плоскоклеточных интраэпителиальных поражений шейки матки можно объяснить в современном социуме ранним началом половой жизни, сексуальной активностью, частой сменой половых партнеров не только самой женщиной, но и мужчинами, несоблюдением половой гигиены, венерическими заболеваниями, вирусными инфекциями, среди которых наибольшее значение придают папилломавирусной инфекции, курением табака, иммунодефицитными состояниями, использованием оральных контрацептивов и др. Кроме того, наблюдение за больными с дисплазией без лечения позволило установить, что у ряда больных дисплазия регрессирует, у других — персистирует, то есть остается без изменения, и у некоторых прогрессирует до более выраженной степени или до рака [17, с. 159].

В исследованиях шведских ученых отмечено, что у женщин со слабой и умеренной дисплазией, наблюдавшихся в среднем в течение 39 и 78 месяцев соответственно, в подавляющем большинстве случаев имела место регрессия в 62 % и 52 % случаев, персистенция в 22 % и 16 % случаев, тогда как прогрессия до выраженной дисплазии или CIS наблюдалась в 16 % и 30 % случаев соответственно [30, с. 24].

В исследовании, проведенном сотрудниками НИИ онкологии имени проф. Н.Н. Петрова Минздрава РФ, больных с дисплазией различной степени наблюдали без лечения в течение 2—5 лет. У 30,7 % больных отмечена регрессия дисплазии, у 48,1 % дисплазия оставалась стабильной, у 11,3 % — прогрессировала в тяжелую и у 9,9 % различные формы дисплазии прогрессировали в преинвазивный или микроинвазивный рак. Было отмечено, что по мере увеличения степени выраженности дисплазии возрастает опасность ее прогрессирования и уменьшаются шансы на регрессию. Отмечено, что CIS не всегда прогрессирует до инвазивного плоскоклеточного рака при отсутствии лечения. Отмечены редкие случаи спонтанной регрессии CIS [5, с. 219; 17, с. 160].

Достижения современной медицины позволяют консервативно и хирургическим путем согласно принципу «оптимально-радикальное, но максимально-щадящее лечение» лечить фоновые и предраковые состояния, CIS, что предотвращает прогрессирование процесса. Необходимо отметить, что в некоторых случаях небольшие участки плоскоклеточной CIS могут быть полностью удалены даже при выполнении биопсии или соскоба [2, с. 175; 4, с. 93; 6, с. 51; 8, с. 48; 13, с. 180].

Наши исследования установили, что наиболее часто плоскоклеточные интраэпителиальные поражения шейки матки выявлены

в отдельно лежащих пластах многослойного плоского эпителия без или со скудной подлежащей основой, вследствие чего установить фоновый процесс не представляется возможным. Из установленных фоновых процессов первое место по риску возникновения плоскоклеточных интраэпителиальных поражений шейки матки занимает эпидермизирующий эндоцервикоз, наиболее часто встречающийся в возрастной группе 20—29 лет и почти равномерно убывающий по мере увеличения возраста, второе место — полипы шейки матки с явлениями эпидермизации, чаще всего встречающиеся в группе 40—49 и 50—59 лет.

Полученные данные совпадают с имеющимися в литературе сведениями о том, что плоскоклеточные интраэпителиальные поражения шейки матки могут возникать как со стороны предшествовавшего многослойного плоского эпителия шейки матки, так и со стороны вновь образованного на фоне эндоцервикоза, полипа, эктропиона и т. д. Очень часто плоскоклеточные интраэпителиальные поражения шейки матки появляются при процессе эпидермизации, но могут развиваться и в области простых и пролиферирующих эндоцервикозов, при этом поражается многослойный плоский эпителий у края эндоцервикоза на границе с призматическим эпителием. Во всех случаях плоскоклеточные интраэпителиальные поражения шейки матки возникают в результате недодифференцировки подрастающего многослойного плоского эпителия, либо многослойный плоский эпителий образуется путем метаплазии из пролиферирующих резервных клеток призматического эпителия, в процессе которой также наступает отклонение от обычного процесса дифференцировки эпителия [22, с. 84; 23, с. 36].

Выводы. В результате проведенного нами ретроспективного анализа частоты встречаемости и факторов риска развития плоскоклеточных интраэпителиальных поражений шейки матки установлено, что первое место по риску возникновения плоскоклеточных интраэпителиальных поражений шейки матки занимает эпидермизирующий эндоцервикоз, наиболее часто встречающийся в возрастной группе 20—29 лет и почти равномерно убывающий по мере увеличения возраста, второе место — полипы шейки матки с явлениями эпидермизации, чаще всего встречающиеся в группе 40—49 и 50—59 лет. Пик заболеваемости плоскоклеточными интраэпителиальными поражениями шейки матки и инвазивным плоскоклеточным раком приходится на возраст 50—59 лет и 40—49 лет соответственно, т. е. группы, где наиболее часто встречаются полипы шейки матки и достаточно велико количество эндоцервикозов, а также наиболее часто встречаются пролиферативные процессы миометрия и эндо-

метрия, что косвенно указывает на гормональный дисбаланс в организме женщин, обусловленный периодами климакса и менопаузы.

Эпидермизирующиеся эндоцервикозы и полипы шейки матки всегда должны настораживать в отношении опухолевой трансформации, поскольку могут наблюдаться гиперплазия базальных клеток, акантоз, гипер- и паракератоз. Это вызывает необходимость внимательного изучения этих форм эндоцервикозов и полипов и проведения тщательной дифференциальной диагностики между процессом эпидермизации, дисплазией и преинвазивным раком. Проллиферативные процессы миометрия и эндометрия можно рассматривать как клинические маркеры гиперэстрогемии, которая является одним из факторов, способствующих формированию плоскоклеточных интраэпителиальных поражений шейки матки. Своевременное выявление предраковых заболеваний и начальных стадий рака шейки матки является необходимым условием для их успешного лечения.

#### *Список литературы:*

1. Автандилов Г.Г., Глухова Ю.К., Преображенская Т.М. Дифференциальная диагностика стадий канцерогенеза в шейке матки (по данным плоидометрического исследования) // Архив патологии. 2004. № 3. С. 23—27.
2. Ашрафян Л.А., Харченко Н.В., Огрызкова В.Л., Антонова И.Б. Принципы лечения пре- и микроинвазивного рака шейки матки // Практическая онкология. Т. 3, № 3. 2002. С. 173—177.
3. Безнощенко Г.Б. Неоперативная гинекология. Руководство для врачей. Москва: Мед. книга, Н. Новгород: НГМА, 2001. 392 с.
4. Бохман Я.В., Арсенова Л.В., Таджикибаева Ю.С. Возможная роль вируса папилломы в этиопатогенезе солитарного и первично-множественного рака шейки матки, вагины, вульвы // Первично-множественные злокачественные опухоли: Сборник научных трудов. Л., 1987. С. 81—99.
5. Бойчук С.В., Мустафин И.Г., Фассахов Р.С. Апоптоз: характеристика, методы изучения и его роль в патогенезе атопических заболеваний // Казанский медицинский журнал. 2000. № 3. С. 217—222.
6. Вакуленко Г.А., Коханевич Е.В., Базарная А.В. Пути оптимизации лечения патологии шейки матки // Здоровье женщины. № 1 (13). 2003. С. 50—52.
7. Вихляева Е.М., Железнов Б.И., Запорожан В.Н. и др. Руководство по эндокринной гинекологии. Москва: Медицинское информационное агентство, 1997. 768 с.
8. Голубкова О.В. Отдаленные результаты лечения фоновых заболеваний шейки матки // Проблемы репродукции. 2003. Т. 9, № 2. С. 48—50.

9. Григорьева А.Н. Женские болезни. Санкт-Петербург, 2005. 160 с.
10. Гунин А.Г. Эстроген-индуцированный гистогенез в матке при эндокринном дисбалансе: автореф. дис. на соискание ученой степени доктора мед. наук по специальности 14.00.23 — гистология, цитология, эмбриология. Москва, 1996. 40 с.
11. Козаченко В.П. Диагностика и лечение эпителиальных дисплазий и преинвазивной карциномы шейки матки / Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы (Клинические лекции); под ред. проф. В.Н. Прилепской. Москва: МЕДпресс-информ, 2003. С. 138—150.
12. Кондриков Н.И. Современные классификации заболеваний шейки матки / Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы. (Клинические лекции). Под ред. проф. В.Н. Прилепской. Москва: МЕДпресс-информ, 2003. С. 20—25.
13. Кузнецов В.В., Лебедев А.И., Морхов К.Ю., Грицай А.Н. Хирургия инвазивного рака шейки матки // Практическая онкология. Т. 3, № 3. 2002. С. 178—182.
14. Малыхина Т.В. Отдельные физиологические аспекты влияния гормонов на процессы в молочных железах // Вестник СамГУ — Естественнонаучная серия. 2006. № 6/2 (46). С. 178—188.
15. Международная гистологическая классификация опухолей. Гистологическая классификация опухолей женского полового тракта. Женева, 1994. С. 117—139.
16. Минкина Г.И., Манухин И.Б., Франк Г.А. Предрак шейки матки. — М.: Аэрографмедиа, 2001. 118 с.
17. Новик В.И. Эпидемиология рака шейки матки, факторы риска, скрининг // Практическая онкология. Т. 3, № 3. 2002. С. 156—165.
18. Прилепская В.Н., Фокина Т.А. Фоновые заболевания шейки матки: патогенез, диагностика, лечение // Акушерство и гинекология. 1990. № 6. С. 12—15.
19. Русакевич П.С. Фоновые и предраковые заболевания шейки матки. Минск, 1998. 368 с.
20. Урманчиева А.Ф., Мерабишвили В.М., Сельков С.А. и др. Эпидемиология и диагностика рака шейки матки // Акушерство и гинекология. 2001. Т. XLX, вып. 1. С. 80—86.
21. Фролова И.И., Местергази Г.М., Радзинский В.Е., Шелястина Н.Н., Бабиченко И. И. Иммуногистохимические исследования дискератоза и неопластических изменений экзоцервикса при гинекологической патологии // Архив патологии. 2002. № 6. С. 23—26.
22. Хмельницкий О.К. Цитологическая и гистологическая диагностика заболеваний шейки и тела матки. — СПб.: Сотис, 2000. — 336 с.

23. Яковлева И.А., Кукутэ Б.Г. Морфологическая диагностика предопухолевых процессов и опухолей матки по биопсиям и соскобам. Кишинев: Штиинца, 1979. 148 с.
24. Henderson B.E., Feigelson H.S. Hormonal carcinogenesis // *Carcinogenesis*. 2000. Vol. 21. P. 427—433.
25. *Cancer: Principles and practice of oncology* / Ed. by V. T. DeVita Jr., S. Hellman, S.A. Rosenberg. 5<sup>th</sup> edition, 1997. 3312 p.
26. De Leo V., Morgante G. Uterine fibromas and the hormonal pattern: the therapeutic considerations // *Minerva Ginecol*. 1996. Vol. 48, № 12. P. 533—538.
27. Liehr J.G. Is estradiol a genotoxic mutagenic carcinogen? // *Endocrin. Rev*. 2000. Vol. 21. P. 40—54.
28. Moodley M., Moodley J., Chetty R., Herrington C. S. The role of steroid contraceptive hormones in the pathogenesis of invasive cervical cancer: a review // *Int. J. Gynecol. Cancer*. 2003. Vol. 13 (2). P. 103—110.
29. Nagata C., Shimizu H., Yoshikawa H. et al. Serum carotenoids and vitamins and risk of cervical dysplasia from a case-control study in Japan // *Br. J. Cancer (Scotland)*. 1999. Vol. 81 (7). P. 1234—1237.
30. Panjkovic M., Ivkovic-Kapicil T. Ki-67 expression in squamous intraepithelial lesions of the uterine cervix // *Arch. Oncol*. 2006. Vol. 14. P. 23—25.
31. Richart R.M., Barron B.A. A follow-up study of patients with cervical dysplasia // *Amer. J. Obstet. Gynecol*. 1969. Vol. 105. P. 386—393.
32. Toba T., Shidoji Y., Fujii J. et al. Growth suppression and induction of heatshock protein-70 by 9-cis beta-carotene in cervical dysplasiaderived cells // *Life Sci. (England)*. 1997. Vol. 61 (8). P. 839—45.
33. Titlman A.J. Smooth muscle neoplasms of the uterus // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol*. 1997. Vol. 9, № 1. P. 48—51.
34. Von Knebel Doeberitz M., Spitkovsky D., Ridder R. Interactions between steroid hormones and viral oncogenes in the pathogenesis of cervical cancer // *Verh. Dtsch. Ges. Pathol. (Germany)*. 1997. Vol. 81. P. 233—239.
35. Wang Q., Li X., Wang L. et al. Antiapoptotic effects of estrogen in normal and cancer human cervical epithelial cells // *Endocrinology*. 2004. Vol. 145 (12). P. 5568—5579.

## ГЛАВА 2.

### ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ, ГИСТОХИМИЧЕСКИЕ И ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЭНДОМЕТРИЯ У ЖЕНЩИН ПОСЛЕ ИСКУССТВЕННОГО ПРЕРЫВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ

#### Введение

Искусственное прерывание беременности является одной из ведущих причин возникновения воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин с формированием синдрома хронической тазовой боли, генитального эндометриоза, нарушения менструальной функции, патологии эндометрия, которые приводят к бесплодию [1, 5]. Результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют, что различные послеабортные осложнения возникают в 10,0—15,0 %, а каждая шестая женщина нуждается в медицинской помощи в условиях стационара [2].

Причинами развития осложнений аборта является травма эндометрия, которая способствует персистенции инфекционного агента на раневой поверхности, и нарушение рецепторной активности эндометрия. Нарушение регенеративной способности эндометрия, которое было инициировано искусственным абортom, напрямую связано с дефицитом эстрогенов, которое влияет на процессы пролиферации эндометрия и его прегравидарной трансформации. Такие изменения эндометрия представляют повышенный риск развития бесплодия для молодых женщин с незрелой регуляцией овуляторного-менструальной функции [3].

Известно, что главными регуляторами морфологических изменений функционального слоя эндометрия в течение менструального цикла являются стероиды, синтезируемые в яичниках, действие которых реализуется через специализированные рецепторные системы, преимущественно рецепторы эстрадиола (РЭ) и рецепторы прогестерона (РП). Травматическое повреждение эндометрия приводит к изменению свойств рецепторов половых стероидов и нарушает специфический ответ матки на гормональную стимуляцию [4].

Изучение экспрессии РЭ и РП в эндометрии в настоящее время получает все большее распространение, однако степень и характер повреждения рецепторного аппарата, границы нарушения васкуляризации, а также изменения свойств стромального компонента

эндометрия после искусственного прерывания беременности изучены недостаточно.

## 1. Материалы и методы

Было исследовано 105 образцов эндометрия. Материал, который исследовался, был разделен на две группы:

1-я группа — женщины с нарушением репродуктивной функции после перенесенного хирургического аборта в первом триместре беременности (до 12 недель) (58 образцов).

2-я группа — женщины с нарушением репродуктивной функции без аборта в анамнезе (47 образцов).

Биопсия эндометрия осуществлялась на 8—12 дни менструального цикла во всех исследуемых группах при проведении гистероскопии.

Средний возраст больных 1-й группы был ( $30,5 \pm 2,7$ ) лет, 2-й — ( $29,2 \pm 2,3$ ) ( $p > 0,05$ ). Таким образом, по возрасту группы обследованных женщин не отличались. Средняя продолжительность хронических воспалительных заболеваний органов малого таза по группам существенно не отличалась и составила: ( $3,9 \pm 3,0$ ) лет в 1-й, ( $4,5 \pm 3,1$ ) — во 2-й, группе. Средняя продолжительность бесплодия у женщин 1-й группы составляла: ( $3,8 \pm 3,0$ ) года и ( $3,7 \pm 3,1$ ) года у женщин 2-й группы.

С целью изучения структурных особенностей эндометрия у женщин, подвергшихся искусственному прерыванию беременности нами были использованы общегистологические методы исследования с окраской препаратов гематоксилин-эозином и пикрофуксином по Ван-Гизону; иммуногистохимическое исследование с выявлением экспрессии про- и антиапоптотического протеинов и стромальных факторов (коллаген IV типа и металлопротеиназ фибробластного типа).

Гистологическое исследование эндометрия было проведено согласно общепринятого протокола с учетом дня менструального цикла и следующих структурных характеристик: митозы в клетках эпителия желез и стромы эндометрия, наличие вакуолей в эпителии желез, секреция в железах эндометрия, диаметр просвета желез, псевдостратификация эпителия желез, характер эпителия желез, наличие и характеристика спиралевидных артерий, отек стромы эндометрия, наличие или отсутствие лимфоцитов в строме эндометрия.

При трактовке гиперпластических процессов эндометрия нами были использованы Классификация гиперпролиферативных процессов эндометрия, утвержденная ВОЗ в 1994 г.



Иммуногистохимическое исследование осуществлялось непрямым стрептавидин-пероксидазным методом выявления экспрессии про- и антиапоптотического протеинов и стромальных факторов (коллаген IV типа и металлопротеиназы фибробластного типа).

С целью определения апоптотической активности эндометрия подсчитывали относительное количество (%) клеток с признаками апоптоза и вычисляли апоптотический индекс (АИ). Апоптотический индекс — количество клеток с признаками апоптоза разделённое на 100 и умноженное на 100 %.

С целью определения активности рецепторного аппарата эндометрия к половым гормонам подсчитывали относительное количество (%) клеток с выраженной экспрессией ядер и вычисляли индекс рецептивности (ИР). Индекс рецептивности — количество клеток с выраженной экспрессией ядер разделённое на 100 и умноженное на 100 %.

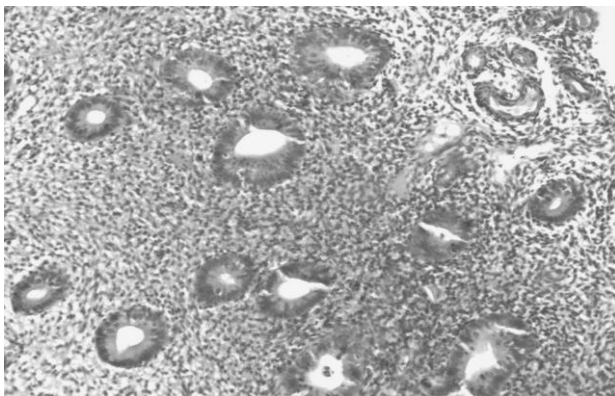
Состояние рецепторного аппарата эндометрия также оценивали по интенсивности специфической реакции окраски ядер, цитоплазмы клеток эпителия и стромы эндометрия с признаками "-" — отрицательная реакция, "±" — слабо выраженная экспрессия непостоянного характера, "+" — слабо выраженная экспрессия, "+ +" — умеренная экспрессия, "+++" — хорошо выраженная экспрессия.

Распространенность и интенсивность реакции оценивали полуколичественным методом в баллах, от 0 до 3: — распространенность: 0 — нет окраски, 1 — менее 10,0 % положительно окрашенных клеток, 2 — более 10,0 % и менее 50,0 % положительно окрашенных клеток, 3 — гомогенная окраска более 50,0 % клеток. По интенсивности реакции: 0 баллов — нет видимой окраски, 1 балл — слабое окрашивание, 2 балла — умеренное окрашивание, 3 балла — выразительное окрашивание.

## **2. Морфологические особенности эндометрия у женщин после искусственного прерывания беременности**

Исследование эндометрия 58 женщин с нарушенной репродуктивной функцией с искусственным абортom в анамнезе выявило его патологию во всех исследуемых образцах. При гистологическом исследовании материала эндометрия нами наблюдалось преобладание морфологических изменений эндометрия в виде полипов эндометрия, простой и комплексной неатипичной гиперплазии (очаговой или распространенной), отставание развития эндометрия от хронологического дня менструального цикла как в пролиферативной, так и в секреторной фазе.

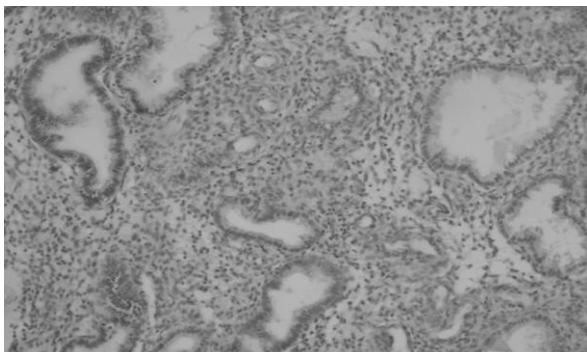
Железистые полипы эндометрия (рис. 1) были обнаружены в 39,6 % случаев. Железы в полипах располагались неравномерно, неупорядоченно, имели различную форму и размер, строма — с явлениями диффузного неравномерного фиброза, очагами скопления лимфоцитов, единичных плазмоцитов. Просвет части желез был узким, других — расширенным и даже кистообразно расширенным, некоторые железы имели пилообразную извилистую форму. Железистые структуры высланы высоким призматическим эпителием пролиферативного типа, а в кистообразных железах эпителий имел уплощенную форму.



***Рисунок 1. Пациентка С. (1-я группа). Железистый полип эндометрия. Окр. гематоксилин-эозином. Увелич. 100***

Фиброваскулярное ядро полипов (рис. 2) содержало фиброзные и гладкомышечные волокна, железы расположены неупорядоченно и вытянуты согласно форме ножки полипов, кровеносные сосуды в ножке полипов имели склерозированные, утолщенные стенки, а в основе полипов образовывали клубы. В 48,3 % железистых полипов отмечалась наличие очагов комплексной неатипичной гиперплазии.

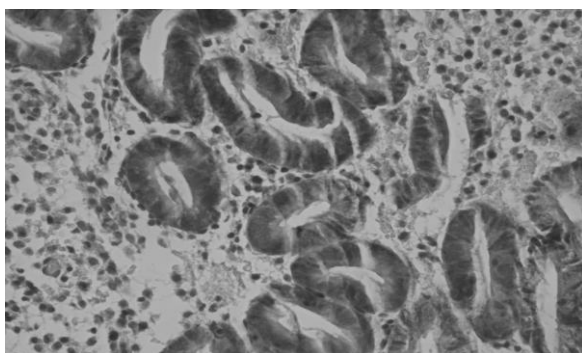
В 19,0 % случаев в эндометрии женщин было обнаружено морфологические признаки простой неатипичной гиперплазии (рис. 3), которая характеризуется увеличенным количеством неравномерно расположенных желез, хорошо развитой и гиперплазированной цитогенной стромой.



***Рисунок 2. Пациентка А. (1-я группа). Железистый полип эндометрия. Окр. пикрофуксином по Ван Гизон. Увелич. 100***

Железы различные по количеству и форме, часть их кистообразно трансформирована. В кистообразно расширенных железах эпителий может быть низкопризматическим или слегка уплощенным со слабо выраженной многоядностью ядер. Выстилка их представлена многоядно расположенными ядрами и четко очерченным апикальным краем клеток.

Ядра овальные или несколько вытянутые, богатые хроматином, без признаков атипии. Цитоплазма эпителиальных клеток базофильная, но встречались клетки, которые имели, светлую прозрачную цитоплазму. Стромальные клетки несколько увеличены в объеме, цитоплазма их была ацидофильной. В клетках желез и стромы отмечалась умеренная митотическая активность.

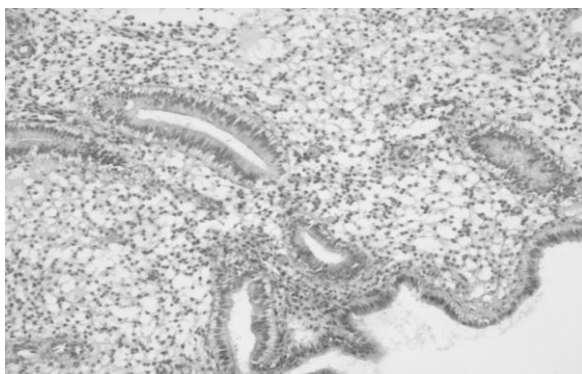


***Рисунок 3. Пациентка М. (1-я группа). Очаговая простая гиперплазия эндометрия. Окр. пикрофуксином по Ван Гизон. Увелич. 200***

В отечественной литературе эквивалентом простой гиперплазии является железистая и железисто-кистозная гиперплазия эндометрия. Железистая и железисто-кистозная гиперплазия считаются качественно однозначным процессом, и степень их выраженности несколько отличается: активная пролиферация желёз и стромы эндометрия сопровождается или не сопровождается расширением желёз и формированием кист.

Морфологические признаки комплексной неатипичной гиперплазии эндометрия наблюдались в 20,7 % случаев и характеризовались плотным расположением желёз, которые имели неправильную форму, часто свитой конфигурации, выраженной многорядностью эпителия, наличием «подушек» — пролифератов, нарушенным балансом между пролиферацией желёз и стромы.

Также в 22,4 % наблюдений отмечалась несоответствие развития эндометрия хронологическому дню менструального цикла (рис. 4), а именно — отставание в созревании.



***Рисунок 4. Пациентка К. (2-я группа). Отставание развития эндометрия от хронологического дня менструального цикла — 25 д.м.ц. Увелич. 100***

Железистые структуры были при этом с признаками отставания от хронологического дня менструального цикла, железы имели неравномерный диаметр и менее извилистую конфигурацию. Эпителиальные клетки цилиндрического типа с одиночными митозами, наличием вакуолей. Признаки полноценной, интралюминальной секреции не наблюдались, однако единичные железы эндометрия содержали секрет. В строме эндометрия при этом наблюдалось

снижение интенсивности отека, который был очаговым, а иногда мог отсутствовать.

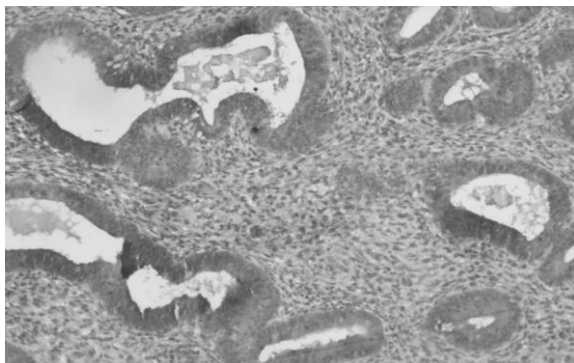
Таким образом, в результате исследования структурных особенностей эндометрия у женщин, перенесших искусственное прерывание беременности, нами было выявлено наличие патологических изменений в структурах эндометрия в виде полипов эндометрия, простой и комплексной неатипичной гиперплазии эндометрия, несоответствие развития эндометрия хронологическому дню менструального цикла, которые могут иметь негативное влияние на созревание эндометриальных структур, тем самым вызывая патологию имплантации бластоцисты или невынашивания беременности и приводить к репродуктивным потерям.

В этой связи были проведены иммуногистохимические исследования эндометрия с выявлением маркеров апоптоза, пролиферативных маркеров, матриксной протеиназы и маркеров рецептивности к эстрогенам и прогестерону, а также гистохимические реакции по выявлению соединительной ткани по Маллори и определение ДНК по Фельгену.

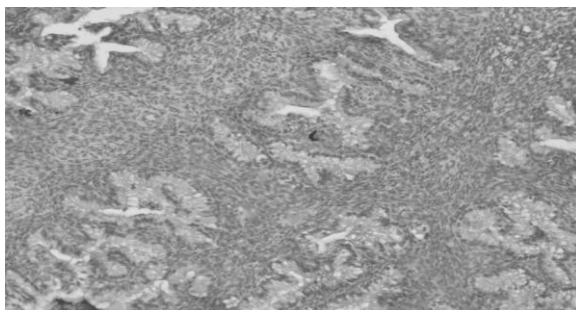
### **3. Иммуногистохимические особенности эндометрия у женщин после искусственного прерывания беременности**

При проведении иммуногистохимического исследования экспрессия проапоптотического протеина Вах в эндометрии в пролиферативную фазу менструального цикла имела неравномерный характер с очагами (3 балла), участками в 1—2 балла в цитоплазме эпителиальных клеток желез, а также отсутствие экспрессии Вах в цитоплазме стромальных клеток (рис. 5).

В ткани полипов экспрессия Вах отмечалась с интенсивностью 3 балла в цитоплазме более 80 % желез. Такие данные указывают на выраженность проапоптотических реакций в этот срок менструального цикла.



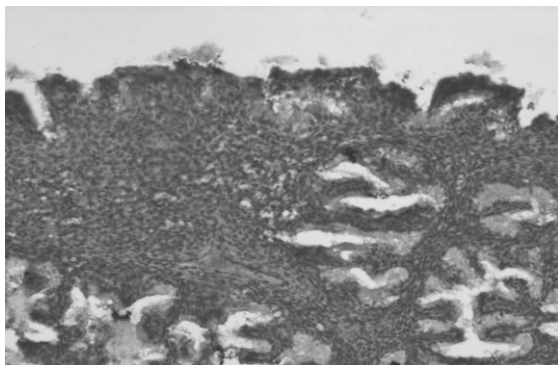
***Рисунок 5. Пациентка А. Фолликулярная фаза менструального цикла. Выраженная экспрессия проапоптотического протеина Bax в эпителиальных клетках желез эндометрия. Иммуногистохимический способ определения Bax непрямым стрептавидин-пероксидазным методом. Увелич. 200***



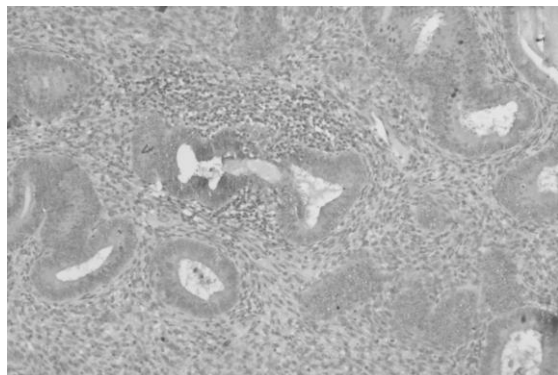
***Рисунок 6. Пациентка В. (1-я группа). Секреторная фаза менструального цикла. Невыраженная экспрессия проапоптотического протеина Bax в эпителиальных клетках желез эндометрия. Иммуногистохимический способ определения Bax непрямым стрептавидин-пероксидазным методом. Увелич. 200***

При проведении иммуногистохимического исследования экспрессии проапоптотического протеина Bax в эндометрии секреторной фазы менструального цикла наблюдалась невыразительная (0—1 балла) по интенсивности реакция в единичных клетках 15,0 % желез (рис. 6). Экспрессия Ki-67 наблюдалась в единичных ядрах клеток желез и стромы с распространением в 1,0 %, а в отдельных участках вовсе не отмечалась (рис. 7).

Экспрессия пролиферативного маркера Ki-67 наблюдалась с интенсивностью в 3 балла, однако в отдельных ядрах клеток желез и стромы эндометрия (распространенность 5—8 %), что свидетельствует о низком пролиферативном потенциале ткани и нарушает регенерацию стромы эндометрия (рис. 8).



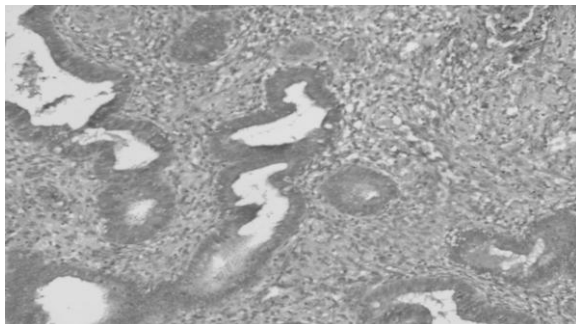
*Рисунок 7. Пациентка Н. (1-я группа). Секреторная фаза менструального цикла. Выраженная экспрессия пролиферативного фактора Ki-67 в эпителиальных клетках желез эндометрия. Иммуногистохимический способ определения Ki-67 непрямым стрептавидин-пероксидазным методом. Увелич. 200*



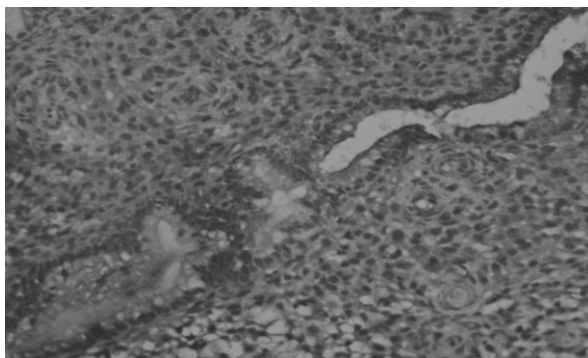
*Рисунок 8. Пациентка М. (1-я группа). Фолликулярная фаза менструального цикла. Выраженная экспрессия пролиферативного фактора Ki-67 в эпителиальных клетках желез эндометрия. Иммуногистохимический способ определения Ki-67 непрямым стрептавидин-пероксидазным методом. Увелич. 200*

Иммуногистохимически экспрессия MMP-1 наблюдалась неравномерно, очагово с интенсивностью (3 балла) (рис. 9).

Особенно выразительная реакция отмечалась в кистообразно расширенных железах с пролиферацией эпителия и в прилегающей строме, которая маркирует повреждения тканевых структур эндометрия.



**Рисунок 9. Пациентка М. (1-а группа). Фолликулярная фаза менструального цикла. Выраженная экспрессия матричной металлопротеиназы в эпителиальных клетках желез эндометрия. Иммуногистохимический способ определения экспрессии MMP-1 непрямым стрептавидин-пероксидазным методом. Увелич. 200**



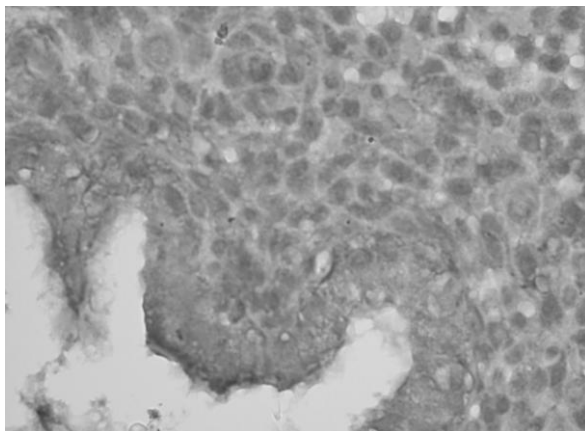
**Рисунок 10. Пациентка Л. (1-я группа). Секреторная фаза менструального цикла. Выраженная экспрессия матричной металлопротеиназы в эпителиальных клетках желез эндометрия. Непрямой стрептавидин-пероксидазный метод. Увелич. 400**



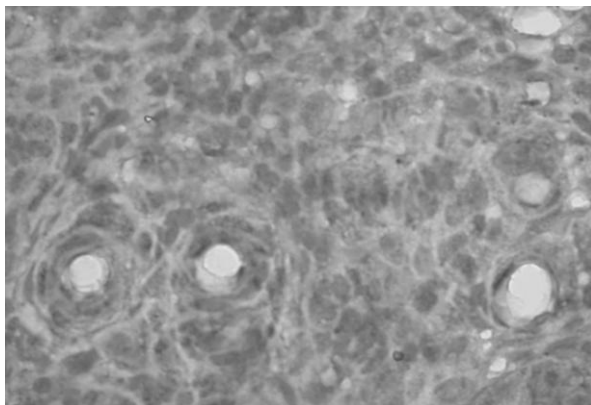
Иммуногистохимически экспрессия MMP-1 отмечалась неравномерная по распределению в каждой железе (10—15 %) с умеренно высокой интенсивностью (2—3 балла) и распространенности 60—80 %, а также более выраженная (3 балла) в клетках стромы, но очагово, с участками в 40 % (рис. 10).

Таким образом, иммуногистохимически экспрессия проапоптотического протеина Вах была неравномерна и более отчетлива в пролиферативную фазу менструального цикла и отмечалась в цитоплазме эпителия желез. Экспрессию Ki-67 обнаружено в единичных клетках желез и стромы, что указывает на важность пролиферативного компонентов в эндометрии пролиферативной фазы менструального цикла у женщин, перенесших искусственное прерывание беременности.

Наряду с этим отмечалась неравномерная, высокая экспрессия MMP-1 как в эпителиальных, так и в стромальных клетках, развитие которой также зависело от фазы менструального цикла (рис. 11—12).



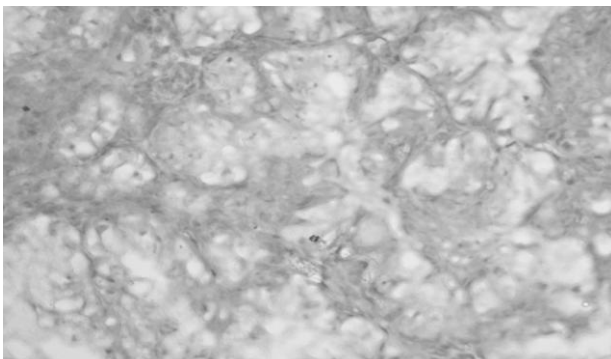
**Рисунок 11. Пациентка С. (1-я группа). Выраженная экспрессия MMP-1 в клетках стромы и желез эндометрия. Непрямой стрептавидин-пероксидазный метод. Ок. 10, об. 40**



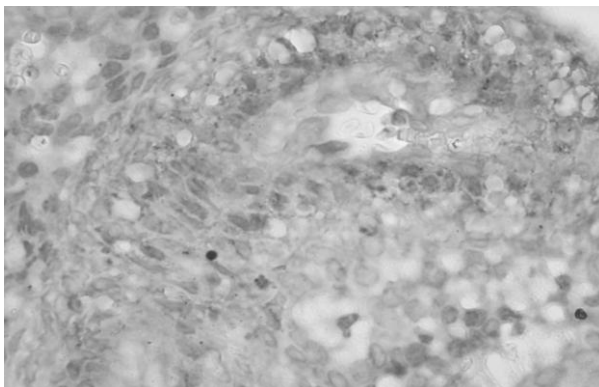
***Рисунок 12. Пациентка С. (1-я группа). Выраженная экспрессия MMP-1 в клетках стромы и стенки сосудов эндометрия. Непрямой стрептавидин-пероксидазный метод. Ок. 10, об. 40***

Также определено, что в железистом компоненте эндометрия процессы пролиферации и апоптоза более сбалансированы, чем в строме эндометрия, в которой патологические процессы развиваются быстрее и с большей интенсивностью.

Экспрессия коллагена IV типа наблюдалась неравномерная по интенсивности и распространенности в структурных компонентах желез, базальной мембране сосудов (рис. 13—14).



***Рисунок 13 Пациентка В. (1-я группа). Отсутствие экспрессии коллагена IV типа в структурах желез эндометрия. Непрямой стрептавидин-пероксидазный метод. Ок. 10, об. 40***



**Рисунок 14. Пациентка С. (1-я группа). Умеренная экспрессия коллагена IV типа в структурах желез эндометрия. Непрямой стрептавидин-пероксидазный метод. Ок. 10, об. 40**

Данные проведенного иммуногистохимического исследования экспрессии рецепторов к эстрогенам и прогестерону в структурах эндометрия женщин с нарушенной репродуктивной функцией и искусственным прерыванием беременности в анамнезе (1-я группа) (табл. 1) выявили умеренную экспрессию рецепторов эстрогенов в ядрах эпителия желез, а также стромы (рис. 15).

**Таблица 1.**

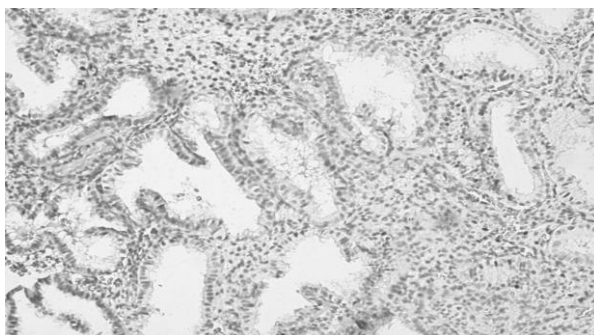
**Показатель индекса рецептивности в железах и строме эндометрия у женщин с нарушенной репродуктивной функцией после перенесенного аборта (баллы, %)**

Группа	Рецепторы к эстрогенам				Рецепторы к прогестерону			
	железа		строма		железа		строма	
	балл	%	балл	%	балл	%	балл	%
1-я, (n=58)	2,0	57,5	1,25	37,5	2,75	80,25	2,25	60,0
2-я, (n=47)	2,0	48,75	1,12	23,75	2,25	78,25	2,62	65,0

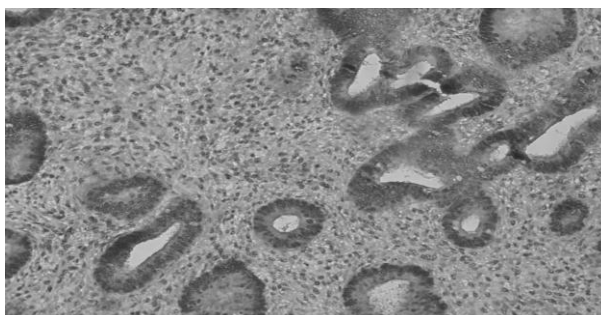
Отмечена отчетливая экспрессия рецепторов к прогестерону в 1-й группе — в железах и строме эндометрия (табл. 1), (рис. 16).

Изменения метаболизма многих видов веществ, которые происходят под влиянием эстрогенов, приводят к закономерным изменениям в морфологическом и функциональном состоянии матки. Во всех клетках органа увеличивается количество протеин-синтезирующих органоидов, митохондрий, лизосом, различных внутриклеточных

точных пузырьков, микроворсинок на апикальной поверхности эпителиальных клеток, увеличиваются размеры комплекса Гольджи.



**Рисунок 15. Пациентка Н. (1-я группа). Умеренная экспрессия РЭ в ядрах эпителиальных клеток желез и стромы эндометрия. Иммуногистохимический способ определения ER непрямым стрептавидин-пероксидазным методом. Увелич. 200**



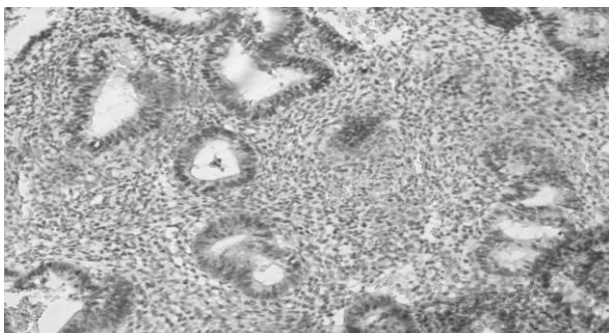
**Рисунок 16. Пациентка В. (1-я группа). Выраженная экспрессия РП в ядрах эпителиальных клеток желез и стромы эндометрия. Иммуногистохимический способ определения РП непрямым стрептавидин-пероксидазным методом. Увеличь. 200**

Эстрогены усиливают поляризацию клеток покровного и железистого эпителия в функциональном и морфологическом отношении. Это проявляется различиями в выводе секреторных продуктов различными частями клетки.

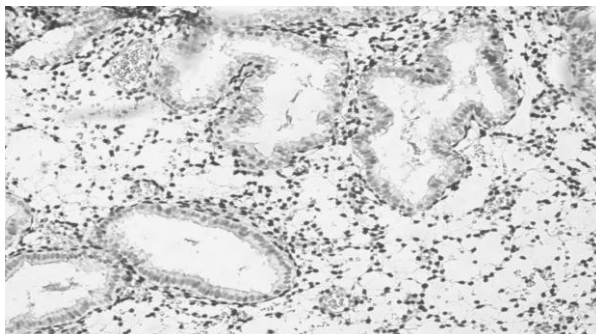
Изменения в состоянии многих органоидов в эпителиальных клетках приводят к изменениям в общей морфологической картине эпителия, он становится более псевдомногослойным.

Под влиянием эстрогенов изменяется клеточный состав маточных структур. Наблюдается увеличение поперечных срезов желез и размеров полости матки, железы становятся более извитые, в покровном эпителии увеличивается количество ресничных клеток. Клетки стромы эндометрия, которые в отсутствии половых гормонов представляют собой мало дифференцированы фибробластоподобные клетки, под влиянием эстрогенов дифференцируются в фибробласты. По сравнению со 2-й группой, выявлены достоверные изменения экспрессии рецепторов к эстрогенам и прогестерону в 1-й группе исследуемых женщин.

Результаты иммуногистохимического исследования экспрессии рецепторов к эстрогенам и прогестерону в структурах эндометрия у женщин 2-й группы выявили снижение экспрессии в ядрах эпителия желез и строме эндометрия (рис. 17—18).

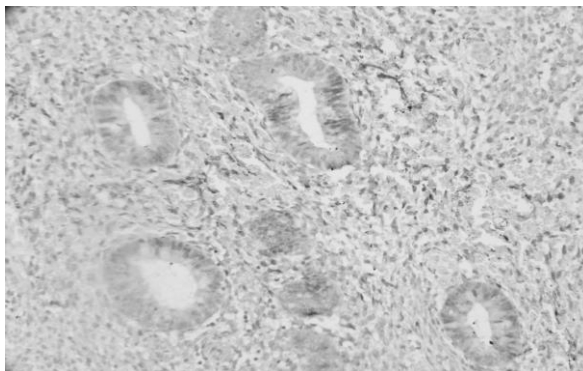


**Рисунок 17. Пациентка В. (2-я группа). Выраженная экспрессия ЭР в ядрах эпителиальных клеток желез и стромы эндометрия. Иммуногистохимический способ определения ER непрямым стрептавидин-пероксидазным методом. Увелич. 200**



**Рисунок 18. Пациентка Н. (2-я группа). Слабая экспрессия ПР в ядрах эпителиальных клеток желез и выразительная в клетках стромы эндометрия. Иммуногистохимический способ определения ПР непрямым стрептавидин-пероксидазы методом. Увелич. 200**

В части желез (31,9 %) отмечалась неравномерность экспрессии в ядрах желез и строме эндометрия, т. е. дисхроноз (рис. 19).



**Рисунок 19. Пациентка М. (2-я группа). Неравномерная экспрессия РР в ядрах эпителиальных клеток желез и в клетках стромы эндометрия. Иммуногистохимический способ определения РР непрямым стрептавидин-пероксидазным методом. Увелич. 200**

Таким образом, наблюдается достоверное увеличение экспрессии рецепторов к эстрогенам в железах и строме, а также рецепторов к прогестерону в железах эндометрия женщин с нарушенной репродуктивной функцией (1-я группа). Также выявлено снижение интенсивности экспрессии рецепторов к прогестерону в строме

эндометрия по сравнению с женщинами 2-й группы, и указывает на ухудшение рецептивности эндометриальных структур, что приводит к нарушению процесса имплантации при последующей беременности.

Гистохимический метод выявления ДНК по Фельгену позволил выявить достоверное снижение реакции в ядрах эпителия желез во 2-й группе пациенток. При этом был определен апоптозный индекс на основе изучения структурных особенностей эпителия ядер и стромы (табл. 2).

*Таблица 2.*

**Апоптозный индекс в структурах эндометрия у женщин с нарушенной репродуктивной функцией после перенесенного аборта (баллы)**

Группа	Апоптозный индекс	
	железа	строма
1-я группа, (n=58)	2,5	2,25
2-я группа, (n=47)	1,0 *	2,25

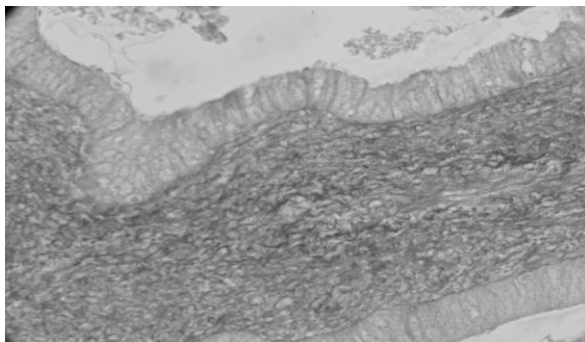
*Примечание \* Разница достоверна между 1-й та 2-й группами, (p<0,05)*

Таким образом, апоптозный индекс в железах эндометрия женщин 1-й группы был достоверно больше, чем в железистом компоненте эндометрия пациенток 2-й группы ((p <0,05). Апоптозный индекс в клетках стромы женщин 1-й и 2-й групп не отличался между собой, что указывает на нарушение регенераторных процессов эндометрия, которое, в свою очередь, приводит к нарушению процесса нидации и имплантации у данного контингента пациенток.

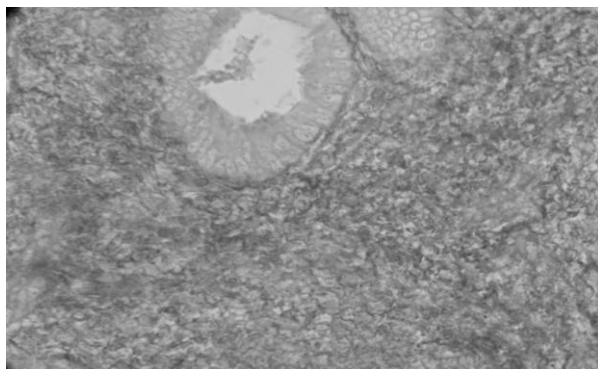
Гистохимическое исследования по выявлению соединительной ткани по методу Малори выявило, что в 1-й группе в строме эндометрия определялись фибриллярные структуры от нежных до более грубых, образующих сплетение (рис. 20), в отличие от 2-й группы, где подобные структуры не наблюдались (рис. 21), подчёркивая большую выраженность поражения эндометрия у пациенток, перенесших искусственный аборт.

**Заключение**

Структурные особенности эндометрия у женщин с нарушенной репродуктивной функцией, перенесших искусственное прерывание



***Рисунок 20. Пациентка Р. (1-я группа). Гистохимическая реакция по методу Маллори. Увелич. 200***



***Рисунок 21. Пациентка Р. (1-я группа). Гистохимическая реакция по методу Маллори. Увелич. 200***

беременности, определяют наличие патологических изменений в виде полипов эндометрия (39,6 %), простой (19,0 %) и комплексной (20,7 %) неатипичной гиперплазии эндометрия, несоответствие развития эндометрия хронологическому дню менструального цикла (22,4 %). Вышеперечисленные нарушения напрямую связаны с процессами пролиферации и апоптоза, которые более сбалансированы в железах эндометрия, чем в строме, а патологические процессы в стромальном компоненте развиваются быстрее и с большей интенсивностью, чем в железистом, что приводит к негативному воздействию на созревание эндометриальных структур, тем самым



вызывая патологию имплантации бластоцисты или невынашивание беременности, обуславливая дальнейшие репродуктивные потери.

Выявленные иммуногистохимические изменения экспрессии пролиферативного маркера Ki-67, а также особенности экспрессии матриксной металлопротеиназы и коллагена IV типа свидетельствуют о нарушении регенераторных процессов как в стромальных структурах, так и в железистом эпителии эндометрия у женщин с нарушением репродуктивной функции, перенесших искусственное прерывание беременности.

Таким образом, эндометрий пациенток, которые перенесли искусственное прерывание беременности в первом триместре, с выявленной в нём патологией (как на гистологическом, так и на иммуногистохимическом уровнях), не только является рецептивно неподготовленным для nidации бластоцисты, но и представляет собой мощный барьер, препятствующий имплантации.

#### *Список литературы:*

1. Бурдули Л.М., Фролова О.Г. Репродуктивные потери. — М, 1997, 188 с.
2. Пшеничникова Т.Я. Бесплодие в браке. — М., 1991, 320 с.
3. Серов В.Н., Пауков С.В. Оральная гормональная контрацепция. — М., 1998, 176 с.
4. Серова О.Ф., Зароченцева Н.В., Липовенко Л.Н., Романенко Е.А., Царева А.В. Роль плацентарных белков в поддержании успешной беременности// Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2003. — Т. 2. — № 4. — С. 61—66.
5. Стругацкий В.М. Спаечный процесс в малом тазу. В кн. Практическая гинекология. — М.; 2002. — С. 338—344.

## ГЛАВА 3.

### МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НЕЙРОЛЕПТИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИИ

#### Введение

Все антипсихотические препараты обладают в той или иной степени свойством кардиотоксичности [10, 33, 61, 64, 76]. Одним из наиболее серьёзных следствий кардиотоксического эффекта нейролептиков, нередко приводящим к летальному исходу, является нейролептическая кардиомиопатия (НКМП) [8, 10, 61, 64].

По нашим данным [27], за 5 лет (2008—2012 гг.). НКМП зарегистрирована более чем у половины (56,3 %) больных шизофренией, умерших от заболеваний органов кровообращения, и в  $\frac{1}{3}$  (33,3 %) всех аутопсий при шизофрении за этот период. В предыдущие 10 лет величина последнего показателя была существенно меньше — 6,5 % [7].

Заболевание относится к вторичным специфическим токсическим (метаболическим) дилатационным кардиомиопатиям (ДКМП) [24, 55] и характеризуется диффузным поражением миокарда, резким снижением его сократительной функции и, как следствие, прогрессирующей застойной хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [6, 8, 11, 13, 24].

Клиническое течение НКМП относительно благоприятное [27]. В своём развитии НКМП проходит две стадии: 1) латентную, клинически полностью компенсированную и 2) манифестную, осложнённую присоединением ХСН [18, 19]. Летальный исход при латентном течении НКМП либо наступает от интеркуррентных заболеваний, либо является внезапной сердечной смертью (ВСС), обусловленной фатальной аритмией. Последняя, по нашим данным, наблюдается у 44,2 % умерших от НКМП [25]. В манифестную стадию непосредственной причиной смерти служит, как правило, прогрессирующая ХСН [19].

Клиническая диагностика НКМП трудна, так как её симптоматология не имеет специфических черт. Заболевание развивается медленно и на первых порах малозаметно. В латентную стадию оно практически ничем не проявляется.

В этот период жалобы больных носят неопределённый характер или вообще отсутствуют. Клинические проявления НКМП также неспецифичны. Чаще всего на начальных этапах развития заболевания физикальные находки ограничиваются тахикардией и глухостью

сердечных тонов. Как показали исследования изменений ЭКГ, на первом этапе морфогенеза НКМП (латентная стадия), при стойкой функциональной компенсации и отсутствии клиники заболевания, наиболее частыми ЭКГ-признаками являются: 1) диффузные мышечные изменения, 2) нарушения проводимости, в частности, блокада левой ножки пучка Гиса, 3) отклонение электрической оси сердца влево, 4) перегрузка правых отделов, 5) гипертрофия левого желудочка [6, 12, 13, 20, 24]. Предположительно заподозрить указанную патологию можно лишь при наступлении ВСС, но это уже не имеет реального значения.

В манифестную стадию НКМП на первый план выступают признаки ХСН. На данном этапе, при наличии клинических проявлений ХСН миокардиального генеза, особенностораживающими феноменами на ЭКГ выступают: 1) нарушения проводимости, 2) удлинение интервала QT, 3) перегрузка правых отделов сердца. Особого внимания заслуживает мониторинг параметров интервала QT как высоко информативного показателя в условиях декомпенсации сердца [32], причем обязательно рассчитанного по формуле Базетта (QTc) [50].

Диагноз НКМП в манифестной стадии — это диагноз исключения. Дифференцировать заболевание необходимо с другой кардиальной патологией, которая осложняется ХСН. У лиц старше 45 лет следует исключить, в первую очередь, различные формы ишемической болезни сердца, главным образом, ишемическую кардиомиопатию (ИКМП).

Морфологический субстрат побочного кардиотоксического действия антипсихотических препаратов освещён в литературе явно недостаточно. Это касается, например, сведений, отражающих морфогенез НКМП на тканевом и клеточном уровнях. Наряду с этим, также практически не изучена патоморфология миокарда у больных с НКМП при присоединении коморбидной патологии, в частности, ИКМП и злокачественного нейрорепитического синдрома (ЗНС).

Посмертная диагностика НКМП также вызывает определённые трудности. Они связаны, главным образом, с недостаточной разработкой обоснованных морфологических критериев, которые позволили бы патологоанатому диагностировать НКМП [22]. Это связано, прежде всего, с относительно недавно появившимся интересом к указанной патологии и практически почти полным отсутствием патоморфологических разработок в этом направлении.

Проведённое нами изучение морфологии НКМП на разных уровнях исследования позволило более или менее полно охарактеризовать патологоанатомическую картину данной патологии.

## 1. Материал и методы исследования

На разных уровнях морфологического исследования изучено сердце умерших больных шизофренией, страдавших НКМП, как отдельно, так и в сочетании с ИКМП и ЗНС (коморбидная патология), а также при ВСС. Кроме того, проведено сравнительное изучение морфологии различных видов вторичных ДКМП (НКМП, ИКМП и алкогольной — АКМП). Подробная характеристика каждой исследованной группы заболеваний представлена в соответствующих разделах.

Проанализированы также протоколы вскрытий 100 лиц (мужчин — 50, женщин — 50) в возрасте от 18 до 82 лет, умерших от некардиальных причин и не имевших сопутствующей кардиальной патологии, что верифицировано на аутопсии (группа сравнения). Параметры сердца в этой группе приняты за условную норму (УН).

В работе использовались морфометрические методы исследования, положительно зарекомендовавшие себя при изучении различной кардиальной патологии [38, 81, 84]. Эти методы позволяют в значительной мере объективизировать полученные результаты и сделанные выводы, так как итоговые данные имеют количественное выражение и легко поддаются статистическому анализу [1, 31], что отвечает требованиям современной доказательной медицины [43].

Кроме того, проведённые многоуровневые изыскания согласуются с принципом сохранения признаков патологического процесса на разных уровнях морфологического исследования, постулированным в своё время Г.Г. Автандиловым [1].

На макроскопическом уровне анализировались следующие показатели: масса и линейные размеры сердца, периметр венозных клапанных отверстий, толщина стенки желудочков. Для характеристики степени дилатации сердца, в целом, и его желудочков, в отдельности, применён оригинальный сравнительный объёмный метод, разработанный нами для подобных исследований [17]. При этом определялся внешний объём сердца без предсердий ( $V_n$ ) и вычислялись 2 относительных показателя (оба в процентах): 1)  $K_o$  — коэффициент объёма и 2)  $K_d$  — коэффициент левого желудочка. Первый ( $K_o$ ) характеризует долю из общего объёма сердца (без предсердий), приходящуюся на объём полостей желудочков.

Второй ( $K_n$ ) показывает величину объёма левого желудочка по отношению к общему объёму обоих желудочков.

Для характеристики изменений сердечной мышцы на тканевом и клеточном уровнях выполнено морфометрическое исследование 5 гистологических препаратов миокарда левого желудочка. Для их изготовления были использованы окраски гематоксилином и эозином и по методу Ван Гизона. Частично также использовались архивные гистологические препараты. Соответствующие объекты (паренхима, строма, сосуды микроциркуляторного русла) изучались в 10 разных полях зрения микроскопа МБИ-10 при необходимых увеличениях (обычно от  $\times 135$  до  $\times 400$ ).

Для определения удельного объёма (УО) различных структур миокарда (паренхимы, стромы, сосудов) применялся метод точечного счёта. Степень кардиосклероза определялась путём расчёта стромально-паренхиматозного отношения (СПО), выраженного в процентах. Оценивалась (также в процентах) частота выявления интерстициального отёка (ЧИО).

Для количественной характеристики взаимосвязи паренхимы миокарда и обменного звена микроциркуляторного русла определялась величина зоны перикапиллярной диффузии (ЗПД) — отношение диаметра капилляров к их УО. Этот показатель характеризует площадь ткани, которую кровоснабжает один капилляр и отражает степень нагрузки на капиллярное русло [38]. Для оценки состояния микрососудов и их пропускной способности вычислялся индекс Керногана (ИК) — отношение толщины стенки артериол к радиусу их просвета. Проведена цито- и кариометрия кардиомиоцитов (КМЦ) и определён удельный объём гипертрофированных (УОГК) и атрофированных (УОАК) КМЦ. Также изучена методом поляризационной микроскопии выраженность и распространённость дистрофически-дегенеративных паренхиматозных изменений — удельный объём дистрофичных КМЦ (УОДК). Описание методик выполненного морфометрического исследования подробно изложено в соответствующей литературе [1, 31, 38, 47, 81].

Полученные количественные результаты обработаны статистически (компьютерная программа «Statistica 6.0») с уровнем значимости различий 95% и более ( $p \leq 0,05$ ).

## **2. Макроскопические изменения сердца при НКМП**

По данным наших исследований [8], в валовом секционном материале среди умерших больных шизофренией преобладает масса сердца не выше 350 г (69,8 %), в то время как в сочетании с НКМП

этот показатель статистически значимо снижается, составляя лишь 53,8 %. Вместе с тем, при НКМП также достоверно чаще встречается увеличение массы сердца умерших больных шизофренией до уровня, превышающего 400 г (32,3 % против 17,8 % в валовом секционном материале при шизофрении).

Для характеристики кардиальных изменений при НКМП на макроскопическом уровне проведена органометрия сердца у 80 умерших больных шизофренией (мужчин — 60, женщин — 20; возраст от 16 до 77 лет), страдавших при жизни НКМП, верифицированной на аутопсии.

Оказалось, что средняя масса сердца (СМС) при НКМП статистически значимо превышает УН ( $300 \pm 3$  г), достигая  $359 \pm 10$  г (прирост +19,7 %). То же самое наблюдается и при раздельном сравнении с УН величин СМС у мужчин и женщин. При этом стираются гендерные различия показателей СМС, достоверно выявляющиеся в группе сравнения (табл. 1).

*Таблица 1.*

**Макроскопические параметры сердца при НКМП**

Группа	Пол	Масса [г]	$K_o$ [%]	$K_r$ [%]
Группа сравнения	муж	306±6	31,7±0,9	39,3±0,9
	жен	295±7	32,4±0,6	38,9±0,8
	оба пола	300±3	32,1±0,5	39,1±0,6
НКМП	муж	362±10	41,8±1,1	40,3±0,7
	жен	347±15	42,9±2,6	40,3±1,2
	оба пола	359±10	42,1±1,1	40,3±0,6

Как показало более раннее наше исследование [18], СМС при НКМП статистически значимо превышает УН даже при наличии у больных кахексии, а при обычном питании или повышенной массе тела разница ещё значительнее. Так, в первом случае СМС составляет  $339 \pm 9$  г, а во втором —  $382 \pm 13$  г. Различия между обеими величинами СМС также статистически достоверны.

Таким образом, по нашим данным [15, 18], СМС при НКМП заметно и достоверно возрастает. Однако она, как правило, далеко не достигает значений, характерных для идиопатической ДКМП, развившейся у психически здоровых лиц [2, 29, 36, 49, 58]. В этом

проявляется морфологическое своеобразие НКМП [8], что можно объяснить двумя моментами.

Во-первых, в литературе давно сложилось твёрдое убеждение об имеющихся при шизофрении некоторых особенностях морфофункционального состояния сердечнососудистой системы, в частности, определённом её недоразвитии: узкая аорта, сужение магистральных артерий шеи и сосудов виллизиева круга, малых размеров («капельное») сердце [28, 53, 75].

Во-вторых, миокард больных-психохроников, получающих длительное антипсихотическое лечение, находится под постоянным непрерывным воздействием побочных кардиотоксических эффектов нейролептиков, что не позволяет КМЦ не только полноценно функционировать, но и проявлять в полной мере способность к адаптации в виде компенсаторной гипертрофии. Отчасти в связи с этим, по-видимому, и не развивается выраженная кардиомегалия. Однако, несомненно, этот вопрос всё же требует своего дальнейшего пристального изучения.

В то же время, измерение массы сердца в латентной стадии НКМП в сравнении с НКМП, осложнённой ХСН (манифестная стадия), показало несущественное различие показателей СМС в обеих группах ( $355 \pm 9$  г и  $360 \pm 11$  г соответственно). Нужно полагать, что с развитием качественно нового состояния сердца — НКМП, процесс его ремоделирования на органном уровне, в основном, уже заканчивается к началу манифестной стадии заболевания. Дальнейшая прогрессивность миокардиальной дисфункции, клинически проявляющейся прогрессированием ХСН, скорее всего, в значительной степени обусловлена дальнейшим нарастанием повреждений микроструктуры миокарда, что рассмотрено ниже в специальном разделе.

Это положение подкрепляют результаты исследования размеров сердца и величины клапанных отверстий в обеих упомянутых группах наблюдений. Так, поперечник сердца, как в латентной, так и в манифестной стадиях НКМП, составил  $10,7 \pm 0,2$  см. Совершенно одинаковы в обеих группах оказались и периметры венозных отверстий: трикуспидального клапана —  $12,3 \pm 0,1$  см, митрального —  $10,6 \pm 0,1$  см. Вместе с тем, все три указанных показателя статистически значимо превышают УН.

В соответствии с этим, объём желудочков при НКМП достоверно выше УН, что документируют увеличенные значения  $K_0$  — прирост  $K_0$  в разных сериях наших наблюдений от  $+31,2$  % до  $+34,9$  %. Половых различий в выраженности этого процесса не выявлено.

Показатель  $K_d$  также превышает норму, но в значительно меньшей степени (прирост 3,2 %—4,3 %), что говорит о почти равномерном расширении обоих желудочков с некоторым преобладанием дилатации левого.

Таким образом, при НКМП по сравнению с УН наблюдается отчётливо выраженная дилатация полостей сердца, в первую очередь, желудочков [15, 18]. Расширение довольно равномерное, но несколько преобладает со стороны левого желудочка. Процесс дилатации документируется увеличением линейных размеров сердца, главным образом, поперечного (ширина сердца на уровне венечной борозды), а также расширением атриовентрикулярных отверстий. Увеличение периметра чаще более выражено у отверстия трикуспидального клапана, но для НКМП весьма характерно расширение и левого венозного отверстия, точно так же, как для идиопатической ДКМП [58].

Однако, в целом, морфологический субстрат НКМП существенно отличается от классической макроскопической картины, наблюдаемой при идиопатической ДКМП. Это касается, прежде всего, частого отсутствия выраженной кардиомегалии и увеличения массы сердца, служащих отличительными особенностями ДКМП [2, 58].

### **3. Микроструктура миокарда при НКМП**

Побочное кардиотоксическое действие антипсихотических препаратов проявляется не сразу. Развитию НКМП предшествует достаточно продолжительный период, в течение которого пациенты принимают большие суммарные дозы различных антипсихотических средств по поводу основного психического заболевания. Такое длительное и массивное воздействие на орган-мишень, каким является сердце, естественно, не может не сказаться на его морфологии. Однако для появления определённых структурных изменений сердечной мышцы, вызванных кардиотоксичностью нейролептиков, требуется известное время, своеобразная экспозиция [5].

В серии проведённых нами исследований выявлены серьёзные изменения миокарда, зависящие, во-первых, от сроков нейролептической терапии, и, во-вторых, от клинической стадии заболевания. Работы проведены в различные сроки и на разном количестве материала, поэтому величины отдельных показателей могут не совпадать друг с другом. Однако это не влияет на обнаруженную общую направленность патологических процессов, происходящих в миокарде, и закономерности их развития.



### **3.1. Миокардиальные проявления кардиотоксичности нейролептиков**

Проведено изучение морфометрических показателей миокарда 70 умерших больных шизофренией (мужчин — 41, женщин — 29; возраст от 22 до 77 лет). Материал распределен на 7 групп (группы II—VIII) в зависимости от длительности нейролептической терапии: до 5 лет включительно — 7 случаев; от 5 до 10 лет — 13; от 11 до 15 лет — 13; от 16 до 20 лет — 12; от 21 до 25 лет — 10; от 26 до 30 лет — 9; свыше 30 лет — 6. Препараты миокарда 10 лиц, не получавших антипсихотических препаратов и умерших от некардиальных причин, составили группу сравнения (группа I).

Частично результаты морфометрического исследования нашего материала представлены в табл. 2.

Как следует из анализа приведенных данных, с увеличением срока нейролептической терапии существенно меняется соотношение тканевых компонентов миокарда. При этом уже после 10 лет лечения достоверно снижается УО паренхимы за счет нарастания количества стромы. Процесс изменений во внеклеточном матриксе миокарда (миофиброз) наглядно отражают сдвиги величин СПО, которое в VII-й и VIII-й группах наблюдений на порядок выше, чем в группе сравнения.

Прямым следствием кардиотоксического действия нейролептиков являются нарушения микроциркуляции в миокарде. Так, ЗПД (площадь ткани, которую кровоснабжает один капилляр) значительно и достоверно увеличивается по сравнению с контролем во всех группах наблюдений, начиная с III-й, а неуклонное и достоверное нарастание величин ИК, служащего показателем пропускной способности артериол, статистически значимо выявляется уже после 5-летнего приема антипсихотиков.

Дисциркуляторные нарушения вызывают нарастание межпочечного отека миокарда, развивающегося по ходу реализации кардиотоксического эффекта нейролептиков. Это явление (наряду с миофиброзом) ведет к разобщению

Таблица 2.

## Миокардиальные проявления кардиотоксичности нейролептиков

Группа	Внеклеточный матрикс		Микроциркуляторное русло		Кардиомиоциты		
	СПО [%]	ЧИО [%]	ЗПД [МКМ]	ИК	УОГК [%]	УОАК [%]	УОДК [%]
<b>I</b>	7,3±5,1	0	95,6±17,8	1,13±0,07	2,6±3,2	1,2±2,1	0
<b>II</b>	8,6±6,6	6,3±5,7*	118,0±23,4	1,27±0,16	14,2±8,2*	6,6±5,8	3,5±4,3
<b>III</b>	11,2±5,4	11,7±5,5*	134,2±24,4*	1,35±0,09*	18,4±6,7*	9,4±5,0*	6,9±4,4*
<b>IV</b>	39,0±8,4 * * * * *	27,1±7,6 * * * * *	162,3±36,1 * * *	1,45±0,21 *	38,3±8,4 * * * * *	19,1±6,8 * * * * *	10,7±5,3 * * *
<b>V</b>	44,8±8,9 * * * * *	49,1±8,9 * * * * * #	198,5±58,2 * * * * *	1,57±0,17 * * * * *	35,5±8,6 * * * * *	29,1±8,1 * * * * *	16,7±6,7 * * * * *
<b>VI</b>	52,0±9,8 * * * * * #	66,3±9,3 * * * * * # # #	236,9±61,4 * * * * *	1,60±0,16 * * * * *	20,6±7,9 * # # #	36,9±9,5 * * * * * #	23,4±8,3 * * * * * #
<b>VII</b>	76,1±8,8 * * * * * # # # # # #	78,9±8,4 * * * * * # # # # # #	292,5±86,2 * * * * * #	1,68±0,15 * * * * * #	18,5±8,0 * # # #	42,8±10,2 * * * * * # # #	34,2±9,8 * * * * * # # #
<b>VIII</b>	80,0±10,1 * * * * * # # # # # #	83,4±9,4 * * * * * # # # # # #	316,4±83,7 * * * * * # # #	1,72±0,21 * * * * * #	17,0±9,5 * # # #	45,1±12,6 * * * * * # # #	35,2±12,1 * * * * * # # #

Примечание: \* — статистически значимое различие с гр. I;

\*\* — статистически значимые различия с гр. III;

\*\*\* — статистически значимые различия с гр. IV;

# — статистически значимые различия с гр. V;

# # — статистически значимые различия с гр. VI.

нутритивных кровеносных капилляров и КМЦ [46, 58, 61], отражением чего и служит резкое увеличение ЗПД, особенно в трех последних группах (после 20 лет антипсихотического лечения).

Указанные патологические сдвиги во внеклеточном матриксе и в микроциркуляторном русле миокарда ведут к серьёзным повреждениям функционально активной части сердечной мышцы — КМЦ [38, 48, 58]. Последние отвечают на деструктивные воздействия набором неспецифических структурных изменений [38, 48, 81].

Так, направленным колебаниям подвержено число гипертрофированных КМЦ (уровень УОГК). Уже во II-й группе наблюдений кардиотоксическое действие нейролептиков вызывает заметное и достоверное увеличение УОГК, которое достигает максимума в IV-й группе, что служит отражением компенсаторно-приспособительных процессов, происходящих в миокарде на сравнительно ранних этапах антипсихотического лечения. Затем (после 20 лет терапии) число гипертрофированных КМЦ снижается практически до уровня II—III-й групп, свидетельствуя об истощении адаптационных возможностей миокарда.

Напротив, число атрофированных КМЦ (УОАК) неуклонно нарастает, существенно и статистически значимо отличаясь от контроля уже после 5-летнего приёма нейролептических препаратов. При этом в более поздние сроки (после 20 лет лечения) темпы и этого явления снижаются.

По мере увеличения сроков воздействия нейролептических препаратов нарастают частота и степень выраженности дистрофически-дегенеративных изменений КМЦ (УОДК). К ним относятся сегментарные и субсегментарные контрактуры, внутриклеточный миоцитоллизис, глыбчатый распад миофибрилл, цитолиз, четко выявляющиеся с помощью поляризационной микроскопии [38, 48, 56]. Особо следует отметить распространенность в VII-й и VIII-й группах наблюдений (после 25 лет приёма нейролептиков) дистрофических изменений КМЦ различной степени, что достоверно отличается от значений указанного показателя в других группах. Однако между собой эти группы по данному показателю существенно не различаются. По-видимому, 25-летний срок использования антипсихотических препаратов является, тем временным порогом, за которым следуют тяжелые необратимые дегенеративные изменения паренхимы миокарда.

Для структурных повреждений КМЦ при достаточно длительной (свыше 10 лет) нейролептической терапии характерна тенденция к увеличению размеров ядер, не достигающая, однако, статистически значимого уровня. Однако обращает на себя внимание выраженное увеличение среднего квадратичного отклонения ( $\delta$ -сигмы) показателей диаметра ядер КМЦ (5,6 и 19,0 в I-й и VIII-й группах соответственно), свидетельствующее о резком усилении ядерного полиморфизма [31]. Подобные изменения ядер КМЦ расцениваются как предиктор нарушения биосинтеза белков, ведущего к уменьшению объёмной плотности миофиламентов и другим дистрофическим внутриклеточным процессам [2, 48, 56, 58, 79, 81, 84].

На месте гибнущих КМЦ развивается фиброзная ткань в виде мелкоочагового (заместительного) кардиоклероза. В отличие от миофиброза, обусловленного первичными нарушениями микроциркуляции в миокарде и приводящего к повреждениям КМЦ, это процесс вторичный, вызванный дегенерацией и гибелью КМЦ.

Таким образом, патологические сдвиги микроструктуры миокарда, прослеженные при нейролептической терапии шизофрении, отражают глубокие тканевые изменения компенсаторно-приспособительного, дистрофически-дегенеративного и склеротического характера, развертывающиеся в процессе реализации кардиотоксического эффекта антипсихотических препаратов.

В ходе морфогенеза указанной патологии нарушаются процессы микроциркуляции и коллагеногенеза во внеклеточном матриксе миокарда, что сопровождается развитием интерстициального отёка и миофиброза, приводящих к снижению объёма паренхимы. При этом первоначально нарастают процессы гипертрофии КМЦ, носящие компенсаторный характер. В дальнейшем, наоборот, на первый план выступают их дегенеративные и атрофические изменения, обуславливающие, в конечном итоге, дальнейшее прогрессирование миокардиальной дисфункции.

### 3.2. Морфометрические особенности морфогенеза НКМП

Гистоморфометрически исследован миокард в 80 случаях: группа I (сравнения — УН) — 22, группа II (латентная стадия НКМП) — 24, группа III (манифестная стадия НКМП) — 34 (табл. 3).

Таблица 3.

#### Морфометрические показатели миокарда в процессе морфогенеза НКМП

Группа	Внеклеточный матрикс		Микроциркуляторное русло		Кардиомиоциты		
	СПО [%]	ЧИО [%]	ЗПД [мкм]	ИК	УОГК [%]	УОАК [%]	УОДК [%]
I	8,1±5,0	7,1±4,6	111,3±17,9	1,22±0,10	10,2±5,0	4,8±3,6	2,2±2,6
II	39,2±6,2 *	36,4±6,1 *	189,3±51,8 *	1,54±0,21 *	37,3±6,1 *	23,6±5,4 *	12,8±4,2 *
III	72,7±4,7 ***	77,8±4,4 ***	286,8±84,2 *	1,67±0,16 *	17,7±4,1 ***	43,4±5,3 ***	34,1±5,0 ***

Примечание: \* — статистически значимые различия с гр. I.

\*\* — статистически значимые различия с гр. II.

Анализ приведенных данных позволяет выявить ряд закономерностей в морфогенезе НКМП.

Изучение патоморфологии миокарда в группах II и III по сравнению с УН выявляет определённые закономерности. При этом сократительные резервы сердечной мышцы, точно так же, как и при других кардиомиопатиях, строго связаны со степенью её структурных повреждений [2, 38, 58, 81].

Выраженные и статистически достоверные изменения претерпевают количественные характеристики взаимосвязи паренхимы миокарда и обменного звена микроциркуляторного русла (ЗПД и ИК), свидетельствующие о серьёзных нарушениях тканевой микроциркуляции. Так, нарастающие величины ИК говорят о значительном нарушении пропускной способности микрососудов. При этом ЗПД — показатель, характеризующий площадь ткани, которую кровоснабжает один капилляр, и отражающий степень нагрузки на капиллярную сеть [38], резко увеличивается. Это документирует серьёзные нарушения взаимосвязи нутритивных кровеносных капилляров и КМЦ вследствие их разобщения, что существенно ухудшает трофику паренхимы мышцы сердца [46, 58, 61]. В наибольшей мере данный процесс выражен при развитии ХСН (группа III) в тесной связи с прогрессированием интерстициального отёка и высокой степенью развития фиброза миокарда, обусловленных, в свою очередь, указанными гемодинамическими сдвигами.

Действительно, значения ЧИО и СПО демонстрируют выраженное и достоверное увеличение этих показателей в группе III по сравнению не только с УН, но и с группой II. В целом, описанные патологические процессы служат отражением уменьшения массы функционально активной составляющей миокарда — КМЦ. Следствием этого являются их определённые изменения, носящие сначала компенсаторно-приспособительный характер [2, 58]. Так, при латентно текущем заболевании, клинически полностью компенсированном (группа II), число гипертрофированных КМЦ резко увеличивается и достигает своего максимума ( $37,3\% \pm 6,1\%$ ). Затем, при развитии ХСН (группа III), УОГК вновь сокращается, но остаётся всё же существенно выше уровня УН. Параллельно при ХСН неуклонно и статистически значимо нарастает количество атрофированных КМЦ и достоверно прогрессируют процессы их дистрофии и дегенерации, частота которых в группе III возрастает почти втрое по сравнению с группой II. Отмеченные патологические изменения являются бесспорными морфологическими признаками декомпенсации миокарда [2, 58].

Разнообразному состоянию КМЦ соответствует их выраженный ядерный полиморфизм, что объективно документировано значительным увеличением среднеквадратичного отклонения (сигмы- $\delta$ ) показателя диаметра ядер КМЦ [31]. Как уже отмечалось, аналогичный феномен расценивается как маркёр глубоких нарушений внутриклеточного обмена, ведущих к дегенерации КМЦ [2, 48, 56, 58, 79, 81, 84].

По мере дегенерации и гибели КМЦ нарастает процесс вторичного мелкоочагового (заместительного) кардиосклероза, что ещё более увеличивает величину СПО.

Большинство изученных морфометрических показателей статистически достоверно различаются в группах II и III. Исключение составляют лишь параметры, характеризующие состояние микроциркуляторного русла (ЗПД и ИК). Следует полагать, что в манифестной стадии НКМП процессы нарушения микроциркуляции уже не играют столь существенной роли, а на первый план выходят вызванные ими изменения внеклеточного матрикса и паренхимы миокарда. При этом нарастающий миофиброз препятствует контрактильной функции миокарда и усугубляет нарушения его перфузии, точно так же, как и при идиопатической ДКМП [67]. Таким образом, фиброз миокарда при НКМП может быть одним из существенных факторов патогенеза заболевания [19], как это наблюдается в случаях идиопатической ДКМП [67, 81, 84].

Таким образом, в ходе морфогенеза НКМП глубоко повреждаются все структурные компоненты миокарда (микроциркуляторное русло, внеклеточный матрикс, КМЦ), что резко снижает его сократительные резервы. При этом выявленные патологические сдвиги микроструктуры сердечной мышцы отражают глубокие тканевые изменения дистрофически-дегенеративного, склеротического и, в меньшей степени, компенсаторно-приспособительного характера, развёртывающиеся в миокарде в процессе морфогенеза НКМП. Все отмеченные патологические изменения являются объективными достоверными морфологическими признаками и материальной основой миокардиальной дисфункции, приводящей к прогрессированию фатальной ХСН в манифестной стадии НКМП.

#### **4. Морфологические аспекты нозологической специфичности НКМП**

В данном разделе обсуждаются вопросы, связанные с рассмотрением в сравнительном плане морфологии ещё двух видов вторичных ДКМП — АКМП и ИКМП.

#### 4.1. Сравнительная морфология различных вторичных ДКМП

Под термином «АКМП» понимают весь спектр поражения миокарда, связанный с токсическим действием этанола [66]. По определению ВОЗ/МОФК (1995), АКМП — заболевание миокарда, которое ассоциируется с нарушением функции сердца и обусловлено избыточным приемом алкоголя [37, 54].

АКМП, так же, как и НКМП, относится к вторичным токсическим (метаболическим) ДКМП [37] и, согласно МКБ-10, выделена в отдельную нозологическую форму под шифром I 42.6 [37, 45, 54]. АКМП составляет 21—36 % всех случаев неишемической ДКМП [60], а из числа больных с поражением миокарда на пациентов с АКМП приходится от 23 до 40 % [66].

Макроскопически при АКМП отмечается ожирение сердца и умеренное расширение всех его полостей при минимальной неравномерной гипертрофии миокарда [2, 37, 39, 54, 66]. Коронарные артерии, как правило, остаются интактными или имеют довольно умеренные атеросклеротические поражения [39, 42, 66].

Гистологически АКМП характеризуется вакуолизацией и мелкокапельной жировой дистрофией большинства КМЦ и стромы миокарда, сочетанием гипертрофии и атрофии КМЦ, причудливой формой их ядер, резкой дилатацией сосудов, увеличение пространства между капиллярами и КМЦ, выраженным интерстициальным и периваскулярным фиброзом миокарда [2, 37, 39, 42, 58].

ИКМП — это поражение миокарда, обусловленное значительно выраженным атеросклерозом коронарных артерий, проявляющееся кардиомегалией и симптомами застойной ХСН [30, 51]. В классификации ВОЗ/МОФК (1995) ИКМП отнесена в группу специфических ДКМП [51, 82]. В МКБ-10 она представлена в классе IX «Болезни системы кровообращения» в рубрике I 25.5 как форма хронической ишемической болезни сердца (ИБС) [3, 52].

Характерными морфологическими признаками ИКМП являются увеличение массы сердца до 500—700 г, бивентрикулярная дилатация, диспропорциональное истончение стенок левого желудочка, атеросклероз коронарных артерий, различные формы кардиосклероза, повреждение КМЦ и интерстициальных структур миокарда [38, 51, 73].

Судя по описаниям, имеющимся в литературе, клиническая картина и электрокардиографические признаки АКМП и НКМП чрезвычайно близки друг другу [5, 8, 37]. Почему же одна патология (АКМП) выделена в качестве самостоятельной нозологической единицы, а другая (НКМП) нет? Этот же вопрос возникает и в отно-

шении ИКМП. Может быть, всё дело заключается в их различных морфологических проявлениях?

Однако подобного рода сведений в литературе найти не удалось. Результаты собственных исследований в этом направлении представлены ниже.

Проанализированы данные протоколов вскрытий с верифицированной патологией: 50 умерших (мужчин — 43, женщин — 7; возраст 29—76 лет) с АКМП (группа II), 50 умерших (мужчин — 36, женщин — 14; возраст 58—77 лет) с ИКМП (группа III) и 80 умерших (мужчин — 60, женщин — 20; возраст 16—77 лет) с НКМП (группа IV). Группа I (сравнения) охарактеризована ранее в разделе «Материал и методы исследования».

Данные макроскопического изучения сердца представлены в табл. 4.

Масса сердца при всех изученных видах ДКМП статистически значимо превышает УН (прирост +19,7 %, +20,7 % и +19,7 % в группах II—IV соответственно), однако заметно не различается между собой. То же самое наблюдается и при сравнении по группам массы сердца отдельно у мужчин и женщин. При этом гендерные различия показателей, достоверно выявляющиеся в группе I, стираются при развитии всех видов ДКМП.

Вместе с тем, на нашем материале СМС при изученных ДКМП далеко не достигает значений, характерных для идиопатической ДКМП [2, 58], что находит своё подтверждение в данных литературы [42, 73]. Вероятно, постоянная интоксикация при АКМП и, особенно, при НКМП, а также стойкая ишемия и состояние гибернации миокарда при ИКМП [73], не позволяют КМЦ не только полноценно функционировать, но и проявлять в полной мере способность к адаптации в виде гипертрофии. Об этом же свидетельствуют и результаты цитометрии КМЦ, приведённые ниже.

Как показывает динамика изменений  $K_o$ , в случаях АКМП и ИКМП определяется значительное по сравнению с УН (на 21,8 % и 28,0 % соответственно) и статистически достоверное увеличение объёма желудочков вследствие дилатации сердца. Гендерные различия при этом отсутствуют.



Таблица 4.

**Макроскопические параметры сердца  
при различных вторичных ДКМП**

Группа	Пол	Масса [г]	$K_0$ [%]	$K_d$ [%]
Группа сравнения	муж	306±6	31,7±0,9	39,3±0,9
	жен	295±7	32,4±0,6	38,9±0,8
	оба пола	300±3	32,1±0,5	39,1±0,6
АКМП	муж	360±11	39,3±0,1	40,5±0,6
	жен	356±32	37,8±3,9	40,5±1,7
	оба пола	359±10	39,1±1,0	40,5±0,6
ИКМП	муж	364±11	41,1±0,7	40,9±0,7
	жен	354±22	40,9±3,2	40,9±1,4
	оба пола	362±11	41,1±1,0	40,9±0,6
НКМП	муж	362±10	41,8±1,1	40,3±0,7
	жен	347±15	42,9±2,6	40,3±1,2
	оба пола	359±10	42,1±1,1	40,3±0,6
ИКМП + НКМП	муж	383±12	45,2±1,2	43,5±0,58
	жен	370±16	46,0±2,0	43,5±1,1
	оба пола	379±12	45,5±1,0	43,5±0,6

При НКМП объём желудочков статистически значимо достигает максимальных величин по сравнению как с УН (прирост  $K_0$  равен +31,2 %), так и с АКМП, но не отличается от такового при ИКМП. Половых различий в выраженности этого процесса не выявлено.

Показатель  $K_d$  при всех вида ДКМП также превышает УН, но в значительно меньшей степени (прирост 3,6 %, 4,6 % и +3,1 % соответственно), что говорит о почти равномерном расширении обоих желудочков с некоторым преобладанием дилатации левого. При этом гендерные различия с группой сравнения также статистически значимы за исключением женщин с АКМП и мужчин с НКМП. Различий  $K_d$  среди изученных ДКМП не определяется.

Таким образом, макроскопические параметры сердца (органный уровень исследования) при всех изученных видах ДКМП статисти-

чески значимо превышает УН, но существенно не отличаются друг от друга.

Проведено морфометрического исследования микроструктуры миокарда: группа I—22 случая, группа II—35, группа III—35, группа IV—58.

Анализ полученных данных (табл. 5) выявил, прежде всего, отсутствие статистически значимых различий по всем показателям между тремя ДКМП.

Вместе с тем, подавляющее большинство рассчитанных параметров при всех ДКМП достоверно отличается от таковых в группе I, что свидетельствует о глубоких тканевых изменениях миокарда, развивающихся в процессе формирования рассматриваемой кардиальной патологии. В связи со сказанным, нет необходимости в специальном описании выявленных патоморфологических сдвигов в структуре сердечной мышцы, так как они подробно рассмотрены в разделе 3.2, посвящённом морфометрическим аспектам морфогенеза НКМП.

В целом, повреждения микроструктуры миокарда, выявленные при всех видах ДКМП, отражают глубокие тканевые изменения, происходящие в сердечной мышце по ходу морфогенеза указанной патологии. На ранних этапах они носят компенсаторно-приспособительный характер, проявляясь заметным нарастанием гипертрофии КМЦ. Однако по мере прогрессирования патологического процесса под влиянием продолжающегося воздействия патогенных факторов (этанола, одном случае, коронарогенной ишемии, в другом, нейролептических препаратов, в третьем) наступает срыв адаптации, сопровождающийся усилением дистрофически-дегенеративных, атрофических и склеротических процессов, приводящих, в конечном итоге, к развитию миокардиальной дисфункции и прогрессированию застойной ХСН.

Таблица 5.

**Морфометрические показатели миокарда  
при различных вторичных ДКМП**

Группа	Внеклеточный матрикс		Микроциркуляторное русло		Кардиомиоциты		
	СПО [%]	ЧИО [%]	ЗПД [мкм]	ИК	УОГК [%]	УОАК [%]	УОДК [%]
<b>I</b>	8,1±5,0	7,1±4,6	111,3±17,9	1,22±0,10	10,2±5,0	4,8±3,6	2,2±2,6
<b>II</b>	54,8±4,2 *	56,3±5,4 *	242,6±66,1 *	1,59±0,19 *	21,4±3,8 *	36,3±4,9 *	26,1±4,2 *
<b>III</b>	60,2±4,9 *	62,5±5,1 *	277,2±68,3 *	1,71±0,18 *	23,6±4,2 *	38,9±5,1 *	28,1±4,4 *
<b>IV</b>	58,8±5,3 *	60,7±5,1 *	246,5±70,8 *	1,62±0,18 *	25,8±4,9 *	35,2±5,3 *	25,3±4,7 *
<b>III + IV</b>	70,7±5,1 * * * * *	70,2±4,9 * * * * *	388,4±82,2 * * * * *	1,97±0,16 * * * * *	16,2±4,1 * * * * *	46,7±5,3 * * * * *	34,9±5,0 * * * * *

Примечание: \* — статистически значимое различие с гр. I;  
\*\* — статистически значимые различия с гр. III;  
\*\*\* — статистически значимые различия с гр. IV.

Таким образом, результаты сравнительного морфологического исследования сердца при трёх видах ДКМП (АКМП, ИКМП и НКМП), проведённого на органном, тканевом и клеточном уровнях, не выявили существенных различий.

Поэтому структурные изменения не дают основания для приоритетного выделения АКМП и ИКМП в качестве самостоятельных нозологических единиц, оставляя при этом без должного внимания НКМП.

Следовательно, морфологический анализ позволяет считать, что НКМП, наряду с АКМП и ИКМП, вполне логично и обоснованно заслуживает выделения в качестве отдельной нозологической единицы. По МКБ-10 она может быть отнесена к рубрике I 42.7 «Кардиомиопатия, обусловленная воздействием лекарственных средств и других внешних факторов» с дополнительным шифром, отражающим внешнюю причину заболевания (класс антипсихотических препаратов) — Y49.3-Y49.5.

## 4.2. Коморбидная патология — НКМП и ИКМП

В связи с широким применением современных методов активной терапии как психической, так и соматической патологии в последние десятилетия наблюдается значительное увеличение продолжительности жизни психически больных, в частности, страдающих шизофренией [7, 27].

Так, по данным наших исследований [27], в 2008—2012 гг. число больных шизофренией, умерших в возрасте старше 50 лет, составило 67,9 %. При этом 60,5 % пациентов умерли в возрастном интервале 41—60 лет, а 25,9 % были старше 60 лет.

Увеличение продолжительности жизни больных, несомненно, играет весомую роль в изменении структуры смертности при шизофрении, отмеченной в последнее время, а именно, в выраженном и статистически значимом росте доли сердечнососудистой патологии среди причин смерти (по нашим данным [27], на 13,8 %).

Влияние возрастных факторов на развитие у пациентов заболеваний сердца может реализовываться двумя основными путями. Во-первых, в связи с развитием атеросклеротических изменений коронарных артерий, прогрессирующих с возрастом, возможно появление клиники ИБС.

Во-вторых, увеличение продолжительности жизни пациентов приводит к существенному удлинению периода повреждающего воздействия на миокард антипсихотических препаратов, обусловленного их кардиотоксичностью.

Таким образом, всё более широкое применение психофармакологических средств и увеличение продолжительности жизни больных шизофренией делают проблему коморбидности НКМП и ИКМП весьма актуальной.

В дополнение к исследованным ранее группам: сравнения (I), ИКМП (II) и НКМП (III) — проанализированы данные протоколов вскрытий 27 умерших больных шизофренией в возрасте от 58 до 79 лет (мужчин 11, женщин 16), длительно получавших нейролептическое лечение, при наличии у них клинических и морфологических признаков НКМП [22, 26], а также выявленного на аутопсии выраженного коронарного атеросклероза (коморбидная патология — НКМП плюс ИКМП) — группа IV.

Оказалось, что СМС при указанной коморбидной патологии статистически значимо превышает УН (прирост +26,3 % — максимальный по сравнению с отдельно взятыми ДКМП). Причём исчезают достоверные гендерные различия указанного показателя, выявляющиеся при УН (табл. 4).

Статистически значимо увеличен также  $K_0$  (прирост максимален и составляет +41,7 %), что документирует факт выраженной дилатации сердца при данной патологии. Существенных гендерных различий в выраженности этого процесса также не выявлено.

Достоверно превышает норму, но в значительно меньшей степени, и показатель  $K_d$ . Его прирост максимален сравнительно с отдельно рассмотренными ДКМП и равен +11,3 %. Это говорит о почти равномерном расширении обоих желудочков с некоторым преобладанием дилатации левого, особенно заметным при коморбидной патологии.

Интересно, что объём желудочков при НКМП нарастает существенно значительнее, чем при ИКМП, но заметно не отличается от аналогичного показателя при коморбидной патологии. Это свидетельствует о том, что кардиотоксичность антипсихотических препаратов является более тяжёлым, чем ишемия миокарда, повреждающим фактором, вызывающим ремоделирование сердца, развивающееся в процессе формирования морфологической картины как отдельно взятой НКМП, так и в сочетании её с ИКМП.

При анализе данных морфометрического исследования микроструктуры миокарда при коморбидной патологии (23 случая) выявлены существенные отличия изученных параметров от УН (табл. 5), что отражает выраженные тканевые изменения, развивающиеся в сердечной мышце по ходу морфогенеза указанной патологии. Их суть носит стандартный характер, о котором говорилось ранее при рассмотрении морфологии отдельно взятых ДКМП: на ранних этапах — гипертрофия КМЦ компенсаторно-приспособительного характера, затем срыв адаптации с нарастанием дистрофически-дегенеративных, атрофических и склеротических процессов и развитием миокардиальной дисфункции. В наибольшей степени перечисленные процессы выражены именно при коморбидной патологии — формировании ИКМП, во многом определяемой возрастным фактором, на фоне имеющейся НКМП, обусловленной длительным побочным кардиотоксическим действием антипсихотических препаратов.

## 5. НКМП и ЗНС

Как уже отмечалось, клиническое течение НКМП относительно благоприятное [27]. Однако в чрезвычайных условиях, в частности, при развитии у больных-психохроников острой интеркуррентной соматической патологии, может наступить быстрая декомпенсация сердца, ремоделированного в ходе морфогенеза НКМП [21].

Одним из таких стрессовых состояний служит ЗНС — ещё одно ятрогенное осложнение лечения антипсихотиками, нередко имеющее весьма серьёзный прогноз для жизни [4, 34, 57, 62, 65, 72]. Гипертермия, вегетативные сдвиги, нарушения гомеостаза, характерные для ЗНС [9, 57, 62, 71, 85], предъявляют повышенные требования к сердечнососудистой системе. Поэтому неслучайно одной из ведущих причин смерти при ЗНС является сердечная декомпенсация [9, 63, 69, 72, 85]. В связи с этим особенно опасно развитие ЗНС у больных с НКМП, когда уже имеется значительное снижение сократительных резервов миокарда [44, 58].

Клиническая картина кардиальных осложнений, развивающихся в рамках ЗНС (нестабильность артериального давления, тахикардия, пульс-температурная диссоциация, острый инфаркт миокарда и т. д.), хорошо известна [9, 62, 63, 65, 68, 69, 71, 72]. В то же время, морфологических исследований, раскрывающих материальный субстрат указанных клинико-физиологических нарушений, в том числе, при развитии ЗНС у больных с НКМП, практически нет.

Гистоморфометрически изучен миокард 45 умерших больных в возрасте от 16 до 70 лет (мужчин — 17, женщин — 28). Материал разделён на 3 группы: I — группа сравнения (УН) — 12 случаев; II — больные ЗНС, у которых ни клинически, ни на секции не обнаружено признаков поражения сердца — 17; III — умершие от ЗНС при наличии у них НКМП — 16.

Анализ полученных данных показал, что имеет существенное значение, развивается ли ЗНС у пациентов, не имеющих кардиальной патологии, или у больных, страдающих НКМП. В последнем случае патогенное влияние ЗНС на уже изначально значительно повреждённый миокард проявляется заметно сильнее (табл. 6).

При ЗНС в сердечной мышце существенно нарушаются процессы микроциркуляции. Изменения претерпевают показатели взаимосвязи паренхимы миокарда (КМЦ) и обменного звена микроциркуляторного русла — ЗПД и ИК. Их величины значительно и статистически значимо нарастают по сравнению с УН. Кроме того, эти параметры достоверно различаются в группах II и III, что говорит достаточно глубоких нарушениях микроциркуляции в миокарде, нарастающих при ЗНС, особенно у больных с НКМП.

Можно полагать, что ведущую роль здесь играют изменения пропускной способности артериол, связанные, по-видимому, с патологическими сдвигами центральной регуляции кровообращения и констрикторными реакциями сосудов сердца, появляющимися вследствие нарушения процессов терморегуляции [35] во время

фебрильного приступа ЗНС. Нельзя исключить также влияния на сосудистую сеть сердца гуморальных факторов, прежде всего, эндокринных, в частности, выброса катехоламинов, наблюдающегося при ЗНС как проявление стрессорной реакции [70]. Кроме того, большое значение имеет, несомненно, стойкая тахикардия, наблюдающаяся практически у всех больных, принимающих антипсихотические препараты [10], а также характерная для ЗНС, даже независимо от высоты лихорадки (пульс-температурная диссоциация) [10, 68].

**Таблица 6.**

**Морфометрические показатели миокарда при ЗНС**

Группа	Микроциркуляторное русло		Внеклеточный матрикс		Кардиомиоциты	
	ЗПД [мкм]	ИК	ЧИО [%]	СПО [%]	УОДК [%]	УОАК [%]
<b>I</b>	124,3±23,2	1,29±0,12	7,1±4,6	8,7±5,0	2,2±2,6	8,0±4,9
<b>II</b>	177,5±43,4 *	1,48±0,06 *	33,4±7,1 *	7,8±4,0	17,8±5,8 *	7,6±4,0
<b>III</b>	293,6±60,4 */**	1,61±0,07 */**	69,2±7,2 */**	41,6±7,6 */**	47,6±7,7 */**	24,4±6,7 */**

*Примечание:* \* — достоверное различие ( $p < 0,05$ ) с группой I;

\*\* — достоверное различие ( $p < 0,05$ ) с группой II.

Тесно связано с нарушениями микроциркуляции в сердечной мышце прогрессирование её интерстициального отёка, что серьёзно расстраивает трофику КМЦ вследствие разобщения последних и кровеносных капилляров [46, 58, 61]. Подтверждением этого служит резкое увеличение ЗПД, наблюдающееся при ЗНС в сочетании с НКМП. По нашим данным, ЧИО миокарда в группе III значительно (почти на порядок) и статистически достоверно выше, чем в группе сравнения.

Изменения внеклеточного матрикса миокарда при ЗНС, кроме остро развивающегося интерстициального отёка, не имеют специфических черт. Они определяются, главным образом, общим для всех групп больных кардиотоксическим эффектом нейролептиков, реализующимся в процессе морфогенеза НКМП.

Патологические сдвиги в микроциркуляторном русле миокарда и в его внеклеточном матриксе приводят к серьёзным изменениям КМЦ. На этом фоне присоединение патогенных факторов, связанных

с развитием ЗНС (гипертермия, вегетативные дисфункции, нарушения электролитного и гормонального балансов, гипоксия вследствие тахикардии и т. д.), ещё более усугубляют повреждения КМЦ, значительно уменьшая сократительные резервы миокарда. На нашем материале даже в группе II (при отсутствии НКМП) распространённость и степень выраженности дистрофически-дегенеративных изменений КМЦ существенно (в 8 раз) и достоверно выше, чем в группе сравнения. У пациентов с НКМП при развитии ЗНС (группа III) эти повреждения миокарда выявлены более чем в 20 (!) раз чаще, чем при УН.

Напротив, количество атрофированных КМЦ определяется не проявлениями ЗНС, а наличием НКМП. Их содержание в миокарде при ЗНС у больных без патологии сердца не отличалось от группы I, в то время, как у больных с НКМП, умерших от ЗНС, данный показатель был значительно и статистически значимо выше, чем в двух предыдущих группах наблюдений. Это не вызывает удивления, так как для развития атрофического процесса в миокарде требуется достаточно длительное время, и ЗНС здесь не играет никакой роли.

Таким образом, подводя итоги проведенного изучения изменений миокарда больных шизофренией, умерших от ЗНС, можно выделить следующие узловыe моменты.

Во-первых, повреждение миокарда в ходе течения ЗНС является относительно острым процессом и характеризуется существенными нарушениями микроциркуляции, интерстициальным отёком и выраженными дистрофически-дегенеративными изменениями КМЦ.

Во-вторых, указанные патологические процессы накладываются на предсуществующее аномальное состояние сердечной мышцы, обусловленное побочным кардиотоксическим эффектом нейролептиков.

В-третьих, тяжесть суммарного повреждения миокарда при ЗНС напрямую зависит от отсутствия или наличия у пациентов НКМП.

Изложенные закономерности патоморфологических миокардиальных изменений свидетельствуют об определённой направленности патологических процессов, развивающихся в сердечной мышце как в ходе морфогенеза НКМП и манифестации ЗНС в отдельности, так и в сочетании их друг с другом. При этом для НКМП достаточно характерно присутствие не только остро возникающих повреждений миокарда, но и хронических, достаточно растянутых во времени изменений, требующих для своего становления определённой экспозиции.

Напротив, ЗНС вызывает, главным образом, острые миокардиальные нарушения. Накладываясь же на ранее имевшиеся сдвиги,



обусловленные наличием НКМП, вызванные ЗНС повреждения миокарда приводят к значительному усилению опять-таки острых нарушений, что является причиной частой миокардиальной недостаточности у больных ЗНС и нередко заканчивается летальным исходом.

## 6. ВСС при НКМП

Внезапная смерть — это быстро наступившая, неожиданная для окружающих ненасильственная смерть на фоне кажущегося здоровья от фатального медицинского фактора [59]. Чаще всего встречаются случаи ВСС, то есть смерти от остановки сердца [59, 77, 83].

Больных НКМП, так же, как и идиопатической ДКМП, относят к группе высокого риска ВСС [10, 44, 58, 83]. Основным, наиболее частым механизмом ВСС, в том числе связанной с приемом антипсихотиков, является развитие тяжелых фатальных желудочковых нарушений ритма [59, 78, 80, 86], обусловленных электрической нестабильностью миокарда [74, 80].

Описательная морфология миокарда при ВСС представлена довольно подробно [39—41, 52]. Однако сведений относительно морфометрических исследований, позволяющих дать объективную картину состояния миокарда [1, 31, 38] и количественно описывающих материальный субстрат отмеченных выше клинико-физиологических нарушений, в том числе, при НКМП, в достаточно обширной литературе найти не удалось.

Проведено гистоморфометрическое изучение миокарда 46 умерших (мужчин — 35, женщин — 11; возраст от 38 до 63 лет): I — группа сравнения (УН) — 12 случаев; II — ВСС — 13 умерших; III — случаи ВСС при наличии НКМП — 21.

У больных, получавших нейролептическую терапию и умерших внезапно, у которых после вскрытия констатирована ВСС (группа II), патологические сдвиги в микроструктуре миокарда достаточно отчетливы и имеют острый характер (табл. 7).

Это, прежде всего, выраженные нарушения микроциркуляции, проявляющиеся нарастанием интерстициального отёка миокарда, что отражает усиление проницаемости стенок капилляров. Так, ЧИО существенно и статистически значимо отличается от соответствующего показателя в группе сравнения. Развитие отёка ведёт к разобщению кровеносных капилляров и КМЦ [46, 58, 61], отражением чего служит значительное и достоверно увеличение ЗПД.

Таблица 7.

## Морфометрические показатели миокарда при ВСС

Группа	Микроциркуляторное русло		Внеклеточный матрикс		Кардиомиоциты	
	ЗПД [мкм]	ИК	ЧИО [%]	СПО [%]	УОДК [%]	УОАК [%]
I	124,3±23,2	1,29±0,12	7,1±4,6	8,7±5,0	2,2±2,6	8,0±4,9
II	176,1±21,4 *	1,27±0,09	34,8±5,2 *	9,1±4,7	28,1±5,1 *	8,6±5,0
III	254,3±52,3 * **	1,54±0,19 * **	35,9±6,2 *	38,7±5,9 * **	63,7±4,9 * **	19,5±5,4 * **

Примечание: \* — достоверное различие ( $p < 0,05$ ) с группой I;

\*\* — достоверное различие ( $p < 0,05$ ) с группой II.

Подобные острые изменения микроциркуляции и внеклеточного матрикса миокарда ведут к глубоким нарушениям трофики КМЦ, что выражается так же остро развивающимися внутриклеточными дистрофическими процессами. В описательной морфологии миокарда при ВСС они определяются как фуксинофильная дегенерация КМЦ, феномен гиперрелаксации, диссоциация КМЦ (фрагментация мышечных волокон, по старой терминологии [40]), контрактурные повреждения [39—41, 48, 56]. Указанные изменения КМЦ, внеклеточного матрикса и микроциркуляторного русла миокарда являются материальной основой его электрической нестабильности, обуславливающей при определённых условиях развитие тяжелых желудочковых нарушений ритма и ВСС [52].

Как отмечалось ранее, при НКМП, даже протекающей латентно и полностью функционально компенсированной, структурные нарушения миокарда достаточно глубоки [19]. Выявленные изменения всех тканевых составляющих миокарда (паренхимы, стромы и микрососудистого русла) являются морфологической предпосылкой появления его электрической нестабильности с потенциальной угрозой аритмогенной ВСС.

При ВСС больных, страдающих латентной формой НКМП (группа III), по сравнению с группой II, где патология сердца отсутствует, статистически значимо нарастает частота, в первую очередь, тех патоморфологических изменений сердечной мышцы, которые требуют для своего развития определённого времени.

К ним относится СПО, характеризующее степень выраженности кардиосклероза, а также УОАК, отражающий количество атрофичных КМЦ.

Значительно и статистически значимо увеличиваются также и показатели, характеризующие патологические сдвиги в микроциркуляторном русле (ЗПД и ИК), что объективно свидетельствует о хроническом нарушении процессов микроциркуляции в миокарде, развивающемся в ходе морфогенеза НКМП.

Параллельно наблюдается резко выраженное и статистически подтверждённое увеличение (более чем вдвое) числа КМЦ с дистрофически-дегенеративными изменениями, что отражает динамика такого показателя, как УОДК. Это связано с тем, что процесс дистрофии и дегенерации КМЦ, характерный, как видно из наблюдений группы II, для ВСС, накладывается на проявления аналогичного процесса, уже протекавшего ранее в ходе морфогенеза НКМП [19]. Однако при НКМП подобные предсуществовавшие повреждения КМЦ носят хронический характер и обусловлены тоже хроническими нарушениями микроциркуляции и изменениями внеклеточного матрикса миокарда (межуточным отёком и миофиброзом) [46, 58].

Таким образом, ВСС, наблюдающаяся у психически больных при нейролептической терапии, вне зависимости от того, развивается у них до этого НКМП или нет, характеризуется существенными и однонаправленными изменениями миокарда, отражающими состояние его электрической нестабильности. К ним относятся выраженные дисциркуляторные нарушения, интерстициальный отёк и дистрофически-дегенеративные повреждения КМЦ [16, 23]. Наличие отмеченных патологических сдвигов в сердечной мышце объективно документирует динамика соответствующих морфометрических показателей.

Следует заметить, что описанные миокардиальные изменения не являются строго специфичными только для ВСС. Похожие нарушения выявлены нами, в частности, при развитии ЗНС [14, 21], что рассмотрено ранее. По-видимому, имеется определённый, довольно ограниченный набор стандартных патоморфологических реакций миокарда в ответ на различного рода патогенные воздействия.

Вместе с тем, в случаях ВСС при наличии НКМП, описанные острые патоморфологические сдвиги накладываются на уже имевшиеся ранее хронические изменения миокарда, развившиеся в процессе морфогенеза указанной ятрогенной патологии [19], когда резервные возможности сердечной мышцы значительно снижены [2, 58]. Этот момент и определяет высокий риск ВСС у больных с НКМП.

## 7. Морфологические критерии диагноза НКМП

Как уже отмечалось, посмертная диагностика НКМП вызывает определённые трудности. Они связаны, главным образом, с недостаточной разработкой морфологических критериев, позволяющих патологоанатому диагностировать НКМП [22].

Нами проведено выделение и детальное обоснование указанных критериев [22], основанные на анализе собственных данных и некоторых, весьма скудных, сведений из литературы. При этом учитывались реальные практические возможности патологоанатомов и существующие условия труда в подавляющем большинстве прозектур. Речь идёт о рутинной секционной работе и последующей обычной световой микроскопии органов и тканей, изъятых на аутопсии.

Как показали наши исследования [15, 18], при НКМП заметно нарастает масса сердца, округлённо составляя, в среднем, 360 г. Также наблюдается отчётливо выраженное довольно равномерное расширение желудочков сердца с весьма небольшим преобладанием со стороны левого. Процесс дилатации документируется увеличением линейных размеров сердца, главным образом, поперечного, а также расширением атриовентрикулярных отверстий. При этом особенно характерно расширение левого венозного отверстия [58].

В типичных случаях при НКМП отсутствует атеросклеротическое поражение коронарных артерий, что имеет дифференциально-диагностическое значение при отграничении этой патологии от ИКМП.

Микроскопическое исследование миокарда может принести много полезных сведений для подтверждения диагноза, установленного у секционного стола. Это касается, прежде всего, значительной степени выраженности миофиброза и мелкоочагового (заместительного) кардиосклероза. Обычно количество фиброзной ткани достигает, в зависимости от стадии заболевания, 40—70 % [15, 18, 19], что соответствует примерно  $\frac{1}{3}$  —  $\frac{2}{3}$  площади поля зрения микроскопа при малом увеличении.

Часто наблюдается хронический интерстициальный отёк миокарда, свидетельствующий о длительном расстройстве микроциркуляции [15, 18, 19].

Следствием указанных нарушений являются глубокие и нарастающие дистрофически-дегенеративные и атрофические паренхиматозные изменения. Наглядным маркёром процесса повреждения КМЦ служит выраженный полиморфизм их ядер, хорошо заметный при обычной световой микроскопии.

В случаях смерти больных НКМП в различных стадиях её течения имеются свои определённые нюансы морфологической диагностики заболевания.

Напомним, в латентную стадию смерть либо наступает от интеркуррентной патологии, либо имеет характер аритмогенной ВСС. В первом случае наблюдается морфологическая картина основного заболевания и его смертельного осложнения, а также описанные изменения сердца, характерные для НКМП на макро- и микроскопическом уровнях исследования.

При ВСС, обусловленной текущей латентно НКМП, выявляются морфологические черты НКМП, а также признаки быстро наступившей смерти (острое венозное полнокровие внутренних органов, жидкое состояние крови, отёк головного мозга и т. д.). Микроскопически выявляются изменения миокарда, свойственные ВСС в сочетании с НКМП, подробно рассмотренные в соответствующем разделе.

Особенно характерно отсутствие какой-либо патологии, кроме НКМП, которая могла бы быть причиной скоропостижной смерти, в первую очередь, коронарного атеросклероза, указывающего на наличие ИБС (ИКМП).

В этом случае, особенно у умерших старше 45 лет, вопрос диагностики НКМП значительно осложняется. Следует, по-видимому, отдать предпочтение ИБС как более распространённому и традиционно диагностируемому заболеванию. Кроме того, НКМП является ятрогенной патологией, выносить которую в диагноз можно лишь имея стопроцентную уверенность в истинности этого факта. Однако нельзя полностью исключить и возможность наличия коморбидной патологии, морфологические особенности которой обсуждены ранее.

Микроскопические изменения миокарда при смерти в латентной стадии НКМП сводятся к описанным выше. Нередко можно увидеть заметное усиление явлений гипертрофии КМЦ, отражением чего служат их крупные прямоугольные гиперхромные ядра.

В манифестную стадию НКМП при развитии фатальной ХСН миокардиального генеза на секционном столе выявляются описанные ранее макроскопические признаки поражения сердца, свойственные НКМП. Причём заметной разницы между изменениями сердца в латентной и манифестной стадиях течения заболевания невооружённым глазом чаще всего почти не определяется [18]. Нарастание миокардиальной дисфункции, результатом чего является прогрессирующая ХСН, связано, по нашим данным [18], с более глубокими в количественном смысле нарушениями микроструктуры миокарда, качественный характер которых остаётся стандартным (диффузный

склероз и отёк интерстиция, дистрофически-дегенеративные и атрофические изменения паренхимы).

Таким образом, общими критериями морфологической диагностики НКМП являются следующие [22].

1. Макроскопический уровень:

а. умеренная кардиомегалия (СМС 360 г);

б. заметное расширение желудочков сердца, причём наибольшее диагностическое значение имеет дилатация левых его отделов;

в. как правило, отсутствие выраженного коронарного атеросклероза, особенно у лиц старше 45 лет.

2. Микроскопический уровень:

а. выраженный миофиброз, а также мелкоочаговый (заместительный) кардиосклероз;

б. хронический интерстициальный отёк миокарда;

в. дистрофически-дегенеративные и атрофические изменения КМЦ.

Дополнительные нюансы морфологической картины, свойственные каждой клинической стадии течения НКМП, следующие.

1. Латентная стадия:

а. наличие смертельного интеркуррентного заболевания;

б. признаки ВСС (если таковая наблюдалась в клинике).

2. Манифестная стадия:

а. морфологическая картина ХСН;

б. отсутствие других причин её развития, кроме НКМП.

И, конечно же, главным облигатным условием диагностики НКМП является сам факт проведения длительной нейролептической терапии психически больным по поводу основной психиатрической патологии.

Необходимо подчеркнуть, что каждый из перечисленных критериев сам по себе, взятый отдельно от других, не является специфическим признаком НКМП. Однако в своей совокупности эти критерии могут стать надёжной основой для патологоанатомической верификации заболевания [22].

### **Заключение**

Результаты изучения морфологии НКМП, выполненного нами на разных уровнях исследования, достаточно полно освещают патологоанатомическую картину данной патологии.

На макроскопическом (органном) уровне НКМП характеризуется умеренной кардиомегалией, заметным почти равномерным расширением желудочков сердца с некоторым преобладанием дилатации

левого, отсутствием выраженного коронарного атеросклероза, особенно у лиц старше 45 лет.

При микроскопическом исследовании миокарда (тканевой и клеточный уровни) выявляется выраженный миофиброз и мелкоочаговый (заместительный) кардиосклероз, хронический межучасточный отёк, вначале гипертрофические, а затем дистрофически-дегенеративные и атрофические изменения КМЦ.

Каждый из этих признаков сам по себе, взятый изолированно, не является специфическим для НКМП. Однако в своей совокупности указанные морфологические изменения создают достаточно надёжную основу для патологоанатомической диагностики данного заболевания.

Коморбидная патология (ЗНС), а также ВСС, при наличии уже имевшейся НКМП накладывают определённый негативный отпечаток на морфологию миокарда за счёт повреждений острого характера. При сочетании НКМП и ИКМП суть изменений качественно носит общий стандартный характер, свойственный отдельно взятым ДКМП. Однако количественно в наибольшей степени перечисленные процессы выражены именно при коморбидной патологии — ИКМП на фоне НКМП.

Изучение сравнительной морфологии различных вторичных ДКМП (АКМП, ИКМП и НКМП) не выявляет существенных различий на всех уровнях исследования. Поэтому структурные изменения не дают основания для приоритетного выделения АКМП и ИКМП в качестве нозологических единиц, оставляя при этом без должного внимания НКМП, которая вполне логично и обоснованно также должна считаться отдельным самостоятельным заболеванием.

По МКБ-10 НКМП может быть отнесена к рубрике I 42.7 «Кардиомиопатия, обусловленная воздействием лекарственных средств и других внешних факторов» с дополнительным шифром, отражающим внешнюю причину заболевания (класс антипсихотических препаратов) — Y49.3-Y49.5.

#### *Список литературы:*

1. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия. — М.: Медицина, 1990. — 384 с.
2. Амосова Е.Н. Кардиомиопатии. — Киев: Книга плюс, 1999. — 424 с.
3. Бойцов С.А., Глухов А.А., Ильинский И.М. Ишемическая кардиомиопатия (обзор литературы) // Вест. транспл. и искусств. органов. — 1999. — Т. 2, № 99. — С. 39—44.
4. Виленский Б.С. Злокачественный нейролептический синдром // Неврол. журн. — 2003. — Т. 8, № 4. — С. 4—6.

5. Волков В.П. К вопросу о роли фенотиазиновых нейролептиков в развитии синдрома дилатационной кардиомиопатии // Верхневолжский мед. журн. — 2008. — № 4. — С. 13—17.
6. Волков В.П. Особенности ЭКГ при фенотиазиновой кардиомиопатии // Верхневолжский мед. журн. — 2009. — Т. 7, № 4. — С. 3—7.
7. Волков В.П. Соматическая патология и причины смерти при шизофрении // Журн. неврол. психиат. — 2009. — Т. 109, № 5. — С. 14—19.
8. Волков В.П. Фенотиазиновая дилатационная кардиомиопатия: некоторые аспекты клиники и морфологии // Клин. мед. — 2009. — № 8. — С. 13—16.
9. Волков В.П. Злокачественный нейролептический синдром (обзор современной иностранной литературы) // Психиат. психофармакотер. — 2010. — Т. 12, № 6. — С. 28—35.
10. Волков В.П. Кардиотоксичность фенотиазиновых нейролептиков (обзор литературы) // Психиат. психофармакотер. — 2010. — Т. 12, № 2. — С. 41—45.
11. Волков В.П. К вопросу о вторичной фенотиазиновой кардиомиопатии // Клин. мед. — 2011, № 5. — С. 30—33.
12. Волков В.П. Морфо-электрофизиологические аспекты морфогенеза нейролептической кардиомиопатии // Шестой Национальный конгресс терапевтов (23—25 ноября 2011 года): сборник материалов. — М., 2011. — С. 41.
13. Волков В.П. Особенности электрокардиограммы при фенотиазиновой кардиомиопатии // Клин. мед. — 2011. — № 4. — С. 27—30.
14. Волков В.П. Патоморфологические изменения миокарда при злокачественном нейролептическом синдроме // МКС. — 2011. — № 5—6. — С. 63—67.
15. Волков В.П. Алкогольная и нейролептическая кардиомиопатии: сравнительная морфологическая характеристика // Современные проблемы медицины: теория и практика: материалы международной заочной научно-практической конференции. — Новосибирск, 2012. — С. 17—23.
16. Волков В.П. Внезапная сердечная смерть при нейролептической терапии: морфометрия миокарда // МКС. — 2012. — № 3. — С. 33—37.
17. Волков В.П. К вопросу об органометрии сердца // Актуальные вопросы и тенденции развития современной медицины: материалы международной заочной научно-практической конференции (04 июня 2012 г.) — Новосибирск, 2012. — С. 105—109.
18. Волков В.П. Морфологические особенности нейролептической кардиомиопатии // Медицина: вызовы сегодняшнего дня: международная заочная научная конференция (г. Челябинск, июнь 2012 г.). — С. 33—36.
19. Волков В.П. Морфометрические аспекты морфогенеза нейролептической кардиомиопатии // Рос. кард. журн. — 2012. — № 3 (95). — С. 68—73.



20. Волков В.П. Морфо-физиологические корреляции на этапах развития нейролептической кардиомиопатии // Московский Международный форум кардиологов (14—15 июня 2012 г.): материалы форума. — М., 2012. — С. 28.
21. Волков В.П. Нейролептическая кардиомиопатия и злокачественный нейролептический синдром: две стороны одной медали // Актуальные вопросы медицинской науки: материалы международной заочной научно-практической конференции (05 сентября 2012 г.). — Новосибирск: Сибирская ассоциация консультантов, 2012. — С. 14—23.
22. Волков В.П. Нейролептическая кардиомиопатия: патологоанатомические критерии диагноза // Вопросы медицины: теория и практика: материалы международной заочной научно-практической конференции (03 декабря 2012 г.). — Новосибирск: СибАК, 2012. — С. 51—56.
23. Волков В.П. Структурные изменения миокарда при внезапной сердечной смерти на фоне нейролептической терапии шизофрении // Современная медицина и фармацевтика: анализ и перспективы развития: материалы IV Международной научно-практической конференции (25.06.2012). — М.: Спутник, 2012. — С. 8—14.
24. Волков В.П. Электрокардиографические проявления нейролептической кардиомиопатии у больных шизофренией на этапах её морфогенеза // Верхневолжский мед. журн. — 2012. — Т. 10, № 1. — С. 13—16.
25. Волков В.П. Внезапная сердечная смерть при шизофрении // Псих. здоровье. — 2013. — № 1. — С. 50—54.
26. Волков В.П. Диагностические критерии нейролептической кардиомиопатии // Актуальные вопросы современной медицины: материалы международной заочной научно-практической конференции (14 января 2013 г.) — Новосибирск: СибАК, 2013. — С. 39—43.
27. Волков В.П. Естественные причины смерти при шизофрении. Community Ruspsy 20 февраля 2013 г. [Электронный ресурс]. — Режим доступа. — URL: <http://ruspsy.net/phpBB3/viewtopic.php?t=433&t=1059>.
28. Гиляровский В.А. Спорные вопросы в современном учении о шизофрении // Неврология, психиатрия и психогигиена. — 1936. — Т. 5, № 10 — С. 1595—1623.
29. Глухов А.А. Клинико-морфологические сопоставления дилатационной и ишемической кардиомиопатий: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — СПб., 1999. — 24 с.
30. Гуревич М.А., Гордиенко Б.В. Дилатационная и ишемическая кардиомиопатия: вопросы дифференциальной диагностики // Клин. мед. — 2003. — № 9. — С. 48—53.
31. Гуцол А.А., Кондратьев Б.Ю. Практическая морфометрия органов и тканей. — Томск: Изд-во Томского ун-та, 1988. — 136 с.
32. Де Луна А.Б. Руководство по клинической ЭКГ / пер. с англ. — М.: Медицина, 1993. — 704 с.

33. Дробижев М.Ю. Кардиологические проблемы переносимости и безопасности нейролептика // Психиат. психофармакотер. — 2004. — Т. 6, № 2. — С. 13—17.
34. Злокачественный нейролептический синдром: критерии диагностики и принципы терапии / Малин Д.И., Козырев В.Н., Недува А.А. [и др.]. // Соц. клин. психиатрия. — 1997. — Т. 7, № 1. — С. 76—80.
35. Зуев С.А. Патологические изменения миокарда при фебрильной шизофрении // Журн. невропатол. психиатр. — 1988. — Т. 88, № 7. — С. 58—59.
36. Ибрагимов А.Ю. Клинико-морфологические сопоставления при дилатационной кардиомиопатии: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — М., 1989. — 25 с.
37. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Ашихмин Я.И. Алкогольная кардиомиопатия. [Электронный ресурс]. — Режим доступа. — URL: <http://corp.yandex.net/?text> (дата обращения: 05.03.2012).
38. Казаков В.А. Тканевые, клеточные и молекулярные аспекты послеоперационного ремоделирования левого желудочка у больных ишемической кардиомиопатией: автореф. ... дис. докт. мед. наук. — Томск, 2011. — 27 с.
39. Кактурский Л.В. Внезапная сердечная смерть (клиническая морфология). — М.: Медицина для всех, 2000. — 127 с.
40. Кактурский Л.В. Внезапная сердечная смерть: современное состояние проблемы // Арх. пат. — 2005. — Т. 67, вып. 3. — С. 8—11.
41. Кактурский Л.В., Рыбакова М.Г., Кузнецова И.А. Внезапная сердечная смерть (морфологическая диагностика): пособие для врачей. — СПб.: ГПАБ, 2008. — Вып. 100. — 80 с.
42. Капустин А.В., Панфиленко О.А., Серебрякова В.Г. Значение изменений миокарда для судебно-медицинской диагностики смерти от алкогольной кардиомиопатии. [Электронный ресурс]. — Режим доступа. — URL: <http://www.forens-med.ru/book.php?id=1103> (дата обращения: 05.03.2012).
43. Ключин Д.А., Петунин Ю.И. Доказательная медицина. Применение статистических методов. — М.: Диалектика, 2008. — 320 с.
44. Кушаковский М.С. Хроническая застойная сердечная недостаточность. Идиопатические кардиомиопатии. — СПб.: Фолиант, 1997. — 320 с.
45. Моисеев В.С., Сумароков А.В., Стяжкин В.Ю. Кардиомиопатии. — М.: Медицина, 1993. — 176 с.
46. Морфологические критерии декомпенсации миокарда у больных дилатационной кардиомиопатией / Ильинский И.М., Можейко Н.П., Хубутя М.Ш. [и др.] // Вест. транспл. и искусств. органов. — 2000. — Т. 3, № 1. — С. 27—31.
47. Морфометрия сердца в норме / Кирьякулов Г.С., Яблунчанский Н.И., Шляховер В.Е. [и др.]. — Киев: Выща школа, 1990. — 152 с.

48. Непомнящих Л.М. Морфогенез важнейших общепатологических процессов в сердце. — Новосибирск: Наука, 1991. — 352 с.
49. Новиков Ю.И., Стулова М.А., Константинова Е.В. Дилатационная кардиомиопатия как исход бессимптомных и субклинических миокардитов (клинико-морфологические сопоставления) // Клин. мед. — 2004. — № 6. — С. 22—27.
50. Орлов В.Н. Руководство по электрокардиографии. — М.: Мед. информ. аг-во, 1997. — 528 с.
51. Осовская Н.Ю. Ишемическая кардиомиопатия: терминология, эпидемиология, патофизиология, диагностика, подходы к лечению: лекция // Газета «Новости медицины и фармации». Кардиология. (359) 2011 (тематический номер). [Электронный ресурс]. — Режим доступа. — URL: <http://novosti.mif-ua.com/archive/issue-16858/article-16868/print.html> (дата обращения 11.10.2012).
52. Порсуков Э.А. Современные морфологические критерии внезапной сердечной смерти // Суд.-мед. эксперт. — 2009. — № 4. — С. 7—11.
53. Рохлин Л.Л. К изучению сосудистых изменений у больных шизофренией // Проблемы шизофрении / под ред. Л.Л. Рохлина. — М.: Медицина, 1962. — С. 284—293.
54. Рябенко Д.В., Корниенко Т.М. Алкогольная кардиомиопатия // Український кардіологічний журнал — 08.2010. [Электронный ресурс]. — Режим доступа. — URL: <http://yandex.ru/yandsearch?text> (дата обращения: 05.03.2012).
55. Терещенко С.Н., Джаиани Н.А. Дилатационная кардиомиопатия сегодня // Сердечная недостаточность. — 2001. — Т. 3, № 2. — С. 58—60.
56. Целлариус Ю.Г., Семенова Л.А. Гистопатология очаговых метаболических повреждений миокарда. — Новосибирск: Наука, 1972. — 212 с.
57. Цыганков Б.Д. Клинико-патогенетические закономерности развития фебрильных приступов шизофрении и система их терапии. — М.: Норма, 1997. — 232 с.
58. Шумаков В.И., Хубутя М.Ш., Ильинский И.М. Дилатационная кардиомиопатия. — Тверь, Триада, 2003. — 448 с.
59. Abdelmawla N., Mitchell A.J. Sudden cardiac death and antipsychotics. Part 1: Risk factors and mechanisms // Adv. Psychiatr. Treat. — 2006. — V. 12. — P. 35—44.
60. Alcohol use and congestive heart failure: incidence, importance, and approaches to improved history taking / Skotzko C.E., Vranceanu A., Krueger L. [et al.] // Heart Fail. Rev. — 2009. — V. 14, № 1. — P. 51—55.
61. Antipsychotic drugs and heart muscle disorder in international pharmacovigilance: data mining study / Coulter D.M., Bate A., Meyboom R.H.B. [et al.] // Br. Med. J. — 2001. — V. 322. — P. 1207—1209.

62. Benzer T. Neuroleptic malignant syndrome // eMedicine 2010. [Электронный ресурс]. Дата обновления: 01.09.2010. — Режим доступа. — URL: [medscape.com/816018-overview](http://medscape.com/816018-overview) (дата обращения 20.10.2010).
63. Bottoni T.N. Neuroleptic malignant syndrome: a brief review // Hospital Physician. — March 2002. — P. 58—63. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа. — URL: [www.turner-white.com](http://www.turner-white.com) (дата обращения 10.10.2010).
64. Buckley N.A, Sanders P. Cardiovascular adverse effects of antipsychotic drugs // Drug Saf. — 2000. — V. 23. — P. 215—228.
65. Chandran G.J., Mikler J.R., Keegan D. L. Neuroleptic malignant syndrome: case report and discussion // CMAJ. — 2003. — V. 169, № 5. — P. 439—442.
66. De Liro L. Алкогольная кардиомиопатия [Электронный ресурс]. Дата обновления 03.03.2010. — Режим доступа. — URL: [http://doctorspb.ru/articles.php?article\\_id=1317](http://doctorspb.ru/articles.php?article_id=1317) (дата обращения: 12.04.2012).
67. Does myocardial fibrosis hinder contractile function and perfusion in idiopathic dilated cardiomyopathy? PET and MR imaging study 1 / Кнаарен P., Gotte M.J.W., Paulus W.J. [et al.] // Radiology. — 2006. — V. 240, № 2. — P. 380—388.
68. Draper R. Neuroleptic malignant syndrome. — 2009. — [Электронный ресурс]. Дата обновления: 11.04.2009. — Режим доступа. — URL: [www.patient.co.uk/showdoc/](http://www.patient.co.uk/showdoc/) (дата обращения 16.10.2010).
69. Gupta S., Nihalani N.D. Neuroleptic malignant syndrome: a primary care perspective // J. Clin. Psychiatry. — 2004. — V. 6, № 5. — P. 191—194.
70. Gurrera R.J. Sympathoadrenal hyperactivity and the etiology of neuroleptic malignant syndrome // Am. J. Psychiatry. — 1999. — V. 156, № 2. — P. 169—80.
71. Hall R.C.W., Hall R.C.W., Chapman M. Neuroleptic malignant syndrome in the elderly: diagnostic criteria, incidence, risk factors, pathophysiology, and treatment // Clin. Geriatrics. — 2006. — V. 14, № 5. — P. 39—46.
72. Hammergren D.J. Neuroleptic malignant syndrome: an online resource for healthcare providers. — The university of Arizona, 2006. — 61 p.
73. Hibernating myocardium in patients with coronary artery disease: identification and clinical importance / Ferrari R., La Canno G., Giubbini R. [et al.] // Cardiovasc. Drugs Ther. — 1992. — V. 6. — P. 287—293.
74. Hidden cardiac lesions and psychotropic drugs as a possible cause of sudden death in psychiatric patients: a report of 14 cases and review of the literature / Frassati D., Tabib A., Lachaux B., Giloux N. [et al.] // Can. J. Psychiatry. — 2004. — V. 49. — P. 100—105.
75. Lewis N.D.C. Research in dementia precox. — New York: National Committee for Mental Hygiene, 1936. — 206 p.
76. Mackin P. Cardiac side effects of psychiatric drugs // Hum. Psychopharmacol. — 2008. — V. 23, Suppl. 1. — P. 3—14.

77. Molecular genetics of sudden cardiac death / Rodríguez-Calvo M.S., Brion M., Allegue C. [et al.] // *Forensic. Sci. Int.* — 2008. — V. 182, № 1—3. — P. 1—12.
78. Non-cardiac QTc-prolonging drugs and the risk of sudden cardiac death / Straus S.M.J.M., Sturkenboom M.C.J.M., Bleumink G.S. [et al.] // *Eur. Heart J.* — 2005. V. 26. — P. 2007—2012.
79. Nuclear size of myocardial cells in end-stage cardiomyopathies / Yan S.V., Finato N., Di Loreto C. [et al.] // *Anal. Quant. Cytol. Histol.* — 1999. — V. 21, № 2. — P. 174—180.
80. Podrid Ph.J., Kowey P.R. *Handbook of cardiac arrhythmia.* — Baltimore: Williams a. Wilkins, 1996. — 495 p.
81. Relation of myocardial histomorphometric features and left ventricular contractile reserve assessed by high-dose dobutamine stress echocardiography in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy / Otašević P., Popović Z.B., Vasiljević J.D. [et al.] // *Eur. J. Heart Failure.* — 2003. — V. 7, № 1. — P. 49—56.
82. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology task force on the definition and classification of cardiomyopathies / Richardson P., McKenna W., Bristow M. [et al.] // *Circulation.* — 1996. — V. 93, № 5. — P. 841—842.
83. Spector P.S. Diagnosis and management of sudden cardiac death // *Heart.* — 2005. — V. 91. — P. 408—413.
84. The role of interstitial myocardial collagen on the overlife rate of patients with idiopathic and Chagasic dilated cardiomyopathies / Nunes V.L., Ramires F.J.A., Pimentel W.S. [et al.] // *Arq. Bras. Cardiol.* — 2006. — V. 87, № 6. — P. 693—698.
85. Tonkonogy J., Sholevar D.P. Neuroleptic malignant syndrome // *eMedicine.* — 2010. [Электронный ресурс]. Дата обновления: 07.05.2010. — Режим доступа. — URL: [medscape.com/article/288482-overview](http://medscape.com/article/288482-overview) (дата обращения 20.10.2010).
86. Witchel H.J., Hancox J.C., Nutt D.J. Psychotropic drugs, cardiac arrhythmia, and sudden death // *J. Clin. Psychopharmacol.* — 2003. — V. 23. — P. 58—77.

## ГЛАВА 4.

### КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИЗМЕНЕНИЙ ПОЧЕК В ДИНАМИКЕ ОЖОГОВОЙ БОЛЕЗНИ

Под ожоговой болезнью (ОБ) понимают сложный патологический процесс, приводящий к изменениям практически во всех органах и системах организма [1]. Общепринято, что ОБ развивается при ожогах II—III а степени более 15 % площади, при ожогах III б — IV степени более 5 % площади при сочетании ожогов кожи и поражения дыхательных путей. Период ожогового шока имеет наиболее важное значение в формировании полиорганной дисфункции. Однако патологической анатомии шока морфологи уделяют значительно меньше внимания, чем другим видам патологических процессов. В настоящее время принято считать, что шок — это клинко-морфологическое понятие. Ожоговый шок сопровождается снижением объема и состава циркулирующей крови, что обусловлено плазмопотерей за счет наружной плазморагии и вследствие интракорпоральных перемещений жидкости. Все это приводит к гиповолемии и гемоконцентрации, несмотря на фактический дефицит эритроцитов. По данным Рязанцевой Н.В. и соавт. (2002), количественным сдвигам со стороны показателей красной крови предшествуют выраженные изменения морфофункционального статуса эритроцитов. Уже начиная с первых суток после ожоговой травмы, посттравматическая дезорганизация структурных и метаболических свойств клеток красной крови вызывает ускоренное старение циркулирующих эритроцитов и является пусковым звеном развития микроциркуляторных расстройств. Следствием гиповолемии становится централизация кровотока для обеспечения кровью жизненно важных органов, приводящая к ишемии и гипоксии органов брюшной полости и почек.

Актуальность проблемы острой почечной недостаточности (ОПН) определяется частым ее развитием (по данным разных авторов, от 35 до 39 % пострадавших), а также не всегда своевременной диагностикой, тяжестью течения и высокой летальностью [3, с. 51; 7]. Являясь одним из главных органов детоксикации, почки обеспечивают нормальное функционирование всех физиологических систем. Несмотря на малую долю почек в общей массе (менее 1 % процента от массы тела человека), эти органы получают значительное кровоснабжение (до 20 % минутного объема) и потребляют около 10 %

кислорода, основная масса которого используется для обеспечения работы систем энергогенерации митохондриями проксимальных и дистальных канальцев нефрона. При ОБ наряду с нарушением системной гемодинамики уменьшается и почечный кровоток (в 5—7 раз). При этом соотношение величины кровотока между корковым и мозговым слоями становится 1:1 вместо 9:1 в норме.

До настоящего времени нет единого взгляда на механизм почечных нарушений во всех периодах ожоговой болезни [17]. Считается, что одним из ведущих звеньев в патогенезе ОПН, развивающейся при ОБ, является нарушение общей гемодинамики, крово- и плазмотеря, ведущие к уменьшению количества циркулирующей крови, снижению минутного объема сердца, падению уровня артериального давления. Следующее за гиповолемией увеличение периферического сопротивления сосудов компенсируется увеличением тонуса за счет спазма сосудов микроциркуляторного русла. Спазм сосудов коркового слоя, уменьшение притока крови к почке приводят к ишемии коры, дистрофическим и некробиотическим изменениям канальцевого эпителия, уменьшению количества функционирующих нефронов, уменьшению фильтрации, повышенной реабсорбции в канальцах. В свою очередь, повышение всасывания в канальцах ведет к выходу жидкости в межтубулярное пространство почки, отеку и дальнейшему ограничению фильтрации и реабсорбции. Кровь сбрасывается через систему прямых артерий мозгового слоя, в результате возникшего застоя в мозговом слое развивается отек, нарушающий концентрационную функцию петель Генле. Снижение кровотока в почках при ОБ может быть связано с повышенным образованием эндогенных вазоконстрикторов, таких как тромбоксан-В<sub>2</sub>. Ишемическое повреждение эндотелия сосудов приводит к усиленному выходу тромбоксана-В<sub>2</sub> из тромбоцитов, что, в свою очередь, вызывает их агрегацию и кратковременное снижение кровообращения [20, с. 441]. Повреждение почечных канальцев при ОБ усугубляется также токсическим повреждением плазменных и клеточных медиаторов воспаления, таких как гистамин, брадикинин, вазоактивные амины, простагландины, лейкотриены, комплемент и другие [8; 12; 21, с. 336]. По данным Пермякова Н.К. и Зимина Л.Н. (1982), ОПН развивается прежде всего вследствие повреждений тубулярных отделов нефрона, при этом изменения гломерулярного фильтра минимальны и не имеют ведущего значения.

В связи с вышесказанным, целью исследования явилось изучение клинко-морфологических проявлений и патогенеза почечной недостаточности в ранних периодах ОБ у тяжелообожженных.

Исследование проведено на секционном материале 186 пострадавших, умерших от воздействия термической травмы (ТТ) в периоде ожогового шока и острой ожоговой токсемии. Отбор материала производился по следующим критериям: 1 — поступление в стационар не позднее 24 часов с момента получения травмы, 2 — возраст от 20 до 60 лет, 3 — индекс тяжести поражения более 90 усл. ед. Для определения тяжести ожоговой травмы использован индекс тяжести поражения (ИТП), с учетом ингаляционной травмы (легкая степень + 10 у. е., средняя степень + 30 у. е., тяжелая степень + 45 у. е.). В периоде ожогового шока исследование проведено на материале 87 погибших пострадавших с ТТ, начиная с первых часов после ожоговой травмы до 3-х суток включительно (табл. 1). В зависимости от времени переживания травмы в периоде ожогового шока было выделено 4 группы: погибшие в первые 12 ч после ожога, от 12 до 24 ч, на 2-е и 3-и сутки после травмы. Каждая группа подразделена на возрастные подгруппы: А — от 20 до 45, Б — от 45 до 60 лет. Во всех изученных случаях пострадавшие были доставлены в стационар с места пожара, где отмечалось горение предметов интерьера или возгорание одежды. Содержание карбоксигемоглобина в периферической крови на момент госпитализации составляло от 11 до 30 % и было в среднем  $17,0 \pm 3,2$  %. Определение каких-либо других токсических продуктов горения в крови не производилось. У всех пострадавших ожог кожных покровов сопровождался ингаляционной травмой. Все пациенты получали стандартную терапию острого периода ожоговой болезни.



Таблица 1.

## Распределение пострадавших по группам

Время после травмы	Подгруппа	Количество пострадавших	пол	n
До 12 ч	А	16	м	15
			ж	1
1 группа	Б	13	м	10
			ж	3
12—24 ч	А	15	м	14
			ж	1
2 группа	Б	14	м	10
			ж	4
2 сут	А	9	м	8
			ж	1
3 группа	Б	7	м	5
			ж	2
3 сут	А	6	м	4
			ж	2
4 группа	Б	7	м	6
			ж	1
Всего пострадавших	А	46	м	41
			ж	5
	Б	41	м	31
			ж	10

У всех пострадавших при поступлении в стационар проводилась фибробронхоскопия, при которой оценивались следующие признаки: наличие гиперемии и отека голосовой щели, стенки трахеи и бронхов; степень фиксированности копти на слизистых оболочках, содержание вязкого секрета или пенистой мокроты в просвете сегментарных и субсегментарных бронхов. По результатам фибробронхоскопии был установлен диагноз «термохимическая травма» у 23,1 % пострадавших II степени тяжести и у 76,9 % III степени тяжести. В периоде острой ожоговой токсемии исследование проведено на материале 99 погибших пострадавших с ТТ: погибшие на 4—5-е сутки после травмы (n=30), на 6—7-е (n=27), на 8—10-е (n=30) и на 11—15-е сутки (n=22). Внутри каждой группы, кроме возрастной группировки были выделены подгруппы с ИТ и без ИТ, а также выделена подгруппа с сепсисом, который был подтвержден последующими гистологическими и бактериологическими данными. При исследовании секционного материала производилось вскрытие трупа с детальным

макроскопическим изучением почек. Контрольные группы по возрастным категориям для сопоставления клинических и биохимических анализов крови составили практически здоровые лица ( $n=21$ ), назначенные на ортопедическую операцию (без сопутствующей патологии). Для сопоставления гистологических исследований использовали 20 аутопсийных наблюдений, в которые вошли пострадавшие, умершие в результате механической травмы не совместимой с жизнью (в основном, автотравмы, колото-резаные ранения, падения с высоты). Как при макроскопическом, так и при гистологическом исследовании органов и тканей, патологических изменений внутренних органов, которые могли бы быть вызваны какими-либо заболеваниями или интоксикациями, в наблюдениях контрольной группы обнаружено не было. Суммарную функцию почек оценивали по скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по общепринятой формуле Modification of Diet in Renal Disease (MDRD). Для гистологического исследования почечной ткани вырезались кусочки размерами  $1 \times 1 \times 0,5$  см из верхнего и нижнего полюсов, а также тела почки. Аутопсийный (секционный) материал фиксировали в 10 % растворе нейтрального формалина. Затем препараты заливали в парафин и изготавливали серийные срезы толщиной 4—5 мкм, с последующей окраской гематоксилином и эозином, реактивом Шиффа, трихромом по Массону. Для иммуногистохимического выявления макрофагов (Мф) использовали моноклональное антитело CD68 (клон KP1). У всех пострадавших, погибших от ТТ, ретроспективно изучались истории болезни, а также протоколы вскрытия, сопоставлялись клинические проявления и морфологические изменения в почках. Выявленные морфологические изменения в почках сопоставляли с выраженностью синдрома системного ответа на воспаление (ССВО), введенного согласительной конференцией Американского общества торакальных хирургов и врачей медицины экстренных состояний по вопросам определения сепсиса, состоявшегося в 1991 году в Чикаго. Результатом данной конференции было введение нового понятия ССВО как клинического проявления генерализованной формы воспалительной реакции. Проявлениями ССВО принято считать совокупность определенных клинико-лабораторных критериев, оцениваемых по балльной шкале (всего 4 балла): температура тела  $> 38^{\circ}\text{C}$  или  $< 36^{\circ}\text{C}$  (1 балл); частота сердечных сокращений (ЧСС)  $> 90$  в 1 мин (1 балл); частота дыхания  $< 20$  в 1 мин (1 балл); уровень лейкоцитов в крови  $> 12 \times 10^9/\text{л}$  или  $< 4 \times 10^9/\text{л}$  или незрелых форм  $> 10\%$  (1 балл). В соответствии с целью исследования и с учетом характера материала, для статистической

обработки полученных данных использовались как параметрические, так и непараметрические методы. Значимость различий признака между отдельными группами сравнивали, используя t-критерий Стьюдента. Различия считались достоверными при 5% уровне значимости по таблице Стьюдента ( $p < 0,05$ , т. е. 95% вероятность события).

Анализ исследования, по данным секционного материала 87 погибших пострадавших с тяжелой ТТ в периоде ожогового шока, показал значительные морфологические изменения в почках.

У всех пациентов при поступлении в стационар отмечено снижение артериального давления (АД) и повышение ЧСС. Так, у пострадавших, погибших в течение первых 12 ч после травмы, при поступлении отмечена гипотония: в подгруппе А данные АД составили: систолического  $87,67 \pm 15,70$  мм рт. ст., диастолического  $55,0 \pm 10,6$  мм рт. ст., а ЧСС  $114,0 \pm 13,1$  уд/мин, а в подгруппе Б систолического  $97,5 \pm 15,0$  мм рт. ст., диастолического  $63,7 \pm 9,7$  мм рт. ст., ЧСС  $109,0 \pm 16,2$  уд/мин. У пострадавших, погибших к концу первых суток после травмы, в подгруппе А данные АД составили: систолического  $98,5 \pm 22,60$  мм рт. ст., диастолического  $57,2 \pm 15,1$  мм рт. ст., а ЧСС  $102,0 \pm 15,2$  уд/мин, а в подгруппе Б — систолического  $101,2 \pm 19,9$  мм рт. ст., диастолического  $68,6 \pm 117,3$  мм рт. ст., а ЧСС  $114,0 \pm 10,1$  уд/мин. У всех пострадавших ССВО отмечался уже при поступлении в стационар и соответствовал преимущественно 3 баллам (табл. 2).

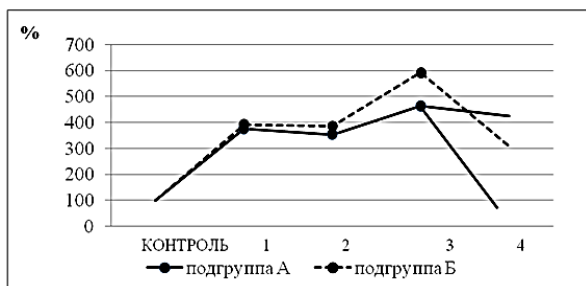
**Таблица 2.**

**Синдром системного воспалительного ответа у пострадавших с тяжелой термической травмой при поступлении (в%)**

группа	ССВО				всего
	1 балл	2 балла	3 балла	4 балла	
1	0	24,3	47,7	28	100
2	5,9	11,7	70,6	11,8	100
3	6,7	33,3	46,7	13,3	100
4	0	27,2	45,5	27,3	100

Необходимо отметить, что практически все пострадавшие поступали в состоянии алкогольного опьянения легкой и средней степени тяжести, что подтверждено наличием этанола в крови и моче при химико-токсикологическом исследовании. Сопутствующая патология в виде ишемической болезни сердца и гипертонической болезни выявлена в 1Б группе у 15,4%, во 2Б — у 30,8%, в 3Б — у 42,9%, в 4Б у 33,4% пострадавших. В 4Б группе у 8% имелась

сопутствующая патология в виде ожирения. При анализе клинических данных крови у пострадавших, погибших в первые 12 ч после травмы, в обеих возрастных группах ожоги сопровождались выраженным лейкоцитозом (А=89,7 % и Б=90 %). Данная динамика сохранялась до 3-х суток включительно, за исключением пострадавших в возрастной группе до 45 лет, где на 3-и сутки имелись случаи как лейкоцитоза (в 40 % случаев), так и лейкопении (в 45 % случаев) (рис. 1).



**Рисунок 1. Динамика изменения уровня лейкоцитов в крови погибших пострадавших в периоде ожогового шока в разных возрастных подгруппах: подгруппа А (умершие в возрасте до 45 лет), подгруппа Б (умершие в возрасте старше 45 лет).**

● — достоверность отличия от контроля;

по оси абсцисс — исследуемая группа; по оси ординат — уровень лейкоцитов в крови в % к контролю, принятому за 100 %

Достоверное увеличение уровня мочевины в первые 12 ч после травмы по отношению к контролю отмечено только в возрастной группе до 45 лет, а креатинина в обеих возрастных подгруппах. К концу первых суток отмечалось достоверное повышение уровня креатинина и мочевины только в младшей возрастной подгруппе (до 45 лет), что, возможно, связано с более тяжелой степенью термического поражения (ИТП в подгруппе А составил  $223,0 \pm 23,54$ , против  $194,62 \pm 11,61$  в подгруппе Б). В обеих возрастных подгруппах отмечен подъем уровня мочевины на вторые сутки после травмы в 2,1 раза выше контроля. При этом значения креатинина были более высокими в младшей возрастной подгруппе. На 3-сутки отмечалось достоверное повышение уровня мочевины в крови в обеих подгруппах.

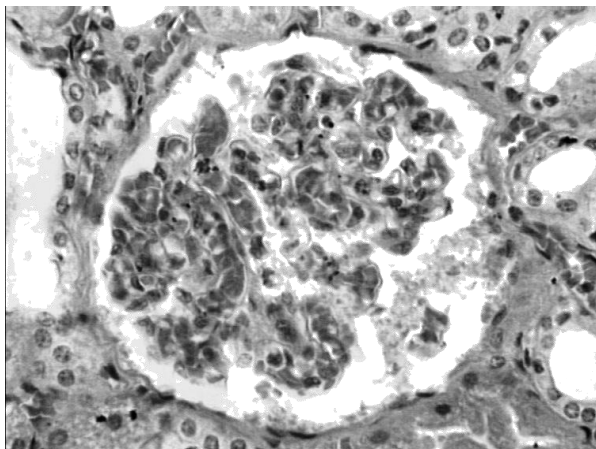
Снижение уровня натрия в крови наблюдалось только на 3-и сутки в старшей возрастной группе у 57,1 % пострадавших, гиперкалиемия отмечена в первые 12 ч после травмы в 14,3 %, к концу 1-х суток —

в 14,6 %, на 2-е сутки — в 12,5 %, а на 3-и — в 27,8 случаев. В то же время имелись случаи и гипокалиемии в 3А группе в 42,8 % случаев и в 3Б — в 25 % случаев.

Макроскопически почки при травматическом шоке были увеличены в размерах, набухшие, бледно-серые, корковый слой малокровный, а юкстамедуллярная зона и пирамиды полнокровны, темно-красного цвета, сосочки бледные. Общая масса почек достигала 300—400 г. Капсула почек была напряжена, снималась легко. Поверхность их гладкая, с расширенными звездчатыми венами.

Сопоставление гистологических изменений в почках в периоде ожогового шока с клинико-лабораторными данными показало, что морфологические изменения в почечной ткани более глубокие и значительно опережают их клинико-лабораторные проявления.

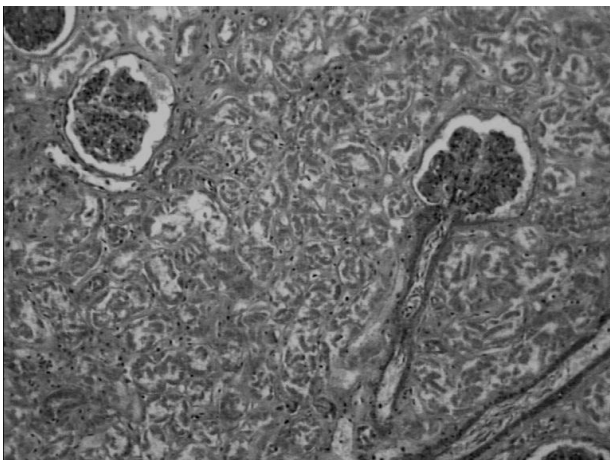
При обзорном гистологическом исследовании почек уже в первые 12 ч после травмы изменения наблюдались во всех структурах почки: гломерулярной, интерстициальной и тубулярной. У пострадавших с выраженным преобладанием в клинической картине гемодинамических расстройств наблюдалось резкое полнокровие перитубулярных капилляров (в 42,4 % случаев) с формированием эритроцитарных тромбов (в 5,2 % случаев), при этом в капиллярах клубочков отмечалось сладжирование эритроцитов (в 37,9 % случаев) (рис. 2). М.И. Теодори с соавт. (1970) с помощью электронной микроскопии показал, что очаговые повреждения касаются основных звеньев гломерулярного фильтра: выраженная вакуолизация эндотелия и подоцитов, отрыв малых ножек подоцитов, в отдельных случаях субэндотелиальные отложения фибрина. В нашем исследовании в мозговом слое в большинстве случаев (89 %) преобладало резкое полнокровие сосудов. В остальных случаях имелись участки чередования сосудов с резким полнокровием с сосудами, содержащими единичные эритроциты.



***Рисунок 2. Почка. Полнокровие клубочка. Сладж эритроцитов в просвете капиллярных петель. Окраска гематоксилином и эозином, ув. 400***

Тяжелые морфологические изменения обнаружены и в стенках артерий и вен почек, где определялся распад эластических структур, деколлагенизация соединительной ткани вплоть до некроза отдельных мелких сосудов. На 2-е сутки после травмы в интерстиции выявлялись кровоизлияния. Изменения со стороны клубочков проявлялись в нарастающей инфильтрации капилляров клубочков нейтрофильными лейкоцитами.

При изучении клинико-лабораторных данных выявлено, что у пострадавших в первые 12 ч после травмы олигоанурия отмечалась в 17 % случаев, при этом уровень креатинина не был повышен, а повышение мочевины имелось только у 15 % пострадавших. У 80 % пациентов с олигоанурией при гистологическом исследовании выявлен крупноочаговый некроз коры почек (рис. 3), при этом существенных сдвигов биохимических показателей крови у данных больных не отмечено.



**Рисунок 3. Почка. Некроз коркового вещества почки.  
Шифф-реакция, ув. 100**

Только в 3 % случаев морфологические изменения в почках в виде некронефроза клинически проявлялись анурией с одновременным повышением уровня мочевины, креатинина и снижением скорости клубочковой фильтрации. Нами была выявлена прямая зависимость поражения почек от тяжести термической травмы. При индексе тяжести поражения более 150 у. е. развивались более тяжелые поражения почек вплоть до формирования картины некронефроза.

Пример: пострадавший Ф., 56 лет, получил ожог пламенем спины, груди, рук, шеи, лица, доставлен в клинику через 40 минут после травмы в состоянии ожогового шока 3 ст. (индекс тяжести травмы 240 у. е.). При поступлении АД 90/60 мм рт. ст., пульс 120 уд/мин, в анализах крови уровень мочевины 14,3 ммоль/л, креатинина — 131 мкмоль/л, лейкоцитов  $14,4 \times 10^9$ /л, эритроцитов  $2,94 \times 10^{12}$ /л, гемоглобина 84 г/л. Анализ мочи не производился в связи с развившейся у больного анурией. Смерть наступила через 12,5 часов после травмы. При гистологическом исследовании почек была выявлена картина некронефроза. Микроскопически при этом отмечался коагуляционный некроз не только клубочков, но и канальцев, сосудов и стромы с образованием тромбов в просвете сосудов в зоне некроза. В местах сохранившихся безъядерных канальцев были видны предшествующие изменения, в частности, нефрогидроз, снижение высоты эпителия, зернистое содержимое в просвете канальцев.

Таким образом, ожоговая травма в периоде шока приводит к нарушению функционально-метаболических функций почек. Развиваются выраженные нарушения клубочковых и канальцевых функций почек в виде снижения диуреза, электролитных и метаболических расстройств. При этом микроскопические изменения в почках неспецифичны, но они наблюдаются во всех отделах нефрона. В то же время, как справедливо отмечал Медведев Ю.А. (1980), «пестрый калейдоскоп неспецифических реакций, выявляемых при морфологическом исследовании, не случайный набор гемодинамических, дистрофических и прочих явлений, а «развалины» закономерной комплексной реакции, за счет которой обеспечивалось существование организма в условиях его повреждения».

Одной из важных проблем в комбустиологии является профилактика и диагностика развития полиорганной дисфункции (ПОД) в ранних периодах ожоговой болезни. По данным Б.В. Гузенко и соавт. (2005), И.В. Шлык И.В. (2009), ПОД развивается у 68—96 % умерших от ТТ. В своих исследованиях А.С. Ермолов с соавт. (2007) показал, что ТТ сопровождается развитием дисфункции двух органов в 31,2 % случаев, трех — у 31,6 %, четырех — у 19 %, пяти — у 5,2 %. Таким образом, в постшоковом периоде ОПН становится одним из компонентов ПОД. Проведенное исследование в периоде острой ожоговой токсемии показало, что снижение диуреза на 4—5 сутки после травмы наблюдалось в младшей возрастной подгруппе в 25,0 % случаев, а в старшей (старше 45 лет) — в 35,7 %. В подгруппе пострадавших с септическим течением ОБ снижение уровня диуреза на 4—5 сутки после травмы отмечено в 50 % случаев, что сопровождалось уменьшением СКФ у 34,5 % пострадавших. Показатели СКФ на 6—7 сутки также были снижены в обеих возрастных группах, которые были наиболее выражены в старшей возрастной подгруппе (в подгруппе А — в 37,5 % случаев, а в Б — в 54,5 %), что сопровождалось уменьшением диуреза в подгруппе А — в 25,3 % случаев, в подгруппе Б — в 27,3 %. На 8—10-е сутки наблюдалось снижение СКФ в подгруппе А в 33,3 %, а в Б — в 63,1 % случаев и диуреза — в 28,6 % и 36,4 % случаев, соответственно. На 11—15-е сутки после травмы уровень СКФ снижался в подгруппе А — в 34 %, в Б — случаев 37,5 % случаев, а диуреза — в 36,8 % и 33,3 % случаев соответственно. Необходимо отметить, что одновременное снижение уровня диуреза и СКФ отмечалось от 34 до 50 % случаев. Это свидетельствует о том, что снижение диуреза может быть связано не только с почечной недостаточностью, но с развивающейся у пострадавших гиповолемией.



Увеличение уровня мочевины по отношению к контролю отмечено во всех исследуемых группах, независимо от возрастной категории, достигающее наиболее высоких значений на 6—7 и 8—10 сутки после травмы. У пострадавших с септическим течением ОБ самый высокий уровень мочевины отмечен на 6—7-е сутки после травмы, который превышал контрольные значения в 3,1 раза. Следует отметить, что во все сроки исследования, кроме 11—15 суток, исследуемый показатель в подгруппе с септическим течением ОБ оказался стабильно выше. Также выявлена прямая зависимость влияния ИТ на уровень мочевины, который был от 40 до 80 % выше, чем у пострадавших без ИТ. При анализе величины креатинина также отмечено повышение данного показателя во все исследуемые сроки. Наибольшие значения этого показателя определялись на 6—7-е сутки после травмы. На 11—15-е сутки после травмы данный показатель был наиболее высоким у пострадавших с септическим течением заболевания. Достоверно значимого влияния возрастного фактора на уровень креатинина не выявлено.

Гистологическое исследование почек на 4—5 сутки после травмы показало наличие изменений во всех структурах почки: гломерулярной, интерстициальной и тубулярной ткани. Изменения касались как мозгового, так и коркового слоев. В большинстве случаев выявлен отек стромы, наиболее выраженный в мозговом слое, а также мозаичность кровенаполнения перитубулярных капилляров и капиллярных петель клубочков. У 58,3 % пострадавших на фоне имеющихся гемодинамических расстройств наблюдалось резко выраженное полнокровие перитубулярных капилляров со стазами, сладжированием эритроцитов и формированием тромбов как пристеночных, так и полностью обтурирующих просвет сосудов (в 25,1 % случаев). Вены в большинстве случаев были паретически расширены. В 6,9 % обнаружены сегментарные кортикальные некрозы. Изменения в клубочках наблюдались преимущественно в подкапсульном отделе и выражались в значительном расширении просвета капилляров. В части наблюдений просвет капсулы клубочков значительно расширен за счет спадения капиллярных петель, но в большинстве случаев наблюдалось полнокровие капиллярных петель клубочков от сегментарного до глобального. Эпителиоциты капсулы Боумена-Шумлянского набухшие, а в просвете капсулы содержалась белоксодержащая жидкость в виде сеточки. Инфильтрация нейтрофильными лейкоцитами капиллярных петель клубочков выявлена в 20,6 % случаев, большинство из которых (82 %) составили пострадавшие с септическим течением ОБ. По мнению О.Д. Мишнева

и соавт. (2004), лейкостазы в капиллярных петлях клубочков свидетельствуют о выраженном эндотоксикозе и приводят к повреждению клубочков за счет высвобождения факторов, усиливающих образование токсичных окислов (гидроксильных радикалов и перекисных анионов), способных повреждать ферментные гликопротеиды базальной мембраны. Результатом становится изменение структурной и функциональной целостности клубочковых капилляров и стенок окологанглиальных капилляров, что ведет к снижению фильтрационной способности и способствует миграции эритроцитов и лейкоцитов из просвета капилляров в подкапсульное пространство.

На 4—5-е сутки в 3,7 % всех случаев на фоне резко выраженной дистрофии канальцев выявлен острый гнойный нефрит с формированием микроабсцессов. При этом увеличение креатинина наблюдалось только в одном случае и сопровождалось снижением диуреза и повышением уровня мочевины крови. У большинства пострадавших в этот период в моче, кроме протеинурии, появлялась микрогематурия. В мозговом слое в большинстве случаев (65,5 %) преобладало резкое полнокровие сосудов. В остальных случаях имелись участки чередования сосудов с неравномерным кровенаполнением. Согласно последним исследованиям, задержка эритроцитов в капиллярах мозгового вещества является существенным звеном патогенеза ОПН. Изменения со стороны канальцев проявлялись в виде дистрофических процессов эпителия канальцев разной степени выраженности (от зернистой до вакуольной). Наиболее выраженные изменения были отмечены со стороны эпителия проксимальных канальцев, который был набухшим, отечным с просветленной цитоплазмой и оксифильной зернистостью и потерей щеточной каемки. Наблюдался парциальный цитолиз, проявляющийся отторжением апикальных отделов эпителиоцитов и слущиванием их в просвет канальцев. Изменения эпителиоцитов дистальных канальцев были менее выражены. В следующий исследуемый период (6—7 сутки после травмы) в эпителии всех отделов канальцев выявлялись дистрофические изменения разной степени выраженности. Эпителиоциты канальцев набухшие, провисали в их просвет, в просвете части канальцев имелись слущенные эпителиоциты. В строме коркового и мозгового вещества отмечался выраженный отек. Полнокровие сосудов коркового слоя наблюдалось в 32,5 % случаев. Тромбы в просвете сосудов были обнаружены в 18,5 % случаев. В мозговом слое сосуды оставались расширенными и полнокровными. Изменения со стороны клубочков наблюдались в пролиферации эпителия капсулы Боумена-Шумлянского, который становился высоким. В просвете капсулы

у части клубочков имелся белковый экссудат, выглядевший в виде сеточки или хлопьев. У пациентов с септическим течением ОБ в большинстве клубочков была выявлена инфильтрация капиллярных петель клубочков нейтрофильными лейкоцитами. В этот период уже в 11,1 % случаев отмечался острый нефрит с формированием микроабсцессов. У большинства пострадавших в моче наблюдалось увеличение белка, наиболее выраженное в младшей возрастной группе, гематурия и умеренно выраженная пиурия. У пострадавших с септическим течением заболевания увеличение креатинина наблюдалось в 40,9 % случаев, снижение диуреза в 50 %, а повышение мочевины у 92 % пострадавших. На 8—10 сутки после травмы при гистологическом исследовании почек было отмечено значительное увеличение случаев острого нефрита с формированием микроабсцессов: в подгруппе А у 37,5 %, а в Б — 16,7 % случаев. Морфологические изменения в почках сопровождалось увеличением креатинина в 82,7 % случаев, снижением диуреза в 45,6 % и повышением мочевины у 75 % пострадавших. На 11—15 сутки после травмы также отмечались микроциркуляторные нарушения. В 11,8 % случаев выявлены тромбы приводящих артерий клубочков, тромбы в просвете капиллярных петель и их фибриноидный некроз. В некоторых случаях в клубочках наблюдалось резкое расширение капиллярных петель, а просвет капсулы был заполнен белоксодержащим экссудатом. В этот период выявлялась дистрофия эпителиоцитов канальцев с формированием очагов некроза от сегментарных до крупных, носящих сливной характер (в 41,1 % случаев). В этот период отмечалось значительное увеличение случаев острого нефрита. Выявление случаев сепсиса составило 58,8 % из общего числа исследований данной группы. Из них 71 % — это пострадавшие в возрастной категории менее 45 лет. При этом у 72 % пострадавших из числа пациентов с септическим течением ОБ термическая травма сопровождалась ИТ. У пациентов с септическим течением заболевания абсцессы в почках выявлены в 44,5 % случаев и только в 8 % случаев выявлены мелкоочаговые кровоизлияния. Генерализация инфекции сопровождалась снижением уровня диуреза в 23,2 % случаев, увеличением значений креатинина в 22,3 %, повышением мочевины у 33,5 % пострадавших. Наблюдаемая нами инфильтрация полиморфноядерными лейкоцитами капиллярных петель клубочков приводит к повреждению клубочков за счет высвобождения факторов, способных повреждать ферментные гликопротеиды базальной мембраны, усиливая образование токсичных окислов (гидроксильных радикалов и перекисных анионов). В результате меняется структурная

и функциональная целостность клубочковых капилляров и стенок окологанглиальных капилляров, что ведет к снижению фильтрационной способности и обуславливает миграцию эритроцитов и лейкоцитов из просвета капилляров в подкапсульное пространство. Из литературных данных известно, что в процессах индукции гуморального иммунного ответа, помимо В- и Т-лимфоцитов, принимает участие третий тип клеток — макрофаги (Мф). Мф определяют резистентность организма к неблагоприятным условиям, которая зависит от согласованных взаимодействий эффекторных клеток (моноцитов, макрофагов, лимфоцитов). Секретируемый Мф интерлейкин-1 повышает адгезию лейкоцитов к эндотелию, секрецию лизосомальных ферментов нейтрофилами и их цитотоксичность. Резидентные гломерулярные клетки (особенно мезангиальные) после стимуляции способны образовывать воспалительные медиаторы — свободные радикалы кислорода, цитокины, факторы роста, эйкозаноиды и оксид азота, которые непосредственно вызывают гломерулярное повреждение [18; 19]. В случаях отсутствия лейкоцитарной инфильтрации Мф могут инициировать воспалительный ответ в почечных клубочках. В этой связи становится актуальным изучение состояния и количества Мф в клубочках.

Нами, с помощью иммуногистохимических методов, исследована выраженность гломерулярной макрофагальной инфильтрации. В каждом случае число CD68<sup>+</sup> позитивных клеток оценивалось во всех клубочках, после чего рассчитывалось среднее число Мф (CD68<sup>+</sup> клеток/клубочек). Проведенное исследование показало, что наименьшее число макрофагов на клубочек отмечалось у пациентов, умерших в первые 24 часа после травмы, а наиболее высокие показатели инфильтрации CD68-позитивными клетками — на 11—15 сутки, которые достоверно отличались от всех сроков исследования ( $p < 0,01$ ). Таким образом, избыточная пролиферация мезангиальных клеток в периоде шока является компонентом компенсаторно-приспособительных процессов. Однако Мф выполняют не только защитные (микробицидные и антибластомные) функции, но также способны повреждать собственные клетки путем накопления ферментов, разрушения клеточных мембран, изменения структуры ДНК, что приводит к разрушению клеток — эндотелиоцитов, тромбоцитов, эритроцитов [4; 23]. Данные изменения мы и наблюдали у пострадавших с септическим течением ОБ, и эта реакция при ТТ, по видимому, является ответной реакцией на воспаление.

В настоящее время, несмотря на успехи, достигнутые в лечении ожоговой болезни, летальность у тяжелообожженных остается

высокой. Основными причинами летальных исходов при обширных глубоких ожогах, по данным М.К. Крутикова (2005) и И.В. Шлык (2009), является сепсис. На фоне тяжелого течения ОБ, из-за многообразия клинических проявлений сепсиса, особенно в остром периоде ОБ, а также влияния современных антибактериальных препаратов, часто бывает трудно определить начальные симптомы сепсиса. Поэтому так важно выявить ранние клинико-морфологические признаки генерализации инфекции.

Проведенные исследования показали, что именно в периоде ожогового шока формируются основные клинико-морфологические изменения, обуславливающие дальнейшее течение ожоговой болезни и развитие ПОД, гнойных и септических осложнений. Одним из основных проявлений полиорганной дисфункции являются нарушения функции почек, которые в свою очередь отражают тяжесть патологических процессов. Очевидно, что развитие признаков начальной стадии почечной дисфункции при ОБ происходит уже в первые сутки, что подтверждается снижением уровня диуреза вплоть до анурии, СКФ, повышением креатинина в крови и появления белка в моче. Однако следует учесть, что благодаря высокому компенсаторному потенциалу почек, повышение уровня креатинина, остаточного азота и мочевины в крови может не происходить, даже несмотря на то, что при гистологическом исследовании будут отмечаться необратимые изменения в виде очагов некроза в корковом веществе почек. Нами показано, что в периоде шока в 18 % случаев формирование фокальных некрозов клинически проявлялось олигоанурией и повышением уровня мочевины (в 15 % случаев) без увеличения уровня креатинина. Данные изменения сопровождались снижением СКФ, что говорит о развитии функциональной почечной недостаточности и так называемой «шоковой почки». И только в случаях некронефроза клиника анурии сопровождалась гиперозотемией. Исследование показало, что в случае ТТ следует учитывать данные не только креатинина, но и мочевины и СКФ, которые могут наиболее полно отразить тяжесть морфологических изменений в почках. Знание развития почечной дисфункции при ОБ нельзя производить в отрыве от клинико-лабораторных данных, а клинико-анатомические сопоставления показали, что далеко не всегда существует параллелизм между выявляемыми функциональными и морфологическими нарушениями.

*Список литературы:*

1. Алексеев А.А., Яковлев В.П., Федоров В.Д. и др. Инфекция у обожженных: вопросы патогенеза, профилактики и лечения// Хирургия. — 1999. — № 6. — С. 4—9.
2. Бахшинян М.З., Белоусова Т.А. Макрофаги при стрессорных состояниях // Морфология. — 1998. — Т. 3. — № 3. — С. 23.
3. Беляев А.Н., Рязанцев Е.В., Усанова Н.А. и др. Патогенез острой почечной недостаточности при шокогенной комбинированной травме в эксперименте //Вестник Мордовского университета. — 1993. — № 2. — С. 49—52.
4. Бичун А.Б. Коррекция нарушений функций мембран эритроцитов при эндогенной интоксикации и синдроме полиорганной недостаточности: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб, 1999. — 19 с.
5. Гузенко Б.В., Слесаренко С.В., Новоженина Л.И. Патоморфологические изменения в органах ожоговых больных при развитии сепсиса// Комбустиология. — 2005. — № 22—23. — С. 45—51.
6. Ермолов А.С., Смирнов С.В., Герасимова Л.И., Спиридонова Т.Г., Логинов Л.П., Титова Г.П., Волков С.В. Синдром полиорганной недостаточности у обожженных: проблемы диагностики, профилактики и лечения// Комбустиология. — 2007. — № 1. — С. 35—40.
7. Жиборов Б.Н. Острая почечная недостаточность// Методические указания под ред. Б.Н. Ясинского. — Рязань, 1985. — 45 с.
8. Ильина В.А. Калликреин-кининовая система при различных видах эндогенной интоксикации (клинико-экспериментальное исследование): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб, 1998. — 25 с.
9. Крутиков М.К. Инфекция у обожженных: этиология, патогенез, диагностика, профилактика и лечение: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М, 2005. — 23 с.
10. Медведев Ю.А. Неспецифические реакции. Их роль и место в танатогенезе//Тр. лен. об-ва патологоанатомов. — Л., 1980. — Вып. 21. — С. 210—216.
11. Мишнёв О.Д., Щёголев А.И., Трусов О.А. Патологоанатомическая диагностика сепсиса// Методические рекомендации. — М., 2004. — 34 с.
12. Пекарский Д.Е., Шалимов А.А. Ожоговый шок. — Киев, 1976. — 191 с.
13. Пермяков Н.К., Зимина Л.Н. Острая почечная недостаточность. — М., 1982, 240 с.
14. Рязанцева Н.В., Новицкий В.В., Рязанцев В.П. и др. Влияние ожоговой травмы на эритроциты// Гематология и трансфузиология. — 2002. — № 1. — С. 25—29.
15. Теодори М.И., Мартынов И.В., Попов И.Т. Об острой почечной недостаточности у больных инфарктом миокарда, осложненным кардиогенным шоком// Кардиология. — 1970. — № 7. — С. 24—31.

16. Шлык И.В. Патогенез, ранняя диагностика и принципы лечения сепсиса у тяжелообожженных: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — СПб. — 2009. — 40 с.
17. Шюк О. Функциональное исследование почек. — Прага: Авиценум, 1981. — 344 с.
18. Babior B.M. Microbicidal oxidant production by phagocytes // *Oxy-Radicals in Molecular Biology and Pathology*. — N.Y.: Liss, 1988. — P. 39—51.
19. Cohen M.S., Britigan B.E., Hassett D.J., Rosen G.M. Do human neutrophils form hydroxyl radical. Evaluation of an unresolved controversy // *Free Radic. Biol. MOO*. — 1988. — Vol. 5. — P. 81—88.
20. Myess S.I., Minei J.P., Casteneda A., Hernander R. Differential effect of acute thermal injury on rat splanchnic and renal blood flow and prostanoid release// *Prostaglandins and Leikot. Essent. Fatty Acids*. — 1995. — Vol. 53. — № 6. — P. 439—444.
21. Ramzy P.I., Barret J.P., Herndon D.N. Thermal injury// *Crit. Care Clinics*. — 1999. — Vol. 15. — № 2 — P. 333—352.
22. Struzyna I., Pojda L., Braun B. et al. Serum cytokine levels (IL-4, IK-6, IL-8, G-CSF, GM-CSF) in burned patients// *Burns*. — 1995. — Vol. 21. — № 7. — P. 437—440.
23. Varga S.I., Novak Z., Pataki L. et al. The influence of antioxidants on the oxidative stress of red blood cells // *Clin. Chem. Acta*. — 1992. — Vol. 205. — P. 241—244.

## ГЛАВА 5.

### МЕДИКО-СОЦИАЛЬНАЯ И ЭКСПЕРТНАЯ ОЦЕНКА ИСХОДОВ ДОРОЖНО-ТРАНСПОРТНЫХ ТРАВМ НА ГОСПИТАЛЬНОМ ЭТАПЕ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

В структуре неблагоприятных исходов дорожно-транспортных происшествий происходит дальнейшее увеличение доли летальных исходов и первичной инвалидности в результате полученных травм. По материалам официальной статистики ГИБДД Российской Федерации за 2009 год в стране произошло 203605 дорожно-транспортных происшествий, в результате которых погибли 26084 человека и 257034 получили ранения.

По мнению Е.В. Николаевой полностью выздоравливают около 60,0 % лиц, перенесших дорожно-транспортную травму (ДТП) [6, с. 49]. Стойкая утрата трудоспособности (переход на инвалидность) наблюдается у 6,0—11,0 % пострадавших. В структуре первичной инвалидности в РФ стойкая утрата трудоспособности вследствие транспортных травм составляет 48,0 % и наблюдается преимущественно в молодом и зрелом возрасте [2, с. 37].

Травмы, полученные в результате дорожно-транспортных происшествий, имеют большое социально-экономическое значение, так как являются одной из основных причин смертности людей в возрасте от 5 до 44 лет и оказывают существенное влияние на среднюю продолжительность жизни, как один из показателей, характеризующих общественное благополучие. Размеры невосполнимых потерь населения наносят серьезный ущерб обороноспособности и экономике государства, составляя по разным оценкам 1—3 % валового национального продукта [7, с. 48; 4, с. 41; 8, с. 45; 9, с. 13; 13, с. 12; 14, с. 820; 15, с. 61; 16, с. 70].

Сложившаяся ситуация требует поиска путей оптимизации системы организации оказания медицинской помощи пострадавшим в ДТП и разработки новых критериев оценки тяжести и подходов к лечению травмы. Именно поэтому изучение факторов, влияющих на последствия дорожно-транспортных травм и причин неблагоприятных исходов, в настоящее время не только не теряет своей актуальности, но и привлекает внимание исследователей самых разных специальностей. Совместными усилиями в обеспечении контроля



качества оказания медицинской помощи на этапах эвакуации и в условиях стационара можно достичь существенного снижения уровня инвалидизации и смертности от дорожно-транспортных травм [6, с. 52; 10, с. 10; 12, с. 7].

В доступной отечественной и зарубежной литературе исследования по данной проблематике направлены в основном на изучение причин летальных исходов на догоспитальном этапе [5, с. 34]. Ряд исследований направлено на экспертную оценку оказания медицинской помощи на госпитальном этапе — в случаях обращения в судебно-следственные органы граждан, неудовлетворенных качеством оказанной медицинской помощи [1, с. 99].

Однако в общедоступной изученной литературе не проводилась систематизация причин и факторов риска неблагоприятных исходов лечения на госпитальном этапе при дорожно-транспортных происшествиях, дефектов оказания медицинской помощи при госпитализации травмированных в ДТП, не установлена роль и значение судебно-медицинской экспертизы при оценке качества предоставленной медицинской помощи и снижении неблагоприятных исходов, не рассматриваются медико-социальные особенности дорожно-транспортного травматизма среди жителей крупных городов в современных условиях.

## **1. Уровень и динамика дорожно-транспортного травматизма в городе Челябинске**

По материалам анализа уровня и динамики дорожно-транспортного травматизма в городе Челябинске за период с 2007 по 2011 год значительно возросли показатели смертности и инвалидности вследствие ДТП. За 5 лет общее количество пострадавших возросло с 216,8 до 269,9 на 100 тыс. населения, количество раненных — с 203,5 до 254,9 и погибших — с 13,3 до 15,0 на 100 тыс. населения, соответственно. Среднегодовой абсолютный прирост показателей составил среди раненных 10,4, среди погибших — 0,3, среди общего количества пострадавших — 10,7 случаев на 100 тыс. населения, а среднегодовой темп прироста — 5,2 %, 3,4 % и 5,1 % соответственно. Таким образом, отмечается довольно высокий прирост всех показателей дорожно-транспортного травматизма.

Средний возраст пострадавших в дорожно-транспортных происшествиях за изучаемый период составил —  $45,5 \pm 0,5$  года. Следует отметить, что среди пациентов без тяжелых последствий дорожно-транспортных травм средний возраст составил  $41,5 \pm 0,9$  года, среди

пострадавших, получивших инвалидность —  $42,5 \pm 2,9$  года, а среди травмированных с летальным исходом составил  $51,9 \pm 1,3$ , что статистически достоверно на 24 % выше по сравнению с другими группами.

Среди пострадавших в ДТП, ставших инвалидами, большую часть составили граждане, работающие на момент травмы ( $50,0 \pm 7,2$  %). Среди умерших в ЛПУ в результате травмы — пенсионеры ( $44,8 \pm 1,2$  %), что свидетельствует о наличии у данных категорий граждан поведенческих особенностей и таких факторов риска, как фоновая патология и тяжесть травмы в категории «пешеходы».

Распределение частоты дорожно-транспортного травматизма на территории города Челябинска по времени суток происходит по типу «пиков» — с 16 до 20 часов и «спадов» — с 04 до 08 часов. В период с 16 до 20 часов, по сравнению с временным промежутком с 04 до 08 часов, количество раненных возрастает более чем в 3 раза (с 15,0 до 50,2 случаев на 100 тыс. населения), а количество погибших — в 2 раза (с 1,5 до 3,3 случаев на 100 тыс. населения). Установлена прямая сильная корреляционная связь ( $r_{xy}=+0,8$ ) между временем суток и количеством пострадавших. Довольно высокий уровень прироста представленных данных по времени суток совпадает с общероссийскими данными [3, с. 37].

Среднегодовое сезонное распределение частоты и исходов ДТП по городу Челябинску представлено в таблице 1. При статистическом анализе с использованием критерия  $z$  отмечается преобладание ( $p < 0,05$ ;  $z > 1,96$ ) всех показателей в осеннее время над весенним. Так, в осенний период по сравнению с весенним количество ДТП возрастает на 35 % (с 41,0 до 51,0 случаев на 100 тыс. населения), раненных — на 34 % (с 47,0 до 63,6 случаев на 100 тыс. населения), а погибших — на 62 % (с 2,9 до 4,7 случаев на 100 тыс. населения). Распределение дорожно-транспортного травматизма по сезонности согласуется с общероссийскими и зарубежными литературными данными [3, с. 42; 7, с. 30; 10, с. 12]. За исследуемый период времени статистически значимых различий между представленными показателями по годам не установлено.

Количество пешеходов, травмированных в ДТП, существенно больше ( $p < 0,05$ ;  $z > 1,96$ ) —  $59,8 \pm 2,5$  % у пострадавших без летального исхода и  $83,3 \pm 2,4$  % — с летальным исходом. Но, согласно распределению пострадавших по категориям участия в дорожном движении следует отметить, что неблагоприятный исход значительно чаще ( $p < 0,05$ ;  $z > 1,96$ ) встречается среди пешеходов и пассажиров.

Причем для большей части пешеходов ( $p < 0,05$ ;  $z > 1,96$ ) травма заканчивается летальным исходом, для пассажиров — инвалидностью.

**Таблица 1.**

**Среднегодовое сезонное распределение частоты и исходов ДТП  
(случаев на 100 тыс. населения)**

Время года	ДТП		Ранены		Погибли	
	показ	$p \pm m$	показ	$p \pm m$	показ	$p \pm m$
Зима	48,9	25,4 $\pm$ 1,0	44,5	20,6 $\pm$ 0,9	3,3	22,3 $\pm$ 3,4
Весна	41,0	20,9 $\pm$ 0,9	47,7	22,1 $\pm$ 0,9	2,9	19,6 $\pm$ 3,3
Лето	50,3	25,7 $\pm$ 1,0	60,2	27,8 $\pm$ 1,0	3,8	25,8 $\pm$ 3,6
Осень	55,0	28,0 $\pm$ 1,0	63,6	29,5 $\pm$ 1,0	4,7	32,3 $\pm$ 3,9

По состоянию проезжей части преобладают все среднегодовые показатели травматизма в условиях сухого дорожного покрытия ( $p < 0,01$ ;  $z > 1,96$ ) (в сравнении со 2-ым по частоте — в условиях мокрой дороги), что совпадает с общероссийскими литературными данными [3, с. 38].

Соотношение погибших к раненым по состоянию дорожного покрытия было одинаковое (в пределах статистической погрешности) и составило 1:15. За исследуемый период времени статистически значимых различий между представленными показателями по годам не установлено.

Уровень и структура пострадавших в ДТП по своей вине в городе Челябинске (среднегодовые значения) по данным областного УГИБДД представлены в таблице 2. Из нее следует, что в подавляющем большинстве получают как смертельную, так и несмертельную травму по своей вине пешеходы ( $p < 0,01$ ;  $z > 1,96$ ). Исходя из этого, несоблюдение правил дорожного движения пешеходами по сравнению с другими участниками дорожного движения значительно чаще приводит к летальному случаю (более чем в 3 раза). За исследуемый период времени статистически значимых различий между представленными показателями по годам не установлено.

На госпитальном этапе оказания медицинской помощи переломы костей скелета наблюдались у 2/3 травмированных без наступления летального исхода и почти у всех травмированных в ДТП с летальным исходом, что выше общероссийских данных за последние годы.

**Таблица 2.**

**Уровень и структура пострадавших в ДТП по своей вине  
в городе Челябинске (среднегодовые значения)**

Категория пострадавших	Погибли		Ранены	
	абс	p±m	абс	p±m
Водители	32,8	28,5±4,2	356,5	32,0±1,4
Пассажиры	0,3	0,3±0,3	26,3	2,4±0,5
Пешеходы	81,8	71,2±4,2	732,6	65,6±1,4

Среди всех категорий граждан, участвующих в дорожном движении, в случаях со смертельными исходами ДТП преобладают ( $p < 0,05$ ;  $z > 1,96$ ) множественные переломы с большим количеством сочетаний переломов костей черепа, грудной клетки, таза, в то время как среди травмированных без наступления летального исхода — изолированные переломы костей голени, переломы грудной клетки и множественные переломы с большим числом переломов трубчатых костей конечностей.

Установлена прямая сильная корреляционная связь ( $r_{xy} = +0,8$ ) между возрастом признанных инвалидами и смертельно травмированных пострадавших и фоновой соматической патологией, что становится одной из причин неблагоприятных исходов дорожных травм.

При судебно-медицинской экспертной оценке медицинских документов в группе смертельно травмированных по сравнению с группой травмированных без наступления летального исхода пострадавших в ДТП статистически достоверно выше ( $p < 0,05$ ;  $z > 1,96$ ) (в 3 раза) количество пациентов с недиагностированными повреждениями. В подавляющем большинстве случаев ( $p < 0,05$ ;  $z > 1,96$ ) это обусловлено тяжестью травмы, требующей широкого спектра исследований в течение короткого периода времени, что не всегда возможно по жизненным показаниям.

В ходе настоящего исследования установлено, что к факторам риска инвалидности и смерти вследствие травм, полученных в ДТП относятся ( $p < 0,05$ ;  $z > 1,96$ ):

- повреждения внутренних органов в виде ушиба или разрыва паренхиматозных или полых органов;
- ушибы спинного мозга и тяжелые черепно-мозговые травмы, переломы костей скелета, шок любой степени и генеза;

- наличие фоновой соматической патологии — сердечно-сосудистой системы, органов дыхания, сахарного диабета, цирроза печени;
- тяжесть травмы по шкале ISS более 20 баллов;
- неадекватно оказанная медицинская помощь, равно как и ее отсутствие на месте ДТП и при транспортировке пострадавшего в ЛПУ;
- длительное время (более 1 часа) от момента травмы до обращения в стационар.

Вероятность неблагоприятного исхода также повышается в случае, если пострадавший был пешеходом ( $p < 0,05$ ;  $z > 1,96$ ). Следует отметить, госпитализация в непрофильные отделения осложняет течение травмы, увеличивает сроки лечения и приводит к инвалидности ( $p < 0,05$ ;  $z > 1,96$ ). Так, при стойкой утрате трудоспособности в 6 раз возрастает количество больных, переведенных в период госпитализации из одного лечебно-профилактического учреждения в другое ( $p < 0,05$ ;  $z > 1,96$ ).

## **2. Ретроспективная оценка качества оказанной медицинской помощи и причин неблагоприятных исходов дорожно-транспортных травм**

Бригадой СМП доставляются в ЛПУ пострадавшие в 2,5 раза статистически ( $p < 0,01$ ;  $z > 2,57$ ) чаще по сравнению с общей совокупностью других эвакуационных способов транспортировки: переведены из другого ЛПУ  $11,0 \pm 1,6$  % пострадавших, самостоятельно обратились —  $11,3 \pm 1,6$  %, по направлению травмпункта —  $6,8 \pm 1,3$  %, доставлены бригадой СМП —  $70,9 \pm 2,3$  %. Необходимо отметить, что в  $11,7 \pm 1,7$  % случаев от момента травмы до приезда медицинских работников на место происшествия проходило более 20 минут, а прошло более 60 минут от момента травмы до госпитализации пострадавшего — в  $12,7 \pm 1,7$  %.

При анализе форм № 114/у установлено, что переведены из других ЛПУ для долечивания большинство —  $50,0 \pm 7,2$  % пострадавших, самостоятельно обратились с нетяжелыми травмами в приемный покой больницы —  $8,3 \pm 2,6$  %, доставлены бригадой СМП —  $41,7 \pm 7,0$  %. Отмечается преобладание лиц, доставленных бригадой СМП, и лиц, переведенных из других ЛПУ, над самостоятельно обратившимися в приемный покой гражданами ( $p < 0,01$ ;  $z > 2,68$ ). Причем, среди различных категорий участия в дорожном движении абсолютное большинство случаев госпитализаций бригадой скорой медицинской помощи среди инвалидов, как и среди общей

совокупности несмертельно травмированных, приходилось на пешеходов (75,0±9,7 %). Кроме того, ранее, у несмертельно пострадавших в ДТП не преобладал такой способ эвакуации в стационар, как «переведен из другого ЛПУ». Таким образом, можно предположить, что госпитализация в непрофильные отделения осложняет течение травмы, увеличивает сроки лечения и приводит к тяжким последствиям.

Отмечается довольно высокий ( $p < 0,05$ ;  $z > 1,96$ ) уровень всех дефектов в оказании медицинской помощи пострадавшим в ДТП на госпитальном этапе (во всех исследуемых случаях раненных и в 69,3±2,5 % погибших от травм в стационаре).

Дефекты в организации и оказании медицинской помощи в подавляющем большинстве случаев ( $p < 0,05$ ;  $z > 1,96$ ) вызваны тремя группами неудовлетворительного оказания медицинской помощи:

- поздним по срокам лечением,
- отсутствием лечения сопутствующих заболеваний,
- не адекватным лечением.

В результате судебно-медицинского и клинико-экспертного исследования медицинских документов отмечено большое количество дефектов ведения медицинской документации.

Так, среди травмированных без наступления летального исхода в ДТП дефекты в оформлении медицинской документации были отмечены во всех исследуемых случаях, в то время как среди случаев с летальным исходом таковые недочеты установлены лишь в 24,0±2,3 % медицинских карт стационарных больных. Это связано с меньшим количеством рутинных процедур, которых необходимо провести пострадавшему, меньшим объемом записей в документах по умершим пациентам. Дефекты данного блока имеют различное распространение: в подавляющем большинстве случаев они представлены дефектами в ведении дневников курации (43,4±3,5 %), в описании анамнеза травмы (14,3±1,6 %), отсутствием указания на соответствие крови пострадавшего группе по системе АВО и резус-фактору (19,0±1,7 %).

Особо следует отметить, что, в лечении группы лиц с последующей инвалидностью по отношению к другим группам пострадавших на 20 % чаще лечение было запоздалое ( $p < 0,05$ ;  $z > 1,96$ ), и в 2 раза чаще — неадекватно тяжести.

Выявленные в ходе исследования первоначальные причины инвалидности пострадавших в дорожно-транспортных происшествиях, имеют следующую последовательность ( $p < 0,01$ ;  $z > 2,6$ ): первое ранговое место статистически достоверно занимают переломы костей

нижних конечностей (в  $45,8 \pm 5,7$  %), второе — сочетанные травмы, захватывающие две и более области тела (в  $20,8 \pm 4,3$  %). Существенно реже первичная инвалидность обусловлена повреждениями головы, шеи и туловища (в  $12,5 \pm 3,7$  %) и переломами верхних конечностей (в  $8,4 \pm 2,6$  %).

При ретроспективном анализе структуры непосредственных причин инвалидности пострадавших установлено, что статистически высоко достоверно ( $p < 0,01$ ;  $z > 2,6$ ) большее число случаев тяжелых последствий обусловлено тяжестью травмы вследствие многокомпонентности повреждений (в  $58,3 \pm 7,1$  %) и атипичностью клиники повреждения, замедления репаративных процессов (в  $18,8 \pm 5,6$  %), меньшее — субъективными препятствиями со стороны пострадавшего в виде позднего обращения за медицинской помощью (более чем 1 сутки после травмы), добровольного отказа от лечения (в  $6,2 \pm 3,5$  %). Необходимо отметить, что  $16,7 \pm 5,4$  % случаев такого вида последствий можно было избежать при соблюдении сроков до оперативного лечения переломов длинных трубчатых костей, установленных федеральными и местными стандартами оказания медицинской помощи, методическими рекомендациями и руководствами в отношении лиц с травмами различной локализации на госпитальном этапе.

При сопоставлении критериев установления различных групп инвалидности и процентов стойкой утраты общей трудоспособности (приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 24 апреля 2008 г. № 194н «Об утверждении медицинских критериев определения степени тяжести вреда, причиненного здоровью человека») установлено, что 3 группа инвалидности соответствует 20—80 % стойкой утраты общей трудоспособности, 2 группа — 50—75 %, 1 группа — 60—70 %. Исходя из этого, повреждения, приведшие к 1 и 2 группе инвалидности можно априори квалифицировать как тяжкий вред здоровью по признаку стойкой утраты общей трудоспособности не менее чем на 1/3.

При судебно-медицинском экспертном исследовании медицинских документов умерших в медицинских учреждениях города Челябинска статистически достоверно ( $p < 0,01$ ;  $z > 2,01$ ) преобладает причина смерти, обозначенная в МКБ-10 как «Т 06.8. Другие уточненные травмы с вовлечением нескольких областей тела» (встречается в  $80,4 \pm 2,5$  %).

Существенную часть больничных летальных исходов составляет досуточная летальность — в  $49,0 \pm 3,2$  % случаев. Непосредственными причинами смерти в 1-е сутки были гиповолемический шок тяжелой

степени, тяжелая черепно-мозговая травма с разрушением вещества головного мозга и внутричерепными кровоизлияниями. В последующие дни пребывания пострадавших в ЛПУ причиной смерти явились жировая эмболия, ТЭЛА или гнойно-септические осложнения.

В группе с летальным исходом ДТТ статистически значимо по сравнению с группой лиц с выздоровлением после травмы было больше ( $p < 0,05$ ;  $z > 1,96$ ) число пострадавших с переломами костей скелета: встречалось в  $96,2 \pm 1,2$  % и в  $60,5 \pm 2,6$  % случаев соответственно. Кроме того, при сравнительной статистической обработке структуры переломов этих групп (таблица 3) выявлено преобладание ( $p < 0,05$ ;  $z > 1,96$ ) в группе «умершие» переломов черепа и множественных переломов (в 2 и 3,5 раза соответственно).

**Таблица 3.**

**Сравнение групп «выздоровление» и «умершие»  
по переломам костей (в процентах)**

<b>Критерий</b>	<b>выздоровление n=216</b>	<b>летальный исход n=230</b>
Перелом бедра	10,6±2,1*	2,6±1,0*
Перелом голени	25,9±3,0*	1,3±0,7*
Перелом грудной клетки	9,7±2,0	7,8±1,8
Множественные переломы	20,4±2,7*	73,0±2,9*
Перелом костей предплечья	3,2±1,2*	0,0±0,0*
Перелом костей таза	11,1±2,1*	3,5±1,2*
Перелом черепа	5,6±1,6*	11,7±2,1*
Прочие переломы	13,4±2,3*	0,0±0,0*

*Примечание* \* — статистическая значимость различий  $p < 0,05$  ( $z > 1,96$ )

Наибольшая часть наступления ( $p < 0,05$ ;  $z > 1,96$ ) смертельных случаев, как и у лиц со стойкой утратой трудоспособности, имеет прямую причинно-следственную связь с тяжестью травмы ( $53,7 \pm 2,7$  %). В меньшей степени ( $p < 0,05$ ;  $z > 1,96$ ) как по количеству, так и по отношению к непосредственным причинам стойкой утраты трудоспособности, летальные исходы были связаны с атипичностью течения травмы (в  $10,6 \pm 1,7$  %) или с субъективными препятствиями со стороны пациента (в  $2,9 \pm 0,9$  %). Установлено, что хотя и меньше по сравнению со случаями инвалидности, но  $3,3 \pm 1,1$  % такого рода неблагоприятных исходов можно было избежать при соблюдении



нормативных актов, регулирующих оказание медицинской помощи на догоспитальном этапе лицам с дорожно-транспортными травмами и  $7,4 \pm 1,4$  % — на госпитальном этапе. По причине диагностических дефектов, допущенных в стационаре, зафиксировано  $80,0 \pm 8,0$  % случаев смертельных исходов, по причине клинических упущений в лечении (лечение осуществлялось неадекватное, не в полном объеме отвечающее требованиям стандартов медицинской помощи) —  $20,0 \pm 8,0$  %.

### **3. Методика расчета прогноза исхода дорожно-транспортной травмы и оценки качества и объема медицинской помощи в условиях стационара**

В ходе исследования была разработана методика расчета прогнозирования исхода травмы, основанная на результатах медико-социального исследования дорожно-транспортных травм и их последствий, на введении балльной системы оценки основных признаков, влияющих на исход (таблица 4) с последующим суммированием полученных баллов.

Разработанные признаки и балльная оценка факторов риска неблагоприятного исхода дорожно-транспортной травмы представлены в таблице 4. В основу методики положена оценка тяжести травмы по шкале ISS. Хотя шкала ISS при подсчете баллов учитывает повреждения, но в недостаточной степени для прогнозирования отдаленного исхода (в том числе и инвалидизации), поэтому мы искусственно понизили значение ISS и выделили некоторые повреждения отдельно — они оказывают существенное влияние на исход равный количеству баллов. Также нами для повышения чувствительности методики были введены некоторые корригирующие признаки: наличие и характер фонового соматического заболевания, кем доставлен в приемный покой стационара и через какое время после травмы, уровень оказания медицинской помощи до госпитализации, категория участия в дорожном движении пострадавшего и степени тяжести вреда здоровью.

Данные баллы устанавливали на основании результатов исследований — определения факторов риска неблагоприятных исходов дорожно-транспортных травм и степени их влияния на исход (корреляционно-регрессивный анализ).

Прогнозирование исхода рекомендуется применять при множественных и сочетанных травмах в период от 3 до 30 дней после травмы.

**Таблица 4.**

**Балльная оценка тяжести дорожно-транспортной травмы**

№ п/п	Признаки	Балл(ы)	
		ЛПУ	СМЭ
1	Повреждения внутренних органов: отсутствуют	0	0
	тяжелая черепно-мозговая травма	10	10
	ушиб или разрыв легкого	7	7
	ушиб или разрыв печени	17	17
	ушиб или разрыв почки	10	10
	ушиб или разрыв уретры и мочевого пузыря	4	4
	ушиб или разрыв селезенки, или кишечника и брыжейки, или сердца, или ушиб спинного мозга	80	80
прочие повреждения	3	3	
2	Переломы костей скелета: отсутствуют	0	0
	множественные переломы одной кости	4	4
	множественные переломы различных костей	7	7
	переломы черепа	4	4
	прочие переломы	3	3
3	Шок любой степени и генеза: имеется / отсутствует	20/0	20/0
4	Фоновая соматическая патология: отсутствует	0	0
	заболевания сердечно-сосудистой системы (ИБС, ГБ)	3	3
	заболевания системы органов дыхания (ХОБЛ, бронхиальная астма), или сахарный диабет, или цирроз печени	10	10
5	Тяжесть травмы по шкале ISS: 1—10 баллов	5	5
	11—20 баллов	10	10
	21—30 баллов	15	15
	31—40 баллов	40	40
	41 и более баллов	80	80
6	Доставлен в ЛПУ: бригадой скорой медицинской помощи	0	0
	неспециализированным транспортном	3	3
7	Время от момента травмы до госпитализации пострадавшего в ЛПУ: до 1 часа	0	0
	более 1 часа	5	5

8	Уровень оказания медицинской помощи до поступления: не оказывалась / оказывалась не в полном объеме / оказывалась в полном объеме	10/3 0	10/3 0
9	Категория участия в дорожном движении: пешеход / водитель или пассажир	5 2	5 2
10	Наличие квалифицирующих признаков тяжкого вреда здоровью (приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 24 апреля 2008 г. N 194н «Об утверждении медицинских критериев определения степени тяжести вреда, причиненного здоровью человека»)	6	6
Сумма			

Прогнозирование исхода дорожно-транспортной травмы проводят путем суммирования баллов по каждому из пунктов:

- если сумма баллов всех перечисленных признаков в пределах от 0 до 24 баллов — прогноз благоприятный (выздоровление);
- если сумма баллов соответствует 25—49 баллам — прогноз условно благоприятный (выздоровление / инвалидность);
- при сумме баллов 50—69 — прогноз условно неблагоприятный (инвалидность);
- сумма баллов в 70—109 соответствует неблагоприятному прогнозу (инвалидность / смерть);
- при значении 110 баллов и более прогноз считается крайне неблагоприятный (летальный исход).

Медицинская карта стационарного больного (форма № 003/у) как источник информации недостаточно достоверна для эффективного и объективного контроля качества проведения лечебно-диагностических мероприятий пострадавшим в ДТП. Разработанный вкладыш в карту стационарного больного (таблица 4) позволяет организовать судебно-медицинскую экспертизу контроля качества по конечному результату и выявить степень влияния дефектов диагностики и лечения на госпитальном этапе на неблагоприятный исход.

После оказания медицинской помощи пациенту лечащий врач (дежурный врач или врач приемного отделения) заполняет третью графу: подчеркивает выявленные на момент выписки или смерти баллы, соответствующие признакам. В результате суммирования полученных баллов выводится индекс лечебно-диагностических мероприятий, проведенных в стационаре (ИЛ).

Специалист в области судебной медицины при проведении экспертизы по материалам следственного и судебного дела заполняет

четвертую графу: подчеркивает выявленные на момент экспертизы (в том числе по результатам заключения эксперта или акта судебно-медицинского исследования трупа или освидетельствования) баллы, соответствующие признакам. В результате суммирования выявленных баллов определяется индекс повреждений, выявленных при экспертизе (в том числе по результатам заключения эксперта или акта судебно-медицинского исследования трупа или освидетельствования) (ИС).

Экспертная оценка качества и объема медицинской помощи в условиях стационара травмированному в дорожно-транспортном происшествии производится по следующей формуле:

$$\mathcal{E} = \left( 1 - \frac{\text{ИС} - \text{ИЛ}}{\text{ИС}} \right) \times 100\% \quad (1)$$

где:  $\mathcal{E}$  — экспертная оценка качества и объема медицинской помощи в условиях стационара, выраженная в процентах;

ИС — индекс повреждений, выявленных при судебно-медицинской экспертизе;

ИЛ — индекс проведения лечебно-диагностических мероприятий в стационаре.

При значении экспертной оценки 95—100 % оказание медицинской помощи в стационаре трактуется как очень высокое, 80—94 % — как высокое, 65—79 % — как среднее, 50—64 % — как низкое и менее 50 % — как очень низкое. Значение менее 65 % говорит о плохо проведенном лечении и наличии прямой причинно-следственной связи с неблагоприятным исходом при наступлении такового.

Разработанная методика оценки тяжести и прогнозирования исхода дорожно-транспортной травмы может легко использоваться в судебно-медицинской экспертной практике с целью последующего судебно-медицинского сопоставления предполагаемого и наступившего исхода, а в случае наступления инвалидности и летального исхода — для определения причинно-следственной связи между наступившим неблагоприятным исходом лечения дорожно-транспортной травмы и качеством оказанной медицинской помощи.

### **Заключение**

Уровень дорожно-транспортного травматизма в городе Челябинске имеет устойчивую динамику роста за пятилетний период на 24,5 % по количеству пострадавших, на 25,2 % по количеству травмированных на 100 тыс. населения, на 12,8 % возросло количество погибших в результате ДТП.

Средний возраст пострадавших в ДТП составил  $45,5 \pm 0,5$  года. Статистически достоверно различие среднего возраста пострадавших без тяжелых последствий ( $41,5 \pm 0,9$  года) и травмированных с летальным исходом ( $51,9 \pm 1,3$  года).

Основные медицинские факторы риска неблагоприятных исходов дорожно-транспортных травм включают шок любой степени и генеза, ушибы и разрывы внутренних органов, тяжелые черепно-мозговые и спинно-мозговые травмы, множественные переломы костей скелета, наличие фоновой соматической патологии; тяжесть травмы по шкале ISS более 20 баллов, наличие квалифицирующих признаков тяжелого вреда здоровью, доставка пострадавшего в ЛПУ неспециализированным транспортом, госпитализация более чем через 1 час после травмы, не оказание или оказание не в полном объеме медицинской помощи на месте происшествия и в процессе эвакуации с места ДТП.

Выполнение требований нормативных документов, регламентирующих оказание медицинской помощи пострадавшим в ДТП, позволяет предотвратить до 22,1 % случаев инвалидности и до 12,2 % летальных исходов.

Отмечается довольно высокий уровень всех дефектов в оказании медицинской помощи пострадавшим в ДТП на госпитальном этапе: диагностики, ведения и лечения больных, организационно-тактических и дефектов ведения медицинской документации.

Наибольшее количество дефектов связано с проведением диагностических мероприятий — 63,9 % случаев, с обеспечением лечебного процесса — 22,3 % случаев.

Организационно-тактические и дефекты ведения медицинской документации составили 76,6 % случаев.

Судебно-медицинская экспертиза на основании факторов риска неблагоприятного исхода ДТП выявила прямую причинно-следственную связь между дефектами оказания медицинской помощи на госпитальном этапе и случаями инвалидности (в 16,7 %) и летальными исходами пострадавших в ДТП (в 7,4 %).

Разработанная методика прогнозирования исходов дорожно-транспортных травм с использованием балльной оценки тяжести травмы и медико-социальной характеристики пострадавшего позволяет определить наличие причинно-следственной связи между качеством диагностики и наступления неблагоприятного исхода оказания медицинской помощи в условиях стационара при проведении экспертиз по материалам уголовных и гражданских дел.

*Список литературы:*

1. Быховская О.А., Андреев В.В., Бабаханян Р.В. Организация судебно-медицинских экспертиз по претензиям к стоматологам в связи с гражданскими исковыми делами // Судебно-стоматологическая экспертиза: состояния, перспективы развития и совершенствования: Сборник научных работ. — М.: «РЦСМЭ», 2001. — С. 99—101.
2. Кравец Н.С., Рылов А.И. Оптимизация организации оказания помощи пострадавшим с политравмой // II Московский международный конгресс травматологов и ортопедов «Повреждения при дорожно-транспортных происшествиях и их последствия: нерешенные вопросы, ошибки и осложнения»: Сборник тезисов. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. — С. 37.
3. Манаков Л.Г., Кулеша Н.В. Дорожно-транспортный травматизм: эпидемиология, профилактика, организация медицинской помощи. — Благовещенск, 2006. — 176 с.
4. Минроманов А.М., Саклаков А.В., Самойлов В.В. Пути улучшения оказания медицинской помощи при дорожно-транспортном травматизме // II Московский международный конгресс травматологов и ортопедов «Повреждения при дорожно-транспортных происшествиях и их последствия: нерешенные вопросы, ошибки и осложнения»: Сборник тезисов. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. — С. 41.
5. Мирошниченко А.Г. Распределение погибших по срокам смерти после дорожно-транспортного происшествия // Скорая медицинская помощь. — 2007. — № 1. — С. 33—35.
6. Николаева Е.В. Травмы конечностей: медицинская экспертиза // Главный врач. — 2003. — № 1—2. — С. 48—52.
7. Рачиоппи Ф. Предупреждение дорожно-транспортного травматизма: перспективы здравоохранения в Европе. — Женева: Всемирная организация здравоохранения, 2004. — 89 с.
8. Скалетта Т., Шайдер Д. Неотложная травматология, 2-ое издание. — М.: Медицинское информационное агентство. — 2006. — 744 с.
9. Соколов В.А. Множественные и сочетанные травмы. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. — 512 с.
10. Якунин С.А. Эпидемиологические особенности автомобильного травматизма в России и за рубежом // Судебно-медицинская экспертиза. — 2007. — Т. 50, № 4. — С. 8—13.
11. Mock C.N. Trauma mortality patterns in three nations at different economic levels: implications for global trauma system development // Journal of Trauma, 1998, 44:804—814.
12. Nantulya V.M. The global challenge of road traffic injuries: can we achieve equity in safety? // Injury Control and Safety Promotion, 2003, 10:3\_7.
13. Peden M. World report on road traffic injury preventions. — Geneva: World Health Organization, 2004. — 246 p.

14. Selker H.P. Systems for comparing actual and predicted mortality rates: Characteristics to promote cooperation in improving hospital care // *Ann. of Intern Med.* — 1993. — Vol. 118. — P. 820—822.
15. Sivak M. Human factors and highway-accident causation: some theoretical considerations // *Accid. Anal Prev.* 1981, 13:61\_64.
16. Suissa S. Risk factors of poor prognosis after whiplash injury // *Pain Res. Manag.* 2003; 8(2):69—75.

## ГЛАВА 6.

### ПРОБЛЕМА КАЧЕСТВА ПРОВЕДЕНИЯ СУДЕБНО-МЕДИЦИНКОЙ ЭКСПЕРТИЗЫ

#### **Введение**

Экспертиза — самостоятельный юридический институт в уголовном процессе, охватывающий понятие эксперта как физического лица, осуществляющего процесс экспертного исследования, и понятие экспертизы как действия эксперта и заключения экспертов, являющихся особым самостоятельным видом доказательств по судебным делам [1].

Предметом судебно-медицинской экспертизы являются медико-биологические факты (явления, процессы, обстоятельства), их связи и отношения, содержащие в себе и отражающие собой данные, необходимые и используемые для целей доказывания юридически значимых обстоятельств [4].

Роль и значение судебно-медицинской экспертизы при расследовании и рассмотрении судебно-следственных дел чрезвычайно велика. По некоторым уголовным делам, особенно связанным с преступлениями против личности, заключение эксперта нередко имеет решающее значение как источник доказательства, помогающий раскрыть преступление и правильно разрешить судебное дело [1, 2].

Ошибочная экспертиза, наоборот, запутывает дело и может приводить к крайне тяжёлым последствиям для отдельных граждан и общества в целом. Фактически от заключения эксперта зависят честь, свобода и даже жизнь граждан [24].

Эксперт должен основывать своё заключение на точных научных данных, на конкретных результатах произведённых по делу исследований, на других материалах этого дела. В своём заключении он должен строго отделять достоверное от вероятного [22].

Анализ причинно-следственных зависимостей в оценке причины смерти и условий её наступления является обязанностью судебно-медицинского эксперта-танатолога [10]. При этом следует строго соблюдать принцип экспертной компетенции [2, 10, 22]. Эксперт обязан отказаться от ответа на вопросы, выходящие за пределы его компетенции, и может отказаться от заключения, если материалов для заключения будет недостаточно [22].

Когда первичная экспертиза проведена неполно и заключение эксперта не удовлетворило органы расследования или суда или противоречит другим материалам дела, при необоснованности заключения эксперта или сомнениях в его правильности проводится



повторная судебно-медицинская экспертиза [2, 31]. Нередко основанием для назначения повторной экспертизы служит консультативное заключение или мнение специалиста, данное по просьбе обвиняемого, подозреваемого, истца, ответчика или их законного представителя [10].

В повседневной судебно-медицинской практике нередко приходится наблюдать формально-поверхностное проведение танатологических экспертиз, особенно в «банальных», на первый взгляд, случаях. Это ведёт к необоснованным экспертным выводам и может повлечь роковые юридические последствия [5].

Критический разбор таких инцидентов крайне важен и полезен с практической точки зрения. Поэтому представляем два из подобных примеров, послуживших материалами для производства независимой повторной медицинской экспертизы, проведённой в Тверском центре судебных экспертиз за последний год. Первый случай связан с дорожно-транспортным происшествием (ДТП), второй касается уголовного дела по факту преднамеренного убийства.

### **1. Непростые нюансы «простого» случая**

В Тверской центр судебных экспертиз для проведения независимой экспертизы по адвокатскому запросу поступили материалы уголовного дела, касающиеся наезда автомобиля на пешехода с причинением потерпевшему тяжких телесных повреждений, повлёкших его смерть.

Из материалов дела известно, что гр-н И., выезжая с места парковки на небольшой скорости, совершил наезд на гр-ку К., 86 лет, оказавшуюся на проезжей части вблизи места парковки. (Сам водитель, гр-н И., отрицает факт наезда).

В результате ДТП потерпевшая гр-ка К. получила множественную травму нижних конечностей: закрытый перелом обеих костей правой голени, перелом левого бедра в средней трети.

Потерпевшая гр-ка К. была госпитализирована в специализированный стационар, где находилась 42 дня вплоть до наступления неожиданного, остро наступившего летального исхода. В ходе лечения ей было проведено скелетное вытяжение, а затем 2 оперативных вмешательства с целью фиксации отломков повреждённых костей.

На всём протяжении пребывания в стационаре больная часто жаловалась на боли в области сердца, что требовало неоднократных осмотров кардиолога и многочисленных электрокардиографических исследований для исключения острой коронарной патологии, прежде всего, инфаркта миокарда.

В Акте судебно-медицинского исследования трупа гр-ки К. записан следующий диагноз (приводится с некоторыми несущественными сокращениями): «множественная травма нижних конечностей: закрытый несросшийся перелом костей правой голени (косо-вертикальный перелом большеберцовой кости в нижней трети и перелом малоберцовой кости в верхней трети), перелом левой бедренной кости в средней трети (многооскольчатый, сросшийся ко времени смерти); хроническая ишемическая болезнь сердца — атеросклероз венечных артерий сердца, атеросклеротический кардиосклероз».

В Заключении эксперта, в частности, сказано, что смерть гр-ки К. последовала от множественной травмы нижних конечностей, осложнившихся развитием тяжёлой травматической болезни; что такая травма является опасной для жизни и по этому признаку относится к категории телесных повреждений, причинивших тяжкий вред здоровью; что между возникновением травмы и наступлением смерти имеется прямая причинная связь; что данные телесные повреждения получены в результате наезда автомобиля на потерпевшую гр-ку К.

На основании результатов проведённой судебно-медицинской экспертизы водителю автомобиля гр-ну И. предъявлено обвинение в нанесении гр-ке К. телесных повреждений, причинивших тяжкий вред здоровью и повлёкших смерть, по неосторожности.

Однако заключение судебно-медицинского эксперта, явившееся основанием для предъявления указанного обвинения гр-ну И., представляется необоснованным и, поэтому, крайне сомнительным, и вот почему.

Сначала немного теории. Приводимые положения хорошо известны, но, как будет показано далее, не всегда учитываются в практической экспертной работе. Между тем, они крайне важны для составления и обоснования достоверных экспертных заключений.

При ударе движущимся легковым автомобилем на теле пострадавшего пешехода выявляются 3 группы повреждений: 1) от первичного удара (бампер-повреждения голеней: ссадины, кровоподтеки, ушибленные раны, переломы берцовых костей; обширные кровоподтеки в тазобедренной области); 2) от вторичного удара частями машины (повреждения головы, туловища, верхних конечностей); 3) от удара о дорогу (ссадины и ушибленные раны на выступающих частях лица и головы, на тыле кистей, в области локтевых и коленных суставов) [3, 15, 28, 31, 34].

Перелом обоих диафизов костей голени встречается значительно чаще изолированных переломов одной кости [8, 25]. Механизм повреж-

дения может быть прямым (поперечные и многооскольчатые переломы, типичный пример — бампер-перелом [2, 3, 8, 11, 12, 19, 30, 31, 34]) и непрямым, в частности, в виде скручивания (винтообразный перелом) [8, 19, 25, 31]. Винтообразный перелом возникает при резком повороте тела, если стопа фиксирована на месте [19, 25, 31]. При этом характерна локализация переломов берцовых костей на противоположных концах, на что обращается особое внимание [8].

Перелом диафиза бедренной кости происходит под действием прямого удара в область бедра, при падении наружной поверхностью бедра на твердый предмет, при действии не прямой силы [3, 20, 21, 31]. Прямые переломы, как правило, сопровождаются значительным ушибом и даже размождением мягких тканей [20]. К **множественным** травмам относятся два и более повреждения в пределах одной анатомической области [11, 27]. **Сочетанная** травма — это повреждение опорно-двигательного аппарата и одного или нескольких внутренних органов, включая головной мозг, причём одно из повреждений обязательно является опасным для жизни [11].

Стадийность течения клинических проявлений тяжелой сочетанной травмы и ее осложнений послужили основанием для возникновения понятия «травматическая болезнь» [9, 26, 27, 32, 33]. Компоненты травматической болезни [33]: 1) ранний этап: травматический шок, кровопотеря, травматический токсикоз, нарушение функций непосредственно повреждённых органов; 2) поздний этап: воспалительные, дистрофические и репаративные процессы, вторичные нарушения функций органов; 3) период отсроченных проявлений: постепенное восстановление функций организма, возникновение вторичных нарушений и осложнений (абсцессы, флегмоны, остеомиелиты, сепсис, раневое истощение).

Анализ представленных материалов дела позволяет установить истинный механизм травмообразования у потерпевшей гр-ки К. и причину её смерти.

Имеющиеся у гр-ки К. повреждения не характерны ни для одной из фаз наезда автомобиля на пешехода. Так, переломы костей голени по своему виду не могут быть отнесены к бампер-перелому: перелом большеберцовой кости косо-вертикальный, то есть скрученный; уровень его различен по сравнению с уровнем перелома малоберцовой кости (нижняя и верхняя трети соответственно).

Механизм образования описанных переломов костей голени не является прямым, обусловленным ударом бампера автомобиля по голени пешехода в момент наезда. В данном случае механизм травмообразования не прямой — переломы возникли в результате

скручивания голени вдоль продольной оси при резком повороте туловища и фиксированной стопе (правая нога пешехода гр-ки К. в момент травмирования была опорной). Представляется вероятным, что гр-ка К., увидев приближающийся автомобиль, резко повернулась на правой ноге с целью уклониться от наезда. В этот момент и произошёл перелом костей голени.

Затем гр-ка К. упала на твёрдое дорожное покрытие. При этом вполне мог образоваться именно многооскольчатый перелом левой бедренной кости [2, 21, 31].

Факт падения тела гр-ки К. навзничь подтверждает наличие гематомы в мягких тканях теменно-затылочной области, описанной нейрохирургом при поступлении потерпевшей в стационар.

Кроме того, отсутствие повреждений кожи и мягких тканей в месте переломов голени и бедра, зафиксированные при первичном медицинском осмотре во время госпитализации гр-ки К., свидетельствует об отсутствии прямого удара частями движущегося автомобиля.

Таким образом, характер переломов нижних конечностей и механизм их образования позволяют заключить, что прямого контакта автомобиля под управлением гр-на И. с пешеходом гр-кой К., то есть наезда автотранспортного средства на пешехода, не было. Указанные повреждения у потерпевшей гр-ки К. возникли в результате резкого поворота тела при опоре на правую ногу и последующего падения на твёрдое дорожное покрытие.

Важную роль при этом сыграл возрастной фактор (напомним, гр-ке К. 86 лет), влияющий на соотношение органических и минеральных компонентов костной ткани в пользу последнего, что ведёт к повышенной хрупкости и ломкости костей в пожилом и старческом возрасте [1, 2].

Веских оснований говорить о наличии у гр-ки К. на момент смерти тяжёлой травматической болезни также нет. Как отмечено ранее, травматическая болезнь — это результат тяжёлой **сочетанной** травмы, когда наряду с костями конечностей повреждаются внутренние органы. У гр-ки К. имела место лишь **множественная** травма нижних конечностей, а изменений внутренних органов, угрожающих жизни и находящихся в прямой причинно-следственной связи непосредственно с травмой нижних конечностей, не было.

Таким образом, подводя итог сказанному, следует выделить два узловых момента: 1) переломы нижних конечностей у потерпевшей гр-ки К. по механизму образования являются непрямыми и не связаны непосредственно с воздействием частей движущегося автомобиля на тело пешехода; 2) на момент смерти гр-ки К. травматическая

болезнь, фигурирующая в Заключении судебно-медицинского эксперта как непосредственная причина смерти, отсутствовала.

При выяснении истинной причины смерти гр-ки К. следует учесть как её возраст, так и наличие у неё тяжёлой сердечной патологии, которая представлена хронической ишемической болезнью сердца (ХИБС) в виде выраженного коронарного атеросклероза и атеросклеротического кардиосклероза. Именно ХИБС привела гр-ку К. к скоропостижной смерти от острой сердечной недостаточности.

Следует подчеркнуть, что смерть гр-ки К., обусловленная наличием у неё ХИБС, по своему характеру и механизму не находится в причинно-следственной связи с имевшейся травмой нижних конечностей. Указанная травма в данном случае играет роль не **причины** смерти, а является лишь **условием**, способствовавшим её наступлению, своего рода «отягчающим моментом», создающим для организма дополнительную нагрузку. Подобного рода отягчающими факторами, утяжеляющими течение хронических сердечных заболеваний, как известно, могут быть самые разнообразные неблагоприятные воздействия на организм (физические и психические перегрузки, эмоциональный стресс, экстремальные условия внешней среды, сопутствующие заболевания и травмы), а также возраст пациента. Так, по данным исследования М.И. Губайдуллина (2012) [7], риск летального исхода при травмировании лиц старше 65 лет возрастает в 1,3 раза, а лиц с тяжёлой соматической патологией — в 1,8 раза. Рассматриваемый нами случай является типичным примером недооценки со стороны судебно-медицинского эксперта тяжести основного и сопутствующего заболеваний у потерпевшей гр-ки К., важность чего подчёркивают А.В. Капустин и А.И. Исаев (2004) [10].

Таким образом, при проведении судебно-медицинской экспертизы не были учтены перечисленные выше особенности травм, полученных гр-кой К., раскрывающие механизм их образования, в результате чего сделаны малообоснованные и ложные выводы о наезде автомобиля на пешехода гр-ку К. Кроме того, поверхностная и, по существу, неверная трактовка танатогенеза без должного анализа совокупности всех данных для выявления непосредственной причины смерти привела всё к тому же ошибочному экспертному заключению о наличии прямой причинной связи между полученными в результате ДТП телесными повреждениями и смертью гр-ки К. Вместе с тем, важно помнить, что именно тщательный анализ танатогенеза, основанный на достоверном определении непосредственной причины

смерти, помогает избегать необоснованных экспертных выводов и их возможных тяжёлых юридических последствий [5].

## 2. «Мокрое» дело

По адвокатскому запросу для проведения независимой повторной экспертизы в Тверском центре судебных экспертиз рассмотрены материалы уголовного дела по факту преднамеренного убийства.

Из материалов дела известно, что в ходе инцидента, возникшего между гр-м К. и гр-м С. на бытовой почве, первый нанёс второму ножевое ранение шеи, после чего вызвал «Скорую помощь», доставившую потерпевшего С. в Центральную районную больницу. При госпитализации потерпевшему С. была оказана своевременная и адекватная первая медицинская помощь. Поведена остановка кровотечения из раны шеи путём тугого бинтования. В связи с подозрением на повреждение сонной артерии (?) из областного центра вызван сосудистый хирург.

Весь посттравматический период до момента оперативного вмешательства состояние пациента С. оставалось стабильным, кровотечение не возобновлялось, не было признаков, угрожающих жизни. По величине шокового индекса Альговера-Брубера [14] кровопотеря на момент госпитализации составила около 600 мл, то есть не более 15 % объёма циркулирующей крови (ОЦК). Анализ крови потерпевшего С. при поступлении в стационар находился в пределах допустимой нормы.

Спустя около 10 часов после получения потерпевшим С. травмы, прибывший областной специалист произвёл оперативное вмешательство с целью ревизии сосудов шеи. Правая общая сонная артерия в нижней трети шеи оказалась интактной. В ходе проведения операции возникло массивное кровотечение, возникшее из якобы обнаруженного повреждения правой внутренней яремной вены (ПВЯВ). Стенка вены ушита. Одномоментная кровопотеря в результате интраоперационного кровотечения составила свыше 2000 мл. Через 10 мин. У потерпевшего С. наступила остановка сердца. В течение часа проводились реанимационные мероприятия. Введено 280 мл плазмы и 750 мл эритроцитарной массы. Неоднократно восстанавливался сердечный ритм, но затем вновь наступала асистолия.

Судебно-медицинский эксперт, производивший исследование трупа гр. С., констатировал, в частности, следующее. На передней поверхности шеи в средней трети по центру больше справа имеется рана, состоящая из вертикальной и горизонтальной частей. Горизонтальная часть — линейная рана длиной 10,5 см, нижний

её край расположен на 7,5 см выше ярёмной вырезки грудины. По ходу раневого канала обнаружена ушитая горизонтальная рана широкой фасции шеи длиной 13 см., с ровными краями, острыми концами. В 2,5 см от правого угла горизонтальной раны кожи вертикально вниз отходит линейная рана с ровными краями длиной 5,2 см, нижний угол которой находится в 3,5 см от ярёмной вырезки грудины. В мягких тканях правой боковой поверхности шеи определяется массивное кровоизлияние размерами 10,5 x 9,5 x 4,5 см. Имеется горизонтально ориентированное повреждение стенки ПВЯВ линейной формы, расположенное в 4,5 см от места слияния её с подключичной веной. Каких-либо других повреждений на шее не обнаружено.

В выводах, содержащихся в Заключение эксперта, сказано, что смерть гр-на С. последовала от геморрагического шока, осложнившего массивную кровопотерю, возникшую в результате получения резаной раны шеи; что между возникновением травмы и наступлением смерти имеется причинная связь; что такая травма является опасной для жизни и по этому признаку относится к категории телесных повреждений, причинивших тяжкий вред здоровью потерпевшего С.

На основании результатов проведённой судебно-медицинской экспертизы против гр-на К. возбуждено уголовное дело с обвинением в преднамеренном убийстве гр-на С. Однако упомянутое заключение судебно-медицинского эксперта представляется необоснованным и ошибочным.

Прежде всего, обсудим вопрос о происхождении раны на шее потерпевшего С. Здесь следует согласиться с одним из выводов судебно-медицинской экспертизы относительно того, что данная рана образовалась от двух движений травмирующего предмета по передней поверхности шеи потерпевшего С. Однако, как представляется по данным проведённой нами независимой повторной экспертизы, таких предметов должно быть два. Горизонтальный разрез мог быть нанесён одним из ножей, фигурирующих в Уголовном деле. Вертикальный же разрез на шее потерпевшего С. причинён не ножом, находившимся в руке нападавшего К. во время нанесения телесного повреждения. Это дополнительный хирургический разрез, сделанный во время операции с целью ревизии правой общей сонной артерии в нижней трети шеи. Резаная поперечная рана шеи вследствие получения потерпевшим С. травмы располагалась, как уже указывалось, в средней трети шеи на 7,5 см выше ярёмной вырезки грудины. Полноценно провести ревизию магистральных сосудов шеи через эту рану не представляется возможным. Также невозможно

без дополнительного разреза сшить стенку ПВЯВ, повреждение которой располагалось на расстоянии 4,5 см от места слияния её с правой подключичной веной. Доступ к этой области мог обеспечить только дополнительный операционный разрез, нижний угол которого находился в 3,5 см от ярёмной вырезки грудины, то есть ниже места повреждения ПВЯВ.

Версию о ятрогенном происхождении вертикального разреза на шее потерпевшего С. подкрепляет зафиксированное в нескольких документах (записи первичного осмотра фельдшером «Скорой помощи» потерпевшего С. и его осмотра во время госпитализации, а также протокол операции) описание лишь одной горизонтальной раны. Второй разрез, имеющий вертикальное направление, нигде не зафиксирован.

Кроме того, в протоколе операции имеется следующая фраза: «Послойно ушита операционная рана». То есть речь прямо идёт не о ране, нанесённой потерпевшему С. нападавшим К. и имевшей горизонтальное направление, а о дополнительной операционной ране, расположенной вертикально.

Следует отметить, что недоучёт возможности ятрогенного происхождения вертикального разреза серьёзно сказался на качестве проведённой судебно-медицинской экспертизы и точности сделанных выводов. Так, не проведено дифференцированное гистологическое исследование тканей из краёв обоих разрезов, которое, несомненно, могло бы показать различия тканевых реакций на повреждение, детерминированное временным фактором [13, 17]. Операционный вертикальный разрез был произведён не менее чем 10 часов спустя после получения потерпевшим С. травмы шеи в виде горизонтальной раны. Поэтому в краях последней должна быть достаточно чётко выраженная тканевая реакция на повреждение в виде нарушений микроциркуляции, отёка, клеточной инфильтрации [13, 17]. В то же время, в краях хирургического разреза, произведённого незадолго до смерти пациента С., такая реакция ещё не успевала развиваться.

Особо важным представляется обсуждение вопроса, как в результате нанесения резаной раны шеи потерпевшему С. могла быть изолированно рассечена ПВЯВ без одновременного повреждения соответствующей наружной ярёмной вены, которая располагается рядом, но значительно поверхностнее (практически подкожно) [36], а также без рассечения мощной грудино-ключично-сосцевидной мышцы и окружающей её фасции, прикрывающих спереди ПВЯВ [18, 35]?

В Заключении эксперта состояние правой наружной ярёмной вены не описано, целенаправленной мысли о необходимости такого



исследования не возникло. Кроме того, отсутствие конкретного упоминания о повреждении такого крупного и хорошо заметного анатомического образования, как правая грудино-ключично-сосцевидная мышца, свидетельствует о том, что означенная мышца была цела. Этот факт является важным аргументом против того, что ПВЯВ была повреждена при нанесении нападавшим К. резаной раны на передней поверхности шеи потерпевшего С.

Исходя из изложенного, вполне обоснованно можно считать, что в этот момент повреждена была не **внутренняя**, а **наружная** яремная вена, расположенная поверхностно и более доступная для травмирования. Такая подкожная локализация источника кровотечения легко объясняет его быструю остановку после тугой тампонады раны и наложения давящей повязки на шею потерпевшего С. Трудно представить, что подобные средства оказания первой помощи могли бы быть эффективными при повреждении ПВЯВ, имеющей значительно более крупный диаметр и расположенной глубоко среди мышц шеи.

Кроме того, кровотечение из глубоко расположенной ПВЯВ неминуемо должно было бы привести в обширному кровоизлиянию во внутренние клетчаточные пространства шеи и средостение, чего на аутопсии не было обнаружено.

И, наконец, вернёмся к приведённой ранее информации из Заключения эксперта о локализации горизонтальной раны на шее потерпевшего С. и повреждения стенки ПВЯВ (нижний край раны расположен на 7,5 см выше яремной вырезки грудины, а нижняя граница повреждения ПВЯВ находится в 4,5 см от места её слияния с подключичной веной).

Если учесть, что указанное слияние вен располагается на уровне грудино-ключичного сустава [36], то есть практически почти на одной горизонтальной линии с яремной вырезкой грудины, то окажется, что параллельные друг другу горизонтальные разрезы на коже передней поверхности шеи потерпевшего С. и на стенке ПВЯВ находятся **на разных уровнях**, расстояние между которыми не менее 2—2,5 см по вертикали.

Как раз в той зоне, где расположено повреждение стенки ПВЯВ, то есть в нижней трети шеи, манипулировал оперирующий сосудистый хирург при ревизии правой общей сонной артерии. Причём указанная артерия располагается глубже ПВЯВ, и оба сосуда прикрыты сверху и спереди грудино-ключично-сосцевидной мышцей и окружающей её фасцией [18, 35]. Поэтому при выделении артерии вполне могла пострадать яремная вена.

С другой стороны, если даже считать, полностью проигнорировав приведённые доказательства ятрогенного происхождения вертикальной раны на шее потерпевшего С., что ранение стенки ПВЯВ произошло именно через указанную **вертикальную** рану и причинено рукой нападавшего К., то почему разрез стенки вены имеет **горизонтальное** направление? Эта явная «нестыковка» полностью опровергает такую возможность.

Итак, доказательствами факта повреждения ПВЯВ у потерпевшего С., произошедшего не в результате нанесения ему нападавшим К. резаной раны шеи, а во время проведения оперативного вмешательства, служат следующие объективные данные:

1. разные уровни разреза на передней поверхности шеи (горизонтальная рана) и повреждения ПВЯВ;
2. разные направления разреза на шее потерпевшего С., через который была травмирована ПВЯВ (вертикальное), и разреза на её стенке (горизонтальное);
3. отсутствие повреждения грудино-ключично-сосцевидной мышцы, прикрывающей лежащую глубоко под ней ПВЯВ;
4. отсутствие кровоизлияний во внутренние клетчаточные пространства шеи и средостение;
5. эффективность достаточно простых консервативных средств оказания первой помощи потерпевшему С., приведших к остановке кровотечения из раны шеи.

Таким образом, повреждение правой наружной яремной вены, являвшееся истинным источником кровотечения, и обусловленное травмой, причинённой нападавшим К. потерпевшему С., осталось незамеченным, как во время операции, так и на секционном столе. Повреждение же ПВЯВ у потерпевшего С. в дооперационном периоде отсутствовало. Из этого следует, что ушитый разрез стенки ПВЯВ является искусственным, возникшим в ходе оперативного вмешательства. Другого объяснения его происхождения просто нет и быть не может.

Поэтому судебно-медицинский диагноз, который следует выставить после смерти потерпевшего Султанова С.Х., должен звучать, примерно, так: **Основное заболевание:** Повреждение правой внутренней яремной вены во время хирургической операции по поводу предполагавшегося ранения сонной артерии справа. **Осложнение:** Острая массивная интраоперационная кровопотеря, геморрагический коллапс. **Сопутствующие заболевания:** Резаная рана передней поверхности шеи с повреждением поверхностных вен... (и т. д.).

Следует особо отметить дефекты оказания медицинской помощи потерпевшему С., которые серьёзно осложнили его состояние, главным образом, во время проведения оперативного вмешательства, и в значительной мере способствовали наступлению летального исхода.

Так, остаётся неясным, какие были показания к операции спустя более 10 часов после травмы, учитывая, что весь посттравматический период состояние пациента не было угрожающим для его жизни. Совершенно не обсуждался вопрос о транспортабельности больного и возможности его перевода в специализированное отделение сердечнососудистой хирургии Областной клинической больницы.

Не проведена дифференциальная диагностика артериального и венозного кровотечений, то есть верификация предполагаемого местоположения источника кровотечения. Вместе с тем, этот вопрос был крайне важен для выбора лечебной тактики, в том числе, вопроса о показаниях к операции.

Результатом этого упущения явилась необоснованная ревизия правой общей сонной артерии с нанесением дополнительного операционного разреза на шею. Это привело к значительному увеличению продолжительности операции, а также усилению её травматичности.

Явно прослеживается также недостаточная подготовка условий для проведения оперативного вмешательства. Так, анестезиологическая служба оказалась неготовой к проведению экстренных реанимационных мероприятий, весьма вероятная необходимость, которых не была учтена. Другими словами, имеет место недооценка степени операционного риска и возможность возникновения повторного кровотечения при ревизии повреждённых сосудов шеи потерпевшего С.

При резком падении гемодинамики, происшедшим во время операции вследствие массивной кровопотери, реанимационные мероприятия носили бессистемный характер и оказались неэффективными. Инфузионная терапия по своему объёму и темпам проведения не отвечает никаким требованиям борьбы с острой массивной кровопотерей.

Общая кровопотеря у потерпевшего С. составляет: около 600 мл до поступления в стационар, как упомянуто выше; плюс около 2000 мл, как отмечено в Протоколе наркоза, во время интраоперационного кровотечения; плюс неучтённая кровопотеря (промокшие салфетки, тампоны и пр.). В целом, общая кровопотеря у потерпевшего С. достигает не менее 60 % объёма циркулирующей крови. Кроме того, необходимо учесть скорость кровопотери — 2000 мл

крови излилось во время интраоперационного кровотечения в течение считанных минут.

Как следует из данных литературы [14], в подобных случаях клиника геморрагического шока полностью не успевает развиваться. Патологический процесс протекает по типу первичного геморрагического коллапса с быстрым наступлением терминального состояния и остановкой сердца в результате асистолии.

По существу, сердце какое-то время до его остановки работало вхолостую при почти полном отсутствии крови в его камерах. Объективным подтверждением этому служат характерные пятна Минакова, обнаруженные при вскрытии трупа потерпевшего С.

Возвращаясь к экспертным аспектам представленного случая, необходимо отметить, что результатом указанных выше дефектов проведённой судебно-медицинской экспертизы явились постановка ошибочного посмертного диагноза и последующие неверные выводы относительно причины смерти потерпевшего С. и степени тяжести вреда, причинённого его здоровью гр-м К.

С появлением новых обстоятельств, выявленных при анализе представленных на независимую повторную экспертизу документов, подлежит рассмотрению в новом ракурсе вопрос о степени тяжести вреда, причинённого здоровью потерпевшего С., в результате, во-первых, нанесённой ему нападавшим К. резаной раны шеи и, во-вторых, повреждения ПВЯВ, произошедшего во время операции.

Согласно п. 10. «Правил определения степени тяжести вреда, причинённого здоровью человека» [23], «степень тяжести вреда, причинённого здоровью человека при наличии повреждений, возникших от неоднократно травмирующих воздействий (в том числе при оказании медицинской помощи), определяется отдельно в отношении каждого такого воздействия». Травма шеи, нанесённая потерпевшему С. гр-м К., и интраоперационная травма ПВЯВ имеют разную давность возникновения (отстояние во времени не менее 10 часов), поэтому их результаты и влияние на здоровье потерпевшего С. должны рассматриваться раздельно. При этом следует исходить из требований основополагающего документа — «Медицинских критериев определения степени тяжести вреда, причинённого здоровью человека» [16]. Согласно п. 6 этого документа, медицинскими критериями квалифицирующих признаков в отношении тяжкого вреда здоровью являются:

6.1. Вред здоровью, опасный для жизни человека, который по своему характеру непосредственно создаёт опасность для жизни, а также вред здоровью, вызвавший развитие угрожающего жизни

состояния (6.1.4. — рана шеи, проникающая в просвет глотки или гортани, или шейного отдела трохеи, или шейного отдела пищевода; ранение щитовидной железы);

6.2. Вред здоровью, опасный для жизни человека, вызвавший расстройство жизненно важных функций организма человека, которое гне может быть компенсировано организмом самостоятельно и обычно заканчивается смертью (6.2.1. — шок тяжёлой (III—IV) степени; 6.2.3 — острая, обильная или массивная кровопотери).

Повреждение шеи, нанесённое нападавшим К. потерпевшему С., не явилось причиной расстройств, могущих вызвать смертельный исход непосредственно после получения травмы, а также в результате развития угрожающего жизни состояния. Так, повреждений органов шеи, перечисленных выше в п. 6.1.4. «Медицинских критериев определения степени тяжести вреда, причинённого здоровью человека» [16], у потерпевшего С. не было.

Своевременная и адекватная первая медицинская помощь, состоящая из сравнительно простых манипуляций, привела к быстрой и эффективной остановке кровотечения и стабилизации состояния потерпевшего С. Кровопотеря на момент госпитализации, как уже отмечалось ранее, составила около 600 мл, то есть не более 15 % ОЦК. Между тем, считается, что геморрагический шок должен быть обусловлен некомпенсированной кровопотерей — уменьшением ОЦК на 20 % и более [6, 37]. Поэтому ни в момент получения травмы шеи, ни на протяжении всего предоперационного периода длительностью, как минимум, 10 часов у потерпевшего С. не было признаков геморрагического шока, тем более тяжёлой степени.

Кровопотеря величиной не более 15 % ОЦК не может характеризоваться как обильная или массивная. Она была острой, но сравнительно небольшой и полностью компенсированной, то есть не вызвавшей такого расстройства жизненно важных функций, которое не могло бы быть компенсировано организмом самостоятельно.

Таким образом, по результатам проведённой независимой повторной экспертизы, веских оснований для квалификации вреда, причинённого здоровью потерпевшего С. нападавшим К., как тяжкий вред здоровью, нет.

Вместе с тем, в значительной мере наступлению летального исхода способствовали дефекты оказания медицинской помощи потерпевшему С., такие, как: недостаточно подготовленное хирургическое вмешательство, недоучёт операционного риска, нечёткое проведение пред- и интраоперационной диагностики для определения источника кровотечения, низкое качество и неадекватность реанима-

ционных мероприятий, а также, и это главное, повреждение при операции ПВЯВ, осложнённое массивным смертельным кровотечением.

На этот счёт п. 25. «Медицинских критериев определения степени тяжести вреда, причинённого здоровью человека» [16] гласит: «Ухудшение состояния здоровья человека, обусловленное дефектом оказания медицинской помощи, рассматривается как причинение вреда здоровью». Поэтому вред, причинённый здоровью потерпевшего С., связанный с перечисленными дефектами оказания медицинской помощи, должен квалифицироваться как **тяжкий** вред здоровью.

### **Заключение**

Представленные наблюдения убедительно показывают, что для высококачественной и достоверной судебно-медицинской экспертизы необходимы большое внимание, глубокие знания и определённый опыт, как при проведении соответствующих исследований, так и при анализе полученных данных и формулировке выводов [31]. Обязательным условием проведения любой экспертизы должно быть строгое и неукоснительное соблюдение принципа экспертной компетенции [2, 10, 22].

В заключение следует подчеркнуть, что при выполнении каждой судебно-медицинской экспертизы в случае смертельного исхода следует проводить тщательный анализ танатогенеза, исходя из точного, достоверного и аргументированного определения непосредственной причины смерти. Это позволит избежать поверхностных и необоснованных экспертных выводов и их возможных роковых юридических последствий [5].

### *Список литературы:*

1. Авдеев М.И. Судебная медицина. — М.: Госюриздат, 1953. — 520 с.
2. Авдеев М.И. Курс судебной медицины. — М.: Госюриздат, 1959. — 712 с.
3. Автомобильная травма (2007). [Электронный ресурс]. — Режим доступа. — URL: [www.4Medic.ru](http://www.4Medic.ru) (дата обращения 12.11.2011 г.).
4. Ардашкин А.П. Методологические основы судебно-медицинской экспертизы // автореф. дис. ... докт. мед. наук. — М., 2004. — 39 с.
5. Волков В.П. К вопросу о травматическом шоке при сочетанной травме (по материалам одной судебно-медицинской экспертизы) // Суд.-мед. эксперт. — 2012. — № 4. — С. 27—29.
6. Геморрагический шок. [Электронный ресурс]. — Режим доступа. — URL: <http://www.stomport.ru/state/show/elem/16> (дата обращения: 10.04.2013).
7. Губайдуллин М.И. Оценка дефектов оказания медицинской помощи на госпитальном этапе пострадавшим в дорожно-транспортных происшествиях // Суд.-мед. эксперт. — 2012. — № 4. — С. 30—32.

8. Диафизарные переломы обеих костей голени. [Электронный ресурс]. — Режим доступа. — URL: <http://extremed.ru/travma/55-povkonech/3011-kostigoleni> (дата обращения 16.11.2012 г.).
9. Ерюхин И.А., Шляпников С.А. Экстремальное состояние организма. Элементы теории и практические проблемы на клинической модели тяжелой сочетанной травмы. — СПб.: Эскулап, 1997. — 222 с.
10. Капустин А.В., Исаев А.И. Некоторые актуальные вопросы организации и производства судебно-медицинских экспертиз // Суд.-мед. эксперт. — 2004. — № 1. — С. 7—10.
11. Классификация травм (виды травм). [Электронный ресурс]. — Режим доступа. — URL: <http://trauma.com.ua/tr-klass.html> (дата обращения 12.11.2011 г.).
12. Корсаков С.А. Энциклопедический словарь по судебной медицине. [Электронный ресурс]. — Режим доступа. — URL: [www.med-pravo.ru/SudMed/Dictionary/letterBab.htm](http://www.med-pravo.ru/SudMed/Dictionary/letterBab.htm) (дата обращения 12.11.2011 г.).
13. Кузнецов Н.А., Никитин В.Г. Щадящие хирургические вмешательства и интерактивные повязки в лечении инфицированных ран // Consilium medicum. — 2006. — Т. 8, № 2. — С. 39—46.
14. Лечение геморрагического шока. [Электронный ресурс]. — Режим доступа. — URL: <http://meduniver.com/Medical/Neotlogka/641-643.html> (дата обращения: 10.04.2013).
15. Матышев А.А. Распознавание основных видов автомобильной травмы. — Л.: Медицина, 1969. — 128 стр.
16. Медицинские критерии определения степени тяжести вреда, причинённого здоровью человека // Приложение к приказу Минздравсоцразвития РФ от 24 апреля 2008 г. № 194н г. Москва «Об утверждении Медицинских критериев определения степени тяжести вреда, причинённого здоровью человека». Опубликовано 5 сентября 2008 г.
17. Методическое руководство по лечению ран / Germann G., Brychta P., Туманов В.П [и др.] // М.: Пауль Хартманн, 2000. — 123 с.
18. Михайлов С.С., Чукбар А.В., Цыбульский А.Г. Анатомия человека: учебник: в 2 т. / под ред. Л.Л. Колесникова. — 5-е изд., перераб. и доп. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. — Т. 2. — 608 с.
19. Перелом голени. [Электронный ресурс]. — Режим доступа. — URL: <http://www.traumaticsurgery.ru/fracture/breakshank/> (дата обращения 16.11.2012 г.).
20. Переломы диафиза бедра. [Электронный ресурс]. — Режим доступа. — URL: <http://www.medicalu.ru/povrezhdeniya-v-oblasti-bedra/perelomi-diafiza-bedra> (дата обращения 16.11.2012 г.).
21. Перелом диафиза бедренной кости. [Электронный ресурс]. — Режим доступа. — URL: <http://www.elite-medicine.narod.ru/traum28.html> (дата обращения 16.11.2012 г.).

22. Попов Н.В. Учебник судебной медицины. — М.: Медгиз, 1946. — 516 с.
23. Правила определения степени тяжести вреда, причинённого здоровью человека (утв. Постановлением Правительства РФ от 17 августа 2007 г. № 522).
24. Райский М.И. Судебная медицина. — М.: Медгиз, 1953. — 468 с.
25. Садикова Н.Б. 10000 советов медсестре по уходу за больными: справочное издание. — Минск: Современный литератор, 1999. — 832 с.
26. Селезнев С.А., Худайберенов Г.С. Травматическая болезнь (актуальные аспекты проблемы) — Ашхабад: Ылым, 1984. — 224 с.
27. Соколов В.А. Множественные и сочетанные травмы. [Электронный ресурс]. — Режим доступа. — URL: <http://bone-surgery.ru/view/> (дата обращения 12.11.2011 г.).
28. Солохин А.А. Судебно-медицинская экспертиза в случаях автомобильной травмы. — М.: Медицина, 1968. — 235 с.
29. Стешиц В.К. Судебно-медицинская экспертиза при ДТП. Минск, 1976. — 190 с.
30. Судебно-медицинская травматология: руководство / под ред. А.П. Громова и В.Г. Науменко. — М.: Медицина, 1977. — 368 с.
31. Судебная медицина: учебник / под ред. В.М. Смольянинова. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: Медицина, 1982. — 464 с.
32. Травматическая болезнь. [Электронный ресурс]. — Режим доступа. — URL: <http://www.eurolab.ua/diseases/1346/> (дата обращения 16.11.2012 г.).
33. Травматическая болезнь. [Электронный ресурс]. — Режим доступа. — URL: [http://www.promedall.ru/hir\\_bol/trauma\\_bolezn.php](http://www.promedall.ru/hir_bol/trauma_bolezn.php) (дата обращения 16.11.2012 г.).
34. Трубников В.Ф., Истомин Т.П. Травматизм при ДТП. Харьков: Вища школа, 1977. — 192 с.
35. Фасции и клетчаточные пространства шеи по В.И. Шевкуненко (ВНА). [Электронный ресурс]. — Режим доступа. — URL: [http://headanatomy.narod2.ru/sheya/fastsii\\_kletchatochnie\\_prostranstva\\_shei/](http://headanatomy.narod2.ru/sheya/fastsii_kletchatochnie_prostranstva_shei/) (дата обращения: 11.04.2013).
36. Характеристика шеи. Артерии, вены, лимфатические узлы шеи. Плечевое и шейное сплетение. [Электронный ресурс]. Дата обновления: 02 февраля 2009. — Режим доступа. — URL: <http://www.bestreferat.ru/referat-124711.html> (дата обращения: 11.04.2013).
37. Шок геморрагический. [Электронный ресурс]. — Режим доступа. — URL: <http://www.mma.ru/article/id33703> (дата обращения: 10.04.2013).



## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Волков Владимир Петрович** — канд. мед. наук, зав. патолого-анатомическим отделением, ГКУЗ «Областная клиническая психиатрическая больница № 1 им. М.П. Литвинова», г. Тверь;

**Зарков Сергей Иванович** — канд. мед. наук, старший преподаватель, Южно-уральский государственный медицинский университет, г. Челябинск;

**Задорожная Тамара Даниловна** — д-р мед. наук, профессор, зав. лабораторией морфологии, ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев, Украина;

**Ильина Виктория Анатольевна** — канд. мед. наук, старший научный сотрудник, ГБУ СПб НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, г. Санкт-Петербург;

**Марковский Владимир Дмитриевич** — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии, проректор по научно-педагогической работе, Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков, Украина;

**Мирошниченко Михаил Сергеевич** — канд. мед. наук, ассистент кафедры патологической анатомии, Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков, Украина;

**Плитень Оксана Николаевна** — канд. мед. наук, ассистент кафедры патологической анатомии, Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков, Украина;

**Парницкая Ольга Игоревна** — канд. мед. наук, старший научный сотрудник, ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев, Украина;

**Ревенько Олег Александрович** — канд. мед. наук, старший научный сотрудник, ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев, Украина;

*Сорокина Ирина Викторовна* — д-р мед. наук профессор кафедры патологической анатомии, Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков, Украина;

## КОЛЛЕКТИВНАЯ МОНОГРАФИЯ ПО МЕДИЦИНЕ

**Уважаемые коллеги!**

НП «Сибирская ассоциация консультантов» приглашает научных сотрудников, аспирантов и докторантов принять участие в подготовке и написании коллективных монографий.

### **Основные темы коллективных монографий:**

*Тема 1. «Актуальные проблемы терапевтической клиники»*

#### **Контрольные даты**

прием заявок, текстов материалов для публикации в монографии	до 02.09.2013 г.
крайний срок приема оплаты	09.09.2013 г.
выход и рассылка монографий	В течение 3х месяцев после окончания приема заявок

*Тема 2. «Фармакология»*

#### **Контрольные даты**

прием заявок, текстов материалов для публикации в монографии	до 30.09.2013 г.
крайний срок приема оплаты	07.10.2013 г.
выход и рассылка монографий	В течение 3х месяцев после окончания приема заявок

*Тема 3. «Современная хирургия: проблемы диагностики и перспективы лечения»*

#### **Контрольные даты**

прием заявок, текстов материалов для публикации в монографии	до 14.10.2013 г.
крайний срок приема оплаты	21.10.2013 г.
выход и рассылка монографий	В течение 3х месяцев после окончания приема заявок

*Тема 4. «Параклинические дисциплины: новые методы и диагностические возможности»*

**Контрольные даты**

прием заявок, текстов материалов для публикации в монографии	до 21.10.2013 г.
крайний срок приема оплаты	28.10.2013 г.
выход и рассылка монографий	В течение 3х месяцев после окончания приема заявок

**Требования к материалам**

1. Целостный материал научного содержания, включающий результаты оригинальных исследований автора;
2. Объем материалов, направляемых автором для публикации в коллективной монографии, не менее 20 страниц;
3. Материал должен содержать краткое введение (1—2 страницы) и заключение (1 страница) по результатам исследований;
4. Материал должен быть разбит на 2—3 равнозначных по объему параграфов;

Более подробную информацию о требованиях к оформлению вы можете найти на сайте [sibac.info](http://sibac.info) в разделе монографии.

**Главный редактор:**

*Волков Владимир Петрович, кандидат медицинских наук, зав. патологоанатомическим отделением, ГКУЗ «Областная клиническая психиатрическая больница № 1 им. М.П. Литвинова», г. Тверь.*

**Контакты**

630075, г. Новосибирск, Залесского 5/1, оф. 605. тел. 8 (383) 2-913-800; 8-913-915-38-00.

E-mail: [mono@sibac.info](mailto:mono@sibac.info)

Ответственная за издание коллективных монографий — *Гуцалова Надежда Георгиевна.*

*ДЛЯ ЗАМЕТОК*

# АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ АНАТОМИИ И СУДЕБНОЙ МЕДИЦИНЫ

(Коллективная научная монография)

7 июля 2013 г.

Под редакцией кандидата медицинских наук В.П. Волкова

Подписано в печать 08.07.13. Формат бумаги 60x84/16.  
Бумага офсет №1. Гарнитура Times. Печать цифровая.  
Усл. печ. л. 8,875. Тираж 550 экз.

Издательство «СибАК»  
630075, г. Новосибирск, Залесского 5/1, оф. 605  
E-mail: mail@sibac.info

Отпечатано в полном соответствии с качеством предоставленного  
оригинал-макета в типографии «Allprint»  
630004, г. Новосибирск, Вокзальная магистраль, 3