



Медицинский вестник ЮГА РОССИИ



**ОРАНСКИЙ С.П., ЕЛИСЕЕВА Л.Н., ХАНФЕРЯН Р.А.,
МАЛХАСЯН И.Г.**

Факторы прогноза при ревматоидном артрите: современное состояние проблемы

ГРОШИЛИН В.С., ЧЕРКАСОВ М.Ф.

Опыт применения комплексного подхода в лечении больных с анальными трещинами

МИКАШИНОВИЧ З.И., ОЛЕМПИЕВА Е.В., ШАПОВАЛОВА Е.И.

Мониторинг системы "мать-плацента-плод" в норме и при патологии

ВОЛКОВА Н.И., СПАССКАЯ Ю.В.

Лечить или не лечить, или как трактовать результаты дополнительных исследований (клинический случай)

ISSN 2219-8075



9 772219 807619 >

г. Ростов-на-Дону

№ 1
2011

Научно-практический медицинский журнал Медицинский вестник Юга России

№ 1 2011
(январь–март)

Учредитель ГОУ ВПО РостГМУ Минздравсоцразвития России

Главный редактор

заслуженный врач РФ, проф. Сависько А.А.

Члены редакционной коллегии:

Проф. Амбалов Ю.М.
Д.м.н. Беловолова Р.А.
Проф. Дерижанова И.С.
Д.м.н. Дударев И.В.
Д.м.н. Елисеев Д.Н.
Проф. Женило В.М.
Проф. Коган М.И.
Проф. Кондратенко Т.А.
Проф. Макляков Ю.С.
Проф. Микашинович З.И.
Проф. Овсянников В.Г.
Проф. Полевиченко Е.В.
Проф. Сизякина Л.П.
Проф. Терентьев В.П.
Проф. Харламов Е.В.
Проф. Хлопонин П.А.

Д.м.н. Батюшин М.М. (зам. гл. редактора)
Проф. Волков А.Г.
Проф. Дроботя Н.В.
Доц. Епихин А.Н.
Проф. Кастанаян А.А.
Проф. Квасов А.Р.
Доц. Куцев С.И.
Д.м.н. Набока Ю.Л. (ответственный редактор)
Проф. Новгородский С.В.
Д.м.н. Рымашевский А.Н.
Проф. Сикилинда В.Д.
Проф. Хананашвили Я.А.
Д.м.н. Харсеева Г.Г.
Д.м.н. Чаплыгина Е.В.
Проф. Черкасов М.Ф.

Редакционный совет:

Академик РАЕН и РАМН, проф. Бондаренко В.М.
Проф. Галимзянов Х.М.
Академик РАМН, проф. Гинтер Е.К.
Проф. Долгих В.Т.
Академик НАМУ, проф. Запорожан В.М. (Украина)
Проф. Линде В.А.
Член-корр. РАМН, проф. Лоран О.Б.
Академик РАМН, проф. Мухин Н.А.
Проф. Поляев Б.А.
Проф. Радзинский В.Е.
Проф. Фомин В.В.
Проф. Галенко-Ярошевский П.А.

Член-корр. РАМН, проф. Брико Н.И.
Проф. Гатагонова Т.М.
Проф. Горчев Гр. (Болгария)
Член-корр. НАМНУ, проф. Думанский Д.В. (Украина)
Проф. Кит О.И.
Проф. Ломов Ю.М.
Проф. Муравьева В.Н.
Проф. Петров В.И.
Проф. Пфистер Г. (Германия)
Академик РАЕН, член-корр. РАМН, проф. Румянцев А.Г.
Проф. Царегородцев А.Д.
Академик РАН, РАМН, проф. Сидоренко Ю.С.

Технический редактор

Богданова Д.П.

Материалы представленных статей рецензируются согласно требованиям к публикациям, регламентированным ВАК

Всю корреспонденцию направлять по адресу:
344022, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29
Редакция журнала
«Медицинский вестник Юга России»
E-mail: rostgmu-journal@rambler.ru

Дизайн, верстка, печать – учебная типография
ГОУ ВПО РостГМУ Минздравсоцразвития России, 2010 г.

Подписано в печать 18.03.2011 г. Зак. 29.
Тираж 1000

Свидетельство о регистрации средства массовой информации ПИ №ФС 77-42300 от 8 октября 2010 г.

©Редакционно-издательский отдел «ГОУ ВПО РостГМУ», 2010

Все права защищены. Ни одна часть этого издания не может быть преобразована в электронный вид, либо воспроизведена любым способом без предварительного согласования с издателем.

Содержание:

Обзоры

► Гурский Г.Э., Гребенников В.А., **Хоронько В.В.**
Склеродермия: особенности течения и возможности
лечения. Обзор литературы

Gursky G.E., Grebennikov V.A., Horonko V.V.
Scleroderma: features of the current and possibility
treatments. Review references4–9

► Каплунова О.А., Швырев А.А., Шулгин А.И.
Клиническая анатомия вен нижних конечностей

Kaplunova O.A., Shvyrev A.A., Shulgin A.I.
Clinical anatomy of veins of the lower limbs.....10–17

► Оранский С.П., Елисеева Л.Н., Ханферян Р.А.,
Малхасян И.Г.
Факторы прогноза при ревматоидном артрите:
современное состояние проблемы

**Oranskiy S.P., Yeliseyeva L.N., Khanferyan R.A.,
Malhasyan I.G.**
Prognostic factors in patients with rheumatoid arthritis:
current stage of a problem.....18–22

► Маляренко Т.Н., Быков А.Т., Заика В.Г.,
Маляренко Ю.Е.
Медицина сна. Немедикаментозное лечение инсомний

Malyarenko T.N., Bykov A.T., Zaika V.G., Malyarenko Yu.E.
Sleep medicine. Non-pharmacologic
management of insomnias.....23–32

Оригинальные статьи

► Батюшин М.М., Врублевская Н.С., Сарвилина И.В.
Возможности протеомного анализа белков мочи для
оценки прогрессирования хронической сердечной
недостаточности

Batyushin M.M., Vrublevskaya N.S., Sarvilina I.V.
Opportunities proteomic the analysis of fibers of
urine for an estimation of progressing of a chronic
heart failure33–38

► Харламов Е.В., **Хоронько В.В.**, Сафонова Л.Ф.
Некоторые показатели дерматоглифики у студентов-
медиков различных соматотипов, страдающих
заболеваниями органов пищеварения

IKharlamov E.V., Horonko V.V., Saphonova L.F.
Some dermatoglyphical parameters in medical
students with different somatotypes diseased
by gastrointestinal tract disturbances39–42

► Женило В.М., Попова Н.Н., Бычков А.А.
Оптимизация профилактики ранних
послеоперационных гнойно-воспалительных
осложнений у больных колоректальным раком

Zhenilo V. M., Popova N.N., Bychkov A.A.
Optimizing prophylaxis of early post operative
pyogenic inflammatory complications
in patients with colorectal cancer43–48

► Перцева Г.М., Борщёва А.А., Кудинова Э.Е.
Рациональное ведение беременности и родов при
иммунологическом конфликте (опыт 35-летней работы)

Pertseva G.M., Borsheva A.A., Kudinova Э.Е.
The rational conducting of pregnancy and kinds
with the immunological conflkt (experience of
35-years work).....49–50

► **Кулжинская Г.И., Козлова М.И., Круцких Г.В.**
Эффективность антиоксидантов в лечении
приобретенной близорукости

Kulzhinskaya G.I., Kozlova M.I., Krutskih G.V.
Efficiency of antioxidants in treatment
of the got short-sightedness51–54

► **Борщева А.А., Перцева Г.М.**
Изучение фармакокинетики фенибута в эксперименте
при беременности

Borscheva A.A., Pertseva G.M.
Pharmacokinetics studying fenibut
in experiment at pregnancy55–57

► **Каплунова О.А.**
Юкстамедуллярный путь кровотока

Kaplunova O.A.
The juxtamedullary way of the
blood-groove.....58–62

► **Грошилин В.С., Черкасов М.Ф.**
Опыт применения комплексного подхода в лечении
больных с анальными трещинами

Groshilin V.S., Cherkasov M.F.
Practice of a complex approach in treatment
of patients with anal fissures63–66

► **Микашинович З.И., Олемпиева Е.В.,
Шаповалова Е.И.**
Мониторинг системы «мать-плацента-плод» в норме и
при патологии

Mikashinowich Z.I., Olempieva E.V., Shapovalova E.I.
Dinamiks of «moter-placenta-foetus» system at
physiological and pathological conditions67–69

Случай из практики

► **Волкова Н.И., Спасская Ю.В.**
Лечить или не лечить, или как трактовать результаты
дополнительных исследований (клинический случай)

Volkova N.I., Spasskaya U.V.
To treat or not to treat, or how to interpret
the results of the background study (medical
case)70–73

Юбилей

► **Чернов В.Н., Маслов А.И.**
Наследие М.Г. Черныховского, первого заведующего
кафедрой общей хирургии РостГМУ, по следам его
руководства «Хирургическая патология и терапия»

Chernov V.N., Maslov A.I.
Inheritance of M.G. Chernyahovski, the first
head of faculty of general surgery, Rostov
state medical university from his book «Surgical
pathology and therapy»74–78

Г.Э. Гурский¹, В.А. Гребенников¹, В.В. Хоронько²

СКЛЕРОДЕРМИЯ: ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

*Ростовский государственный медицинский университет,**¹кафедра кожных и венерических болезней,**²кафедра фармакологии и клинической фармакологии**Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер.Нахичеванский, 29. E-mail: kenho@mail.ru*

Представлены данные из различных литературных источников об особенностях течения ограниченной склеродермии (ОС). Обсуждается гипотеза – ОС и системная склеродермия (ССД) представляют собой разновидности одного патологического процесса, что подтверждается однонаправленностью метаболических сдвигов, общностью патогистологических изменений кожи при обеих формах болезни, а также случаями трансформации локализованного процесса в прогрессирующий системный склероз. Обсуждается частота встречаемости, преобладание тех или иных форм ОС, длительность жизни больных, клинические проявления и длительность течения ОС и ее связь с другими патологическими процессами. Рассматриваются различные схемы лечения ОС, которые носят многокурсовой и многокомпонентный характер.

Ключевые слова: ограниченная склеродермия (ОС), антибиотики и химиотерапевтические средства (метотрексат), кортикостероиды, фотохимиотерапия.

G.E. Gursky¹, V.A. Grebennikov¹, V.V. Horonko²

SCLERODERMA: FEATURES OF THE CURRENT AND POSSIBILITY TREATMENTS. REVIEW REFERENCES

*Rostov State Medical University,**¹Department of Skin and Venereal Diseases,**²Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology**29 Nakhichevansky st., Rostov-on-Don, 344022, Russia. E-mail: kenho@mail.ru*

Data from various references about features of a current limited sclerodermia (OS) is presented interfaced. The hypothesis that OS and system scleroderma (SSD) represent versions of one pathological process that proves to be true presence an one-orientation of metabolic shifts, a generality skin changes at both forms of illness, and also cases of transformation of the localised process in a progressing system sclerosis is discussed. Frequency of occurrence, prevalence of those or other forms of OS, longevity of patients, clinical displays and duration of a current of OS and its communication with other pathological processes is discussed. Various schemes of treatment of OS which have multicourse and multicomponent character are considered.

Keywords: Localized Scleroderma (OS), antibiotics and chemotherapeutic agents (metotrexate), corticosteroides, photochemotherapy.

Особенности течения ограниченной склеродермии (ОС) сопряжены с прогрессирующим поражением соединительной ткани, когда преобладают фиброзно-склеротические и сосудистые нарушения по типу облитерирующего эндартериолита с распространёнными вазоспастическими изменениями, развивающиеся преимущественно в коже и подкожной клетчатке [1]. В то же время в патологический процесс также вовлекаются внутренние органы (сердце, лёгкие [2], пищевод, желудок, кишечник [3], нервная система [4]). Частота встречаемости ОС составляет 32–45 случаев на 100 000 населения, причем за последнее десятилетие

отмечено увеличение числа заболевших, что составляет, по данным разных авторов, от 2 до 12 случаев на 1 000 000 жителей в год [5].

Дискуссии о взаимосвязи системной (ССД) и ОС продолжают [6]. По мнению некоторых авторов, ОС и ССД представляют собой разновидности одного патологического процесса, что подтверждается наличием висцеропатий при ОС, однонаправленностью метаболических сдвигов, общностью патогистологических изменений кожи при обеих формах болезни, а также случаями трансформации локализованного процесса в прогрессирующий системный склероз [7]. Больных с таким заболеванием,



как ОС, становится все больше, и протекает оно агрессивнее [8].

Ограниченной склеродермией чаще болеют женщины, например, девочки болеют чаще мальчиков более чем в 3 раза, а женщины в возрасте 40–55 лет составляют 75% пациентов [9]. Заболевание может возникать в любом возрасте, даже у новорожденных, начинаясь обычно без каких-либо субъективных ощущений и нарушения общего состояния.

Патогенез склеродермии. Ограниченная склеродермия относится к числу дерматозов, в этиологии и патогенезе которых до настоящего времени остается много сложных и нерешенных аспектов [10]. Патогенез склеродермии связывают главным образом с обменными, сосудистыми и иммунными нарушениями. На возникновение ОС влияют также нарушения функций вегетативной нервной системы и нейроэндокринные расстройства, а также токсические воздействия [11].

Принято рассматривать ОС как своеобразное аутоиммунное заболевание, в основе которого лежат аутоиммунные и воспалительные реакции на различные антигены [12]. Противоречия данных литературы, вероятно, обусловлены тем, что характер и выраженность иммунологических, эндокринных и обменных сдвигов в значительной степени зависят от течения заболевания в целом и от степени поражения индивидуально [13].

Повышенный уровень коллагеновых белков, являясь источником активной антигенной стимуляции, создает фон, на котором при генетической предрасположенности реализуются аутоиммунные реакции. Возникающий порочный круг взаимовлияния лимфоидных и коллагенсинтезирующих клеток, нарушения метаболизма соединительной ткани проявляются гиперпродукцией коллагена фибробластами [14].

Особое патогенетическое значение при склеродермии придают изменениям микроциркуляции [15]. В их основе лежат поражения преимущественно стенки мелких артерий, артериол и капилляров, пролиферация и деструкция эндотелия, гиперплазия интимы [16].

Патогенетическая связь ОС с болезнью Лайма, также как и с атрофодермией Пазини–Перини, с синдромом Перри–Ромберга лишь предполагается [17].

C. Bonifati и соавт. [18] обнаружили у мужчины 21 года одновременно линейную склеродермию на левой верхней конечности и одностороннее сегментарное витилиго на торсе. Поскольку эти два заболевания появились в один и тот же период и располагались на одной и той же стороне тела, а также прогрессировали параллельно, то авторами сделан вывод о неслучайной связи между ними.

Данные S. Christen-Zaech и соавт. [19] указывают на преобладание ОС у девушек индоевропейской расы, и авторы предлагают метотрексат для ее лечения.

L. Dehen и соавт. [20] изучили 76 больных с ОС (с наличием или с отсутствием линейной склеродермии) и проанализировали частоту, прогноз и предикторы внутренней патологии у подгруппы из 53 пациентов, у которых были обнаружены умеренные нарушения функций пищевода и легких, которые обычно нередки при ОС, но протекают в стертой форме.

MA. González-López и соавт. [21] представили доказательства того, что генерализованная склеродермия (ГС) и первичный билиарный цирроз (ПБЦ) могут быть взаимосвязаны. Как известно, до настоящего времени в опу-

бликованных работах сообщалось только о шести таких случаях и все они наблюдались у женщин. Авторы описывали случай с 62-летним мужчиной с диагностированным М2-антитело-позитивным ПБЦ, у которого развились множественные генерализованные уплотненные бляшки на торсе и конечностях через 3 года после начала ПБЦ.

Göring H.D. с соавт., 1998 [22], оценивали связь между склеродермией, аутомитохондриальными антителами (АМА) и ПБЦ. Были проанализированы 40 больных с различной клинической картиной системной и ограниченной склеродермии. АМА в сыворотке крови были обнаружены у 5 пациентов (12,5%) с помощью метода непрямой флюоресценции. Установлено, что аутоантигенами к АМА являлись пируват дегидрогеназа, дегидрогеназа альфа-кетокислот с боковой цепью, альфа-кетоглутарат дегидрогеназа и пируват дегидрогеназа E-1 альфа у всех пяти больных; ПБЦ было подтверждено биопсией печени и эндоскопической ретроградной холангиоскопией.

Преобладание частоты ПБЦ в группе больных с ОС встречалось от 8,3 x 102 до 2,5 x 103 раз чаще. В соответствии с клинической картиной склеродермии авторы обнаружили, что М2-антитело-позитивный ПБЦ у 2 женщин сочетался с CREST синдромом и у 1-й женщины – с сакральным типом прогрессирующей системной склеродермии. CREST синдром и сопутствующие М2-антитела в сыворотке являются риском констелляции при развитии ПБЦ. У 2 женщин в возрасте старше 50 лет Göring H.D. с соавт., 1998 [22], наблюдали сочетание диссеминированной бляшечной ОС и М2-антитело-позитивного ПБЦ. У 2 больных женщин старше 50 лет авторы наблюдали совпадение диссеминированной склеродермии бляшечного типа с М2-позитивным ПБЦ. Введение урсодезоксихолевой кислоты (по 15 мг/кг массы тела) в 3-х случаях привело не только к значительному улучшению клинической симптоматики ПБЦ, как ожидалось, но также к значительному улучшению кожных поражений у 2 больных. Поэтому следует учитывать возможность наличия ПБЦ у больных с ОС особенно с CREST синдромом или распространенной ОС – это может иметь практическую терапевтическую ценность, а также иммунологическое значение.

I. Nayaakawa с соавт., 2004 [23], наблюдали при ОС антитела к анти-ДНК топоизомеразе II альфа. IgG или IgM анти-топо II альфа антитела определялись у 76% (из 46) больных с ОС и у 85% (из 13) больных с генерализованной склеродермией, наиболее тяжелой формой ОС. Затемнение подтверждено при наличии IgG анти-топо II альфа антител в сыворотке у больных с ОС и показало отсутствие кросс-реактивности к анти-топо II альфа антител с топо I. Анти-топо I антитела не определялись у больных с ОС с помощью ELISA во всех сыворотках. Кроме этого, анти-топо I антитела при системном склерозе (systemic sclerosis = SSc) не давали перекрестных реакций с анти-топо II альфа. Наличие анти-топо II альфа антител было связано с большим общим числом склеротических и бляшечных поражений. Кроме того, анти-топо II альфа антитела способны ингибировать топо II альфа ферментативную активность. Поэтому авторы на основе этих данных приходят к заключению, что анти-топо II альфа являются основными аутоантигенами при ОС и отличаются от анти-топо I антител при системном процессе.

Хотя ювенильная ОС обычно рассматривается как болезнь кожи, Zulian F. с соавт. [24] сообщили, что 22,4% больных имели внекожные проявления и что суставы по-



ражаются у таких больных довольно часто. Авторы проанализировали 750 больных с ювенильной ОС и выявили подгруппу лиц с высокой частотой внекожных проявлений.

В наблюдениях R.M. Laxer, B.M. Feldman [25] обнаружено, что склеродермия у детей почти всегда проявлялась ограниченной формой, в то время как у взрослых значительно чаще проявляется как системное заболевание. Лечение ОС все еще остается проблемным, в том числе вопрос о том, как оценить его результат.

Согласно R.M. Laxer и F. Zulian. [26], ОС, также известная как morphea, имеет ряд проявлений, которые могут включать в себя и системные нарушения. Широкомасштабное мультицентровое исследование было проведено Педиатрическим ревматологическим европейским сообществом.

L.S. Peterson с соавт. [27] наблюдали несколько подтипов ОС, но такая классификация является довольно несовершенной и в определенной степени неполной, так как количество форм заболевания должно быть больше. Авторы предложили выделить 5 клинических форм ОС: бляшечную, генерализованную, буллезную, линейную и глубокую. Эта классификация основывается на клинических и морфологических особенностях и упрощает диагностику и терапевтические подходы. ОС представляет широкое разнообразие клинических проявлений, которые лежат на противоположной стороне спектра склеродермии при системном склерозе. Кожные поражения фактически включают спектр от склеротической до неиндурированной стадии, за которыми следуют остаточная гипопигментация или гиперпигментация. Гистологические образцы у больных с ОС сходны с теми, которые наблюдаются у больных с прогрессирующим системным склерозом.

L.S. Peterson с соавт. [28] определяли частоту встречаемости, преобладание тех или иных форм, длительность жизни, клинические проявления и длительность течения ОС на протяжении 33 лет, с 1960 по 1993 годы, в графстве Олмстед (Миннесота) в рамках Рочестерского эпидемиологического проекта. Было проанализировано 1030 историй болезней и идентифицировано 82 (59 женщин и 23 мужчины) случая ОС. Все пациенты прослеживались вплоть до наступления смерти или переезда из графства Олмстед, в среднем наблюдали по 754 человека в год. Частота проявления заболевания составляла на 100000 населения 2.7 (95%, доверительный интервал 2.1, 3.3). Частота проявления заболевания значительно возросла за 33-летний период ($p = 0.0037$) в среднем на 3.6% в год. Преобладание (оцениваемое с помощью кумулятивной заболеваемости), экстраполированное к возрасту в 80 лет, составило 2/1000. У 50% пациентов кожное размягчение (a cutaneous softening) или проявление улучшения течения болезни имело продолжительность 3,8 года. Наиболее короткая длительность активной фазы заболевания была обнаружена у больных с бляшечной формой ОС (50% кожного размягчения развилось за 2,7 года) по сравнению с 5,5 года в группе с глубокой ОС. Артралгии, синовиты, увеиты и контрактуры суставов выявились наиболее часто при линейной и глубокой ОС. Не было установлено случаев, когда ОС сочеталась с поражением внутренних органов или сменялась системной формой дерматоза.

Лечение ОС носит многокурсовой и многокомпонентный характер. Современное лечение ОС включает в себя использование антибиотиков и химиотерапевтических средств (метотрексата) различными способами: местно, внутривенно или системно – кортикостероидов, колхицина, аналогов витамина Д (кальцитриола и кальцитриола), фотохимиотерапии, лазерной терапии, противомаларийных средств, дифенина (фенитоина), Д-пеницилламина с различной степенью успешности применения.

При активном процессе количество курсов должно быть не менее 6, с интервалом 1–2 месяца; если процесс стабилизировался, интервал между курсовым лечением увеличивают до 4 месяцев; при остаточных клинических проявлениях и в целях профилактики проводится терапия 2–3 раза в год препаратами, улучшающими микроциркуляцию.

Антибиотики. При активном процессе в лечение ОС включают антибиотики в сочетании с другими препаратами.

Рекомендуемый курс – антибиотики пенициллинового ряда 15–20 млн. ЕД. При непереносимости пенициллина его можно заменить другими препаратами пенициллинового ряда, которые необходимо назначать под прикрытием антигистаминных средств. Первые 3 курса лечения обязательно должны включать антибиотики.

Важное средство в терапии заболевания – лидаза, содержащая гиалуронидазу, которая расщепляет гиалуроновую кислоту. Лидазу можно заменить алоэ или экстрактом плаценты, коллагеном, актиногиалом, лонгидазой.

В терапии ОС обязательно следует использовать сосудистые средства. В первую очередь это препараты никотиновой кислоты, обладающие сосудорасширяющим действием, улучшающие углеводный обмен, обладающие гиполипидемической активностью (снижают триглицериды и липопротеины). Ксантинол никотинат (теоникол, компламин) является сочетанием теофилина и никотиновой кислоты, расширяет периферические сосуды, улучшает мозговое кровообращение, уменьшает агрегацию тромбоцитов. Важно знать, что ксантинол никотинат не рекомендуется назначать в первом триместре беременности, при язве желудка; его также нельзя сочетать с гипотензивными средствами. Препаратами выбора являются трентал, милдронат.

Традиционные подходы к лечению ОС предполагают устранение или коррекцию различных звеньев патогенеза заболевания. При быстро прогрессирующей индукции назначают антифибротические средства (Д-пеницилламин в дозе 600–1000 мг/сут, препарат растительного происхождения мадекассол внутрь в виде таблеток по 30 мг/сут и наружно в виде мази и пудры), преднизолон по 10–20 мг/сут, кетотифен по 1–2 мг/сут, а также ферменты (лидаза). Назначение различных вазоактивных препаратов (вазодилататоры, антагонисты кальция, дезагреганты и ангиопротекторы) целесообразно на всех стадиях заболевания [29].

Современные тенденции к уменьшению объема лекарственной терапии способствуют внедрению физиотерапевтических методов лечения, сочетающих в себе несколько терапевтических эффектов. Одним из новейших немедикаментозных способов лечения ОС является контактное воздействие на кожу крайне высокочастотного электромагнитного излучения миллиметрового диапазо-



на (КВЧ-терапия) в течение 10 минут ежедневно, общая экспозиция за сеанс 40 минут, в течение 15–20 дней [30].

Проводится также низкоинтенсивное лазерное облучение очагов ОС в щадящем режиме – местно, расфокусированным лучом гелий-неонового лазера (красный свет длиной волны 0,63 мкм) при выходной мощности на конце световода 3–5 мВт, диаметре пятна 4 мм (плотность мощности 0,4–0,6 мВт/см²) и экспозиции на каждый пораженный участок в течение 3 минут. Облучение осуществляется по методу «поле за полем», за один сеанс не более 3 полей кожи ежедневно, 8–10 процедур на курс лечения на фоне традиционного наружного лечения, включающего димексид и крем Унна [31].

Применяются низкие дозы ультрафиолетового облучения с длиной волны А-спектра на ограниченную склеродермию. Известен способ лечения ОС с различными стадиями кожного процесса (раннего воспаления и в более поздних – склерозирования и атрофии) путем назначения низких доз ультрафиолетового облучения с длиной волны «А» спектра – разовая доза 20 Дж/см 2–4 раза в неделю в течение 6 недель, а затем 1 раз в неделю в течение еще 6 недель [32].

Комбинированное лечение проводят с применением мази, содержащей кальципотриол, и низких доз ультрафиолетового облучения с длиной волны А-спектра. Назначают при ограниченной склеродермии у детей. Можно также комбинировать ультрафиолетовое облучение «А» спектра (340–400 нм) с нанесением на очаги поражения дважды в день мази, содержащей кальципотриол (0,005%). При этом облучение в дозе 20 Дж/см² проводится 4 раза в неделю в течение 10 недель до достижения кумулятивной дозы 800 Дж/см² [33].

А.Е. Gliddon с соавт. [34] изучали возможность предотвращения сосудистых нарушений при склеродермии и аутоиммунном феномене Рейно в мультицентровом, рандомизированном, двойном слепом, плацебо контролируемом исследовании с использованием ингибитора ангиотензин конвертирующего фермента – квинаприла.

Так же как в случае лечения системной склеродермии при ОС и линейной склеродермии (ЛС) не существует какой-либо определенной, однозначно эффективной фармакотерапии. Исследования составляют все еще небольшое количество, и они не носят контролируемого характера. Несмотря на эту ситуацию, или именно благодаря ей, многие терапевтические модальности постоянно используются при лечении ОС, включая кортикостероиды, метотрексат, Д-пеницилламин, витамин Д и Е, фототерапию и плазмаферез. Возможные новые направления включают анти-TNF- α -моноклональные антитела и другие средства и даже талидомид [35].

Кортикостероиды. Прием внутрь кортикостероидов или их внутривенное введение в высоких дозах (пульс-терапия) показаны, когда ОС находится в быстро прогрессирующей стадии, характеризующейся относительно быстрым развитием повреждений кожи с активной атрофией тканей, уменьшением массы мышц и контрактурами, а также с задержкой роста пораженной конечности [36].

I. Unterberger с соавт. [37] обнаружили у 24-летней женщины при ЛС в форме «удар сабли» («en coup de sabre») на 33 неделе беременности развивающиеся неврологические осложнения. Дальнейшее прогрессирование неврологической симптоматики привело к необходимо-

сти кесарева сечения (был рожден здоровый ребенок). Анализ цереброспинальной жидкости указывал на внутричерепной воспалительный процесс, а последовавшая кортикостероидная пульс-терапия привела к ремиссии неврологической симптоматики и значительному уменьшению поражений мозга, видимых на МРТ томограмме.

А. Kreuter с соавт. [38] в проспективном, нерандомизированном, открытом пилотном исследовании изучили 15 больных с подтвержденной гистологически ОС. Все пациенты принимали внутрь метотрексат (15 мг 1 раз в неделю) в комбинации с пульс-терапией – преднизолоном внутривенно (1000 мг в течение 3 дней ежемесячно) в течение, по крайней мере, 6 месяцев. Результат был благоприятным.

Д-Пеницилламин используется в лечении как ОС, так и системной склеродермии, а также при лечении ревматоидного артрита с 1980 года. V. Falanga, T.A. Medsger с соавт. [39] в контролируемом двойном слепом исследовании отметили улучшение повреждений кожи у пациентов в течение 3–6 месяцев от начала лечения после применения Д-пеницилламина в дозе 5 мг/кг/сутки. Эту дозу можно постепенно наращивать в зависимости от толерантности и клинической реакции больных, не превышая 10 мг/кг/сутки [40].

Y. Uziel с соавт. [41] использовали метотрексат (MTX) в дозах 0,3–0,6 мг/кг/нед. при лечении 10 больных с ОС, которые болели более 4 лет до начала лечения (в среднем 6,8 лет). В дополнение к еженедельному приему MTX девять из 10 больных получали внутривенно преднизолоновую пульс-терапию (30 мг/кг/сутки). Такое лечение в течение 3 дней, а затем по одному 3-дневному курсу пульс-терапии раз в месяц в течение 3 месяцев. У одного больного лечение было прекращено через 1 месяц. Остальные 9 больных получали полноценное лечение в течение 3 месяцев. Авторы делают вывод о том, что комбинация MTX и пульс-терапии метилпреднизолоном хорошо переносится и эффективна при лечении ОС.

Эффективность **витамина D** и его аналогов при лечении ОС была впервые описана Cunningham B.B. с соавт. [42]. Оценивалась эффективность мази с кальципотриеном 0,005% (синтетический аналог витамина D) в открытом исследовании в течение 3 месяцев у больных с системным склерозом и у больных с ОС. Мазь наносилась дважды в день на участки ОС при позитивной клинической динамике.

Витамин Е используется при лечении ОС в дозах по 400 мг/сутки. Механизм действия связан со стабилизацией мембран липосом, предотвращающих высвобождение гидролитических ферментов. Он также действует как антиоксидант, внося вклад в инактивацию свободных радикалов. Eubanks L.E. с соавт. [43] сообщили о двух случаях заболевания детей ОС, когда наблюдалось улучшение течения заболевания после применения витамина Е.

Фототерапия. Облучение кожи ультрафиолетовыми лучами в диапазоне A1 от 340 до 400 нм (UVA1) может снижать коллагеновую активность человеческих фибробластов в области склеродермических поражений. О благоприятном влиянии фототерапии при ОС сообщили Kerscher M. с соавт. [44].

Вариант развития пансклеротической склеродермии описан в работе K.S. Kochanek с соавт. [45]. Эта разно-



видность дерматоза характеризуется быстрым развитием кожного фиброза с поражением суставов и связок. При этом обычно наблюдаются выраженные контрактуры суставов и кожные изъязвления. Больные получали UVA1 терапию в течение 2–6 месяцев. При таком лечении у больных наблюдается заживление язвенных поражений и улучшение подвижности суставов, а также снижение кожного склероза [46].

A. Kreuter с соавт. [47] сообщили о лечении 19 детей с ОС низкими дозами UVA1 с мощностью облучения 20 J/см², 4 раза в неделю в течение 10 недель в комбинации с местным применением кальципотриола (0,005%) дважды в сутки [48]. К концу лечения наблюдалось значительное улучшение, что говорит об эффективности комбинированной терапии.

Плазмаферез в сочетании с преднизолоном применили при лечении 3-х больных с ОС F. Walch с соавт. [49] в течение 5 месяцев. У одной из заболевших (5-летней девочки с выраженной генерализованной склеродермией) отмечен высокий титр ANA (antinuclear antibody). Эффективность лечения оценивалась в соответствии с улучшением кожных поражений и суставов. Во всех случаях наблюдалось значительное улучшение через 2 месяца лечения. Авторы рекомендуют плазмаферез при тяжелых вариантах ОС, сопряженных с высоким титром ANA.

В последнее время появились новые подходы к лечению ОС, которые вселяют надежду на улучшение результатов лечения. Это препараты из группы ингибиторов фактора некроза опухолей (TNF)-α. На сегодняшний день существует 3 основных блокатора ФНО-α: инфликсимаб, этанерцепт и адалимумаб (АДА). Первым из них широко

был применен инфликсимаб – химерное (75% человеческого белка и 25% мышинового) моноклональное антитело к ФНО-α. АДА начал активно назначаться позже, чем 2 других препарата этого класса. По мере накопления опыта использования ингибиторов ФНО-α было установлено, что нейтрализация ФНО-α способна приводить не только к значительному подавлению иммуно-воспалительного процесса, но и к развитию ряда серьезных побочных эффектов. Этанерцепт успешно использовали при лечении ОС у взрослых [50].

Новые данные о сложных внутриклеточных процессах, лежащих в генезе ОС, подтверждены в работах по использованию талидомида при анализе его влияния на иммунную систему. Они открывают новые перспективы в лечении данной патологии [51].

Обширное мультицентровое исследование проведено по эпидемиологии и клиническим проявлениям ювенильной ОС, особенно при системных проявлениях. Была подтверждена обоснованность назначения при лечении ОС метотрексата и кортикостероидов. Продemonстрирована также эффективность фототерапии. Новый иммуномодулятор **имиквимод** показал эффективность в лечении этого дерматита [52]. Крем имиквимод 5% (Aldara®), индуцирующий интерферон и угнетающий TGF-β, целесообразен для лечения ОС. Ограниченная склеродермия характеризуется развитием фиброза, что связано с увеличением продукции коллагена и других компонентов матрикса фибробластами. Процесс возникает как реакция на воспаление и опосредуется рядом цитокинов, включая трансформирующий фактор роста transforming growth factor β (TGF-β).

ЛИТЕРАТУРА

1. Гусева Н. Г. Системная склеродермия: клиника, диагностика, лечение // Рос. журн. кож. и вен. болезней. – 2002. – № 4. – С. 5–15.
2. Connolly M.K. Pulmonary Arterial Hypertension in Scleroderma: A New Treatment// «Scleroderma Voice». – 2002. – № 2 // www.scleroderma.org/medical/pulmonary_articles/Connolly_2002.shtm – 32k.
3. Sjogren RW. Gastrointestinal features of scleroderma // Curr Opin Rheumatol. – 1996. – Nov;8(6):569-75. // www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9018461.
4. Pathak R. Gabor A.J. Scleroderma and central nervous system vasculitis// Stroke. – 1991. – Vol 22. – P. 410–413.
5. Галлямова Ю.А. Очаговая склеродермия// Лечащий врач. – 2008. – № 05// www.lvrach.ru/doctore/2008/05/5157128/ – 59k.
6. Zulian F. Systemic manifestations in localized scleroderma // Current Rheumatology Reports. – 2004. – Volume 6, Number 6. – P. 417–424.
7. Болотная Л.А., Сербина И.М. Современная патогенетическая терапия склеродермии // «Международный медицинский журнал». – 1999. – № 3. – С. 56–58.
8. Коробейникова Э.А., Мартынова Л.М., Анисимова А.В. Клинические аспекты ограниченной склеродермии // Рос. журн. кож. и вен. бол. – 2004. – № 3. – С. 27–29.
9. Furst A. Scleroderma: a fascinating, troubling disease // Advanced Practice Nursing journal. – 2004. – № 4 (2).
10. Болотная Л.А., Шахова Ф.Б., Сербина И.М. Новое в патогенезе и терапии ограниченной склеродермии// II Вестн. дерматол. венерол. – 2004. – № 2. – С. 31–34.
11. Alexandrescu D.T., Bhagwati N. S., Wiernik P. H. Chemotherapy-induced scleroderma: a pleiomorphic syndrome// Clinical and Experimental Dermatology. – 22 Feb 2005. – Volume 30 Issue 2. – P. 141–145.
12. Gliddon AE et al, Prevention of vascular damage in scleroderma and autoimmune Raynaud's phenomenon: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the angiotensin-converting enzyme inhibitor quinapril. // Arthritis Rheum. – 2007. – Nov;56(11):3837-46.
13. Довжанский С. И. Клинико-иммунологические параллели при ограниченной и системной склеродермии // Рос. журн. кож. и вен. бол. – 2002. ж № 4. – С. 26–29.
14. Asano Y., Ihn H., Jinnin M., Mimura Y., Tamaki K. Involvement of v5 Integrin in the Establishment of Autocrine TGF-β Signaling in Dermal Fibroblasts Derived from Localized Scleroderma// Journal of Investigative Dermatology. – 2006. – №126. – P. 1761–1769.
15. Milenkovic S., Petrovic L., Risimica D., et al. Choroidal Sclerosis in Localized Scleroderma (Morphea en Plaque)// Ophthalmic Res. – 2008. – № 40. P. 101–104.
16. Carlson J.A., Chen, Ko-Ron, Cutaneous Vasculitis Update: Neutrophilic Muscular Vessel and Eosinophilic, Granulomatous, and Lymphocytic Vasculitis Syndromes// The American Journal of Dermatopathology. – February 2007. – Volume 29, Issue 1. – P. 32–43.
17. Потекаев Н.С., Потекаев Н.Н. Болезнь Лайма и обусловленные ею поражения кожи // Вестник дерматологии и венерологии. – 2006. – № 6. – С. 3–9.
18. Bonifati C, Impara G, Morrone A, Pietrangeli A, Carducci M. Simultaneous occurrence of linear scleroderma and homolateral segmental vitiligo // J Eur Acad Dermatol Venereol. – 2006. – № 20 (1): 63–5.



19. Christen-Zaech S.; Hakim M. D.; Afsar F.S., Paller A.S., Pediatric morphea (localized scleroderma): Review of 136 patients // *Journal of the American Academy of Dermatology*. – September 2008. – Volume 59, Issue 3. – P. 385–396 // www.journals.elsevierhealth.com/periodicals/ymjd/article/PIIS01909622080... – 35k.
20. Dehen L, Roujeau JC, Cosnes A, et al. Internal involvement in localized scleroderma // *Medicine (Baltimore)*. – 1994. – V. 73. – P. 241–245.
21. González-López MA, Drake M, González-Vela MC, Armesto S, Llaca HF, Val-Bernal JF. Generalized morphea and primary biliary cirrhosis coexisting in a male patient // *J. Dermatol.* – 2006. – V.33 (10): 709–13.
22. Göring HD, Panzner M, Lakotta W, Ziemer A. Coincidence of scleroderma and primary biliary cirrhosis. Results of a systematic study of a dermatologic patient sample // *Hautarzt*. – 1998, May. – V.49(5). – P. 361–366.
23. Hayakawa I, Hasegawa M, Takehara K, Sato S. Anti-DNA topoisomerase IIalpha autoantibodies in localized scleroderma // *Arthritis Rheum.* – 2004. – V. 50 (1). – P. 227–232.
24. Zulian F, Vallongo C, Woo P, et al. Localized scleroderma in childhood is not just a skin disease // *Arthritis & Rheumatism*. – 2005. – V. 52. – P. 2872–2881.
25. Laxer RM, Feldman BM. General and local scleroderma in children and dermatomyositis and associated syndromes. // *Curr Opin Rheumatol.* – 1997 Sep. – V. 9(5). – P. 458–464.
26. Laxer RM, Zulian F. Localized scleroderma // *Curr Opin Rheumatol.* – 2006. – V. 18 (6). – P. 606–613.
27. Peterson LS, Nelson AM, Su WPD. Classification of morphea (localized scleroderma) // *Mayo Clin Proc.* – 1995. – V. 70. – P. 1068–1076.
28. Болотная Л.А., Сербина И.М. Современная патогенетическая терапия склеродермии // *Международ. мед. Журнал*. – 1999. – № 3. – С. 56–58.
29. Смирнов А.В., Курников Г.Ю., Пересторонина В.С. КВЧ-терапия в лечении ограниченной склеродермии // *Миллиметровые волны в биологии и медицине*. – 2000. – № 2(18). – С. 34–35.
30. Коколина В.Ф., Харыбина Е.И., И.Л., Уколова Е.С. Киреева Клинико-иммунологические особенности и модификация комплексного лечения при очаговой склеродермии наружных гениталий у девочек с помощью курсовой низкоинтенсивной лазерной терапии // *Педиатрия*. – 2001. – № 3. – С. 106–108.
31. Gruss, C-J; Von-Kobyletzki, G; Behrens-Williams, S-C et al. Effects of low dose ultraviolet A-1 phototherapy on morphea // *Photodermatol-Photoimmunol-Photomed.* – 2001 Aug. – V. 17(4). – P. 149–55
32. Kreuter, A; Gambichler, T; Avermaete, A. et al. Combined treatment with calcipotriol ointment and low-dose ultraviolet A1 phototherapy in childhood morphea // *Pediatr-Dermatol.* – 2001 May-Jun. – V.18 (3). – P. 241–245.
33. Gliddon AE, Doré CJ, Black CM et al., Prevention of vascular damage in scleroderma and autoimmune Raynaud's phenomenon: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the angiotensin-converting enzyme inhibitor quinapril. // *Arthritis Rheum.* – 2007, Nov. – V. 56(11). – P. 3837–3846.
34. Bruns A., Lacerda C.G., de Assis Goulart L.S., Trevisani V.M.F. The treatment of localized scleroderma in childhood // *Pediatric Rheumatology Online Journal* // www.pedrheumononlinejournal.org/SeptOct/pdf/localized%20scleroderma.pdf.
35. Cassidy JT, Petty RE: The sclerodermas and related disease. // *Textbook of Pediatrics Rheumatology*. – 4th ed. – Philadelphia, Pennsylvania, W.B. Saunders. – 2001. – P. 505–541.
36. Unterberger I., Trinka E, Engelhardt K, A Muigg1, P Eller1, M Wagner3, N Sepp2, G Bauer1 . Linear scleroderma «en coup de sabre» coexisting with plaque-morphea: neuroradiological manifestation and response to corticosteroids // *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*. – 2003. – V.74. – P. 661–664.
37. Kreuter A., Gambichler T., Breuckmann F., et al. Pulsed High-Dose Corticosteroids Combined With Low-Dose Methotrexate in Severe Localized Scleroderma // *Arch Dermatol.* – 2005. – V. 141. – P. 847–852.
38. Falanga V, Medsger TA: D-пеницилламин in the treatment of localized scleroderma // *Arch Dermatol.* – 1990. – V.126. – P. 609–612.
39. Hilário MO. Esclerodermia. // *Oliveira SK, Azevedo EC. Reumatologia Pediátrica*. – Rio de Janeiro: Revinter, 2000, p295.
40. Uziel Y, Feldman BM, Krafchik BR, Yeung RS, Laxer RM: MTX and corticosteroid therapy for pediatric localized scleroderma // *J Pediatr*. – 2000. – V. 136(1). – P. 91–95.
41. Cunningham BB; Landells IDR, Langman C, et al: Topical calcipotriene for morphea/linear scleroderma // *J Am Acad Dermatol.* – 1998. – V.39. – P. 211–215.
42. Eubanks LE, Mc Burney EI, Galen W, Reed R: Linear Scleroderma in Children // *Int J Dermatol.* – 1996. – V.35(5). – P. 330–336.
43. Kerscher M, Volkenandt M, Gruss C, et al: Low-dose UVA1 phototherapy for treatment of localized scleroderma // *J Am Acad Dermatol.* – 1998. – V.38. – P. 21–26.
44. Kochanek KS, Goldermann R, Lehmann, et al: PUVA phototherapy in disabling pansclerotic morphea of children. – 1995, p 423.
45. Gruss C, Stucker M, Von Kobyletzki G, et al: Low-dose UVA1 phototherapy in disabling pansclerotic morphea of childhood // *Br J Dermatol.* – 1997. – V.136. – P. 293–294.
46. Kreuter A, et al: Linear scleroderma “en coup de sabre” treated with topical calcipotriol and psoralen plus UVA // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2003. – V.17(5). – P. 601–602.
47. Kreuter A, et al: Combined treatment with Calcipotriol ointment and low-dose ultraviolet A1 phototherapy in childhood morphea // *Pediatric Dermatology*. – 2001. – V.18(3). – P. 241–245.
48. Walch F, Ullrich H, Schitz G, et al: Treatment of severe localized scleroderma by plasmapheresis – report of three cases // *Br J Dermatol.* – 1995. – V.133. – P. 605–609.
49. Lam G.K., Hummers L.K., Woods A., Wigley F.M. Efficacy and Safety of Etanercept in the Treatment of Scleroderma-Associated Joint Disease // *J.Reumatol.* vol. 34: NO. 7 July 2007.
50. Oliver SJ, Moreira A, Kaplan G. Immune stimulation in scleroderma patients treated with thalidomide. // *Clin Immunol.* 2000 Nov;97(2):109–20.
51. Man J, Dytoc M.T. Use of Imiquimod Cream 5% in the Treatment of Localized Morphea // *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery: Incorporating Medical and Surgical Dermatology*. Volume 8, Number 3 / Июнь 2004 г.

ПОСТУПИЛА: 27.09.2009



О.А. Каплунова, А.А. Швырев, А.И. Шульгин
**КЛИНИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ ВЕН
НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ**

*Ростовский государственный медицинский университет,
кафедра нормальной анатомии*

Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер.Нахичеванский, 29. E-mail: kaplunova @bk.ru

В обзоре приведены данные литературы о поверхностных и глубоких венах нижних конечностей. Рассматриваются истоки, топография и места впадения этих вен. Проиллюстрировано расположение основных вен. Представлены данные о возможных вариантах и аномалиях поверхностных и глубоких вен. Особое внимание уделено перфорантным венам.

Ключевые слова: вены, нижней конечности.

О.А. Kaplunova, A.A. Shvyrev, A.I. Shulgin
**CLINICAL ANATOMY OF VEINS
OF THE LOWER LIMBS**

*Rostov State Medical University,
Department of General Anatomy*

29 Nakhichevansky st., Rostov-on-Don, 344022, Russia. E-mail: kaplunova @bk.ru

In the review are cited the given literatures on superficial and deep veins of the lower limbs. Sources, topography and places of a confluence of these veins are considered. The arrangement of the basic veins is illustrated. Data about possible variants and anomalies of superficial and deep veins are presented. The special attention is given to perforating veins.

Keywords: veins, lower limbs.

В последнее время возрастает интерес к изучению венозных сосудов нижних конечностей в связи с запросами сосудистой хирургии и ультразвуковой диагностики. Вместе с тем сведения по анатомии вен нижних конечностей, имеющиеся в современной научной литературе, крайне скудны. Учебные пособия прошлого века по анатомии хорошо иллюстрированы, но содержат разноречивые сведения о венах нижних конечностей. В современных учебных пособиях, учитывая вариабельность вен нижних конечностей, информация о них крайне упрощена, базируется на анатомической номенклатуре. Анатомическая номенклатура вен нижних конечностей [1] перестала удовлетворять специалистов в повседневной работе и стала препятствием во взаимопонимании с зарубежными коллегами. Требуют уточнения и некоторые термины, используемые сосудистыми хирургами и врачами ультразвуковой диагностики. Назрела необходимость систематизировать имеющиеся сведения по клинической анатомии вен нижних конечностей.

Согласно данным, приведенным в современных учебных пособиях по анатомии [2-4], выделяют поверхностные и глубокие вены нижней конечности, соединенные между собой большим количеством анастомозов. Поверхностные вены нижней конечности: большая подкожная вена, впадающая в бедренную вену, и малая подкожная вена, впадающая в подколенную вену. Глубокие вены нижней конечности парные на стопе, голе-

ни, но одна подколенная, глубокая вена бедра и одна бедренная вена.

Поверхностные вены нижней конечности начинаются из венозных сплетений пальцев тыльными пальцевыми венами, впадающими в тыльную венозную сеть стопы. Тыльная венозная сеть анастомозирует с тыльной венозной дугой, от краев которой начинаются краевые вены [5]. Продолжением медиальной краевой вены является большая подкожная вена, а латеральной краевой вены – малая подкожная вена (рис. 1). Тыльная венозная дуга формирует передние большеберцовые вены.

Вены тыла стопы и подошвы анастомозируют между собой. Так тыльные и подошвенные пальцевые вены соединяются межпальцевыми перфорантными венами. На подошвенной поверхности стопы располагается подошвенная подкожная венозная сеть, из которой кровь оттекает в поверхностную подошвенную дугу и далее в краевые вены. Глубокие вены тыла стопы и подошвы расположены совместно с одноименными артериями, сопровождая их попарно. Среди них подошвенные пальцевые вены, далее подошвенные плюсовые вены, впадающие в глубокую подошвенную венозную дугу. Из этой дуги по медиальной и латеральной подошвенным венам, расположенным в одноименных бороздах, кровь оттекает в задние большеберцовые вены [5-7].

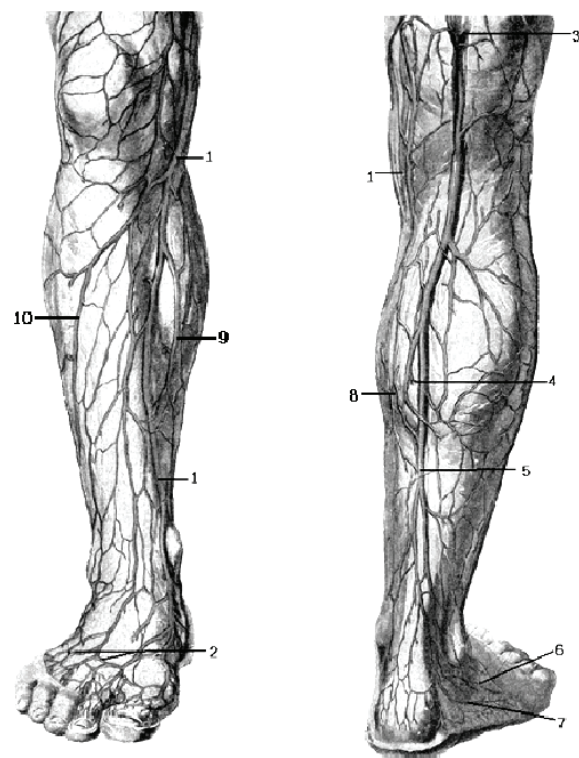


Рис. 1. Поверхностные вены голени (по В.Шпальтегольц [7], с изменениями):

- 1 – большая подкожная вена ноги, 2 – тыльная венозная дуга стопы,
3 – бедренное продолжение малой подкожной вены ноги, 4 – соединительная ветвь к глубоким венам,
5 – малая подкожная вена ноги, 6 – венозная сеть тыла стопы, 7 – латеральная краевая вена,
8 – соединение между большой и малой подкожными венами ноги, 9 – вена Леонардо да Винчи,
10 – передняя вена голени.

Поверхностные вены голени и бедра

Большая подкожная вена ноги (БПВ) составляет продолжение медиальной краевой вены. Большая подкожная вена располагается на 2,5–3 см впереди медиальной лодыжки, проходит по внутренней стороне голени, позади медиального мыщелка бедренной кости, снаружи от портняжной мышцы. В подкожной щели (овальной ямке) впадает в бедренную вену (рис. 2).

Наиболее постоянным и клинически важным притоком БПВ служит вена Леонардо да Винчи, Leonardo da Vinci [5]. Эта вена располагается на голени медиальнее БПВ (рис. 1). Вена Леонардо да Винчи примечательна тем, что именно в неё, а не в ствол БПВ, впадает большинство перфорантных вен медиальной поверхности голени.

В большую подкожную вену ноги впадают вены из пяточной венозной сети, подкожные вены голени и бедра, вены костей стопы, голени и бедра, а также соединительная ветвь от малой подкожной вены. Так задняя добавочная подкожная вена ноги, *v. saphena accessoria posterior* формируется из подкожных вен медиальной и задней поверхностей бедра [5, 6], идёт параллельно большой подкожной вене и впадает в неё (рис. 2). Дистальный конец добавочной подкожной вены может анастомозировать с малой подкожной веной.

Передняя добавочная подкожная вена бедра начинается от венозной сети переднелатеральной поверхности нижней трети бедра, пересекает внизу бедренный треугольник и впадает в БПВ (рис. 2). Встречаются несколько вариантов

впадения передней добавочной подкожной вены. Она может впадать в дугу большой подкожной вены, в бедренную вену ниже или выше дуги БПВ или в приток дуги БПВ.

По данным некоторых авторов [8, 9], латеральная и медиальная добавочные подкожные вены, впадающие в БПВ, могут быть причиной повторных варикозов. Очевидно, что эти авторы имеют ввиду переднюю и заднюю добавочные большие подкожные вены.

В большую подкожную вену перед впадением в бедренную вену впадают околопаховые притоки (подкожные вены наружных половых органов и передней брюшной стенки) [3, 4, 7]: наружные половые вены, поверхностная вена, окружающая подвздошную кость, поверхностная надчревная вена, поверхностные дорсальные вены полового члена (клитора), поверхностные мошоночные (губные) вены (рис. 2).

Околопаховые притоки в 25% случаев могут впадать в бедренную вену, в сафенофеморальный угол и в добавочную подкожную вену [5]. Если околопаховые притоки впадают в бедренную вену сбоку, то место впадения хирург может заметить при достаточно большом разрезе. Идентификация места впадения может быть затруднена, если околопаховые притоки впадают в бедренную вену над дугой большой подкожной вены или в добавочную подкожную вену, иногда при этом прободая широкую фасцию, т.е. за пределами поля зрения хирурга, или в сафенофеморальный угол, подходя сзади большой подкожной вены.

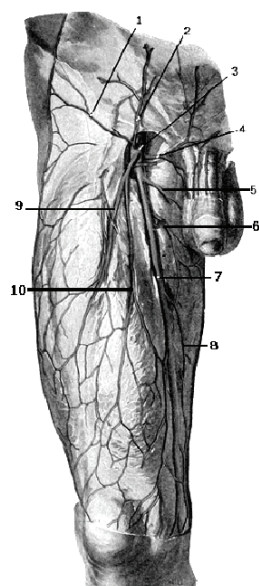


Рис. 2. Поверхностные вены бедра
(по В. Шпальтегольц [7], с изменениями):

- 1 – поверхностная вена, огибающая подвздошную кость,
- 2 – поверхностная надчревная вена,
- 3 – бедренная вена,
- 4 – наружная половая вена,
- 5 – задняя добавочная подкожная вена,
- 6 – медиальная вена, огибающая бедро,
- 7 – большая подкожная вена ноги,
- 8 – добавочная подкожная вена ноги,
- 9 – латеральная вена, огибающая бедро,
- 10 – передняя добавочная подкожная вена.

Малая подкожная вена ноги (МПВ) составляет продолжение латеральной краевой вены. Располагается на задней поверхности голени позади латеральной лодыжки, по наружному краю Ахиллова сухожилия. В верхней трети голени малая подкожная вена голени находится в борозде между головками икроножной мышцы. С середины голени вена проходит в фасциальном канале Пирогова и углубляется в подколенную ямку [2-4, 10].

В подколенной ямке МПВ разделяется на два ствола, из которых один впадает в подколенную вену, а другой идёт далее вверх и открывается в начальную часть глубокой вены бедра [11]. МПВ иногда впадает в ветвь бедренной вены, в вены колена и даже в БПВ. Бедренное продолжение МПВ или верхний приток (переток) МПВ располагается на задней поверхности бедра (рис.3). Бедренное продолжение МПВ соединяется с подколенной веной сафенопоплитеальным соустьем (СПС). Существуют следующие наиболее часто встречающиеся варианты терминального отдела МПВ [12]:

1. МПВ соединяется с подколенной веной в области подколенной ямки сафенопоплитеальным соустьем и с глубокими венами на более высоком уровне через бедренное продолжение МПВ или вену Джакомини.

2. МПВ продолжается выше как бедренное продолжение или вена Джакомини, но также сообщается с подколенной веной через тонкую «анастомотическую» вену.

3. МПВ может не иметь сообщения с глубокими венами и продолжаться в проксимальном направлении как бедренное продолжение или вена Джакомини.

В 1873 году Джакомини Карло, Giacomini Carlo, описал вену, которая является продолжением МПВ на бедре и чаще всего сливается с БПВ (рис.3). Анатомия бедренного продолжения МПВ была подтверждена ультразвуковыми исследованиями [13-16]. Дистальная часть бедренного продолжения распознаётся при ультразвуковом исследовании по его расположению в треугольном ложе между полусухожильной мышцей, длинной головкой двуглавой мышцы бедра и поверхностной фасцией, расположенной над межмышечной бороздой.

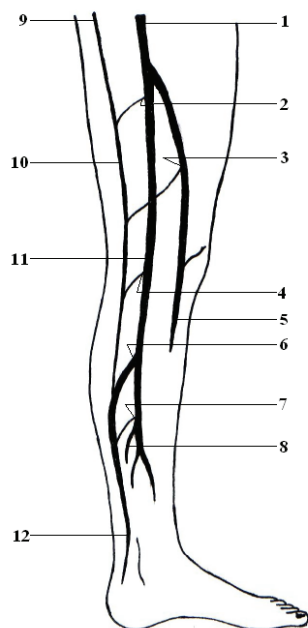


Рис. 3. Места впадения поверхностных вен
нижней конечности (по Georgiev M. et al. [15]):

- 1 – бедренная вена,
- 2 – впадение вены Джакомини в бедренную вену,
- 3 – впадение вены Джакомини в большую подкожную вену,
- 4 – высокое впадение малой подкожной вены ноги в подколенную вену,
- 5 – большая подкожная вена ноги,
- 6 – сафенопоплитеальное соустье,
- 7 – низкое место впадения малой подкожной вены ноги в икроножную вену,
- 8 – икроножная вена,
- 9 – впадение вены Джакомини в приток внутренней подвздошной вены,
- 10 – вена Джакомини,
- 11 – подколенная вена,
- 12 – малая подкожная вена ноги.



По данным [17] существуют 4 варианта бедренного продолжения МПВ (рис. 3), которое:

1. продолжается в ягодичную область единым стволом или делится на несколько ветвей, расположенных на различной глубине;
2. впадает в глубокую бедренную вену как задний перфорант бедра;
3. делится на несколько мышечных или подкожных ветвей по задней поверхности бедра;
4. соединяется с подкожной веной – задней веной, огибающей бедро, вливающейся в БПВ в средней трети бедра.

Этот комплекс вен: бедренное продолжение МПВ и задняя вена, огибающая бедро, и называется вена Джи-акомини.

Глубокие вены голени и бедра

Вены, дренирующие переднюю, заднюю и латеральную группы мышц голени, располагаются в соответствующих фасциальных ложах голени [18]. Переднюю группу мышц голени дренируют передние большеберцовые вены, принимающие все мышечные венозные сосуды переднего фасциального ложа. Через отверстие в межкостной перегородке передние большеберцовые вены проникают в заднее фасциальное ложе и вливаются в подколенную вену. Задние большеберцовые вены являются коллектором для многочисленных мышечных притоков заднего фасциального ложа голени. Эти вены впадают в подколенную вену. Малоберцовые вены располагаются в латеральном фасциальном ложе голени, позади и медиальнее малоберцовой кости. В верхней трети голени малоберцовые вены вливаются в задние большеберцовые вены.

Кроме магистральных вен голени, идущих в трёх фасциальных ложах голени и образующих подколенную вену, венозное русло представлено ещё тремя парами так называемых суральных вен: икроножных вен и вен камбаловидной мышцы [19, 20]. Медиальные и латеральные икроножные вены осуществляют отток крови от головок икроножной мышцы и впадают в подколенную вену ниже сафенопоплитеального соустья, или общим соустьем с МПВ в подколенную вену, или каждая в сафенопоплитеальное соустье.

Вены камбаловидной мышцы могут представлять притоки малоберцовых вен или самостоятельно впадать в дистальный отдел подколенной вены [21, 22].

Суральные вены имеют большой диаметр, тонкие стенки и обильные связи с внутримышечными венами и поверхностной венозной системой голени. Эти вены являются важным звеном венозного кровотока и элементом мышечно-венозной помпы голени [5, 23]. В 1956 году Dodd H., Cockett F. [24] предложили для этих вен термин «венозные синусы голени».

Таким образом, на голени можно выделить 6 пар достаточно крупных, постоянно встречающихся глубоких вен, несущих на себе основную функцию оттока крови: передние большеберцовые, задние большеберцовые, малоберцовые, медиальные икроножные, латеральные икроножные и камбаловидные вены [19].

Подколенная вена образована слиянием глубоких вен голени. Передние и задние большеберцовые вены соединяются в голеноподколенном канале в подколенную вену. Подколенная вена принимает парные вены коленного сустава, суральные вены и МПВ. Выше нижнего отверстия приводящего (бедренно-подколенного) канала подколенная вена продолжается в бедренную вену. Рядом с подколенной артерией находятся небольшого диаметра вены-спутницы подколенной артерии, vv.comitans arteriae popliteae, образующие сплетение вокруг подколенной артерии и впадающие в подколенную вену. Вокруг бедренной артерии также имеется аналогичное сплетение вен-спутниц бедренной артерии, vv.comitans arteriae femoralis, впадающих в бедренную вену [5, 6].

Бедренная вена – непосредственное продолжение кверху подколенной вены [2-4]. В приводящем (бедренно-подколенном) канале она расположена позади и отчасти латеральнее бедренной артерии; в верхней части этого канала бедренная вена расположена позади бедренной артерии, а в области овальной ямки бедра – медиально от артерии, непосредственно возле неё (рис. 4). Спереди в бедренную вену впадает БПВ, сзади – глубокая вена бедра (на 4–12 см дистальнее паховой связки), по бокам – вены, огибающие бедренную кость.

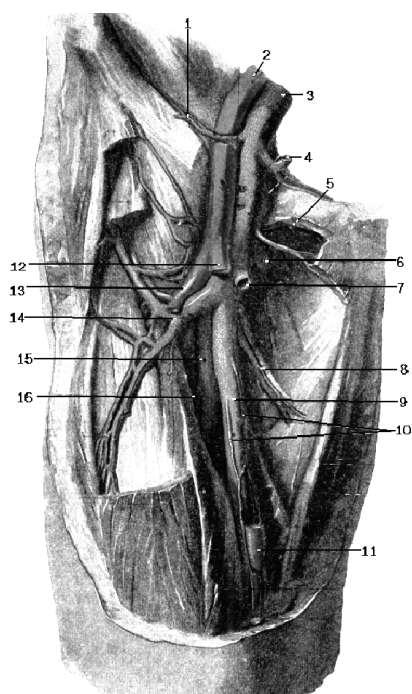


Рис. 4. Глубокие вены передней поверхности бедра (по В. Шпальтегольц [7], с изменениями):

- 1 – глубокая вена, огибающая подвздошную кость,
- 2 – наружная подвздошная артерия,
- 3 – наружная подвздошная вена,
- 4 – нижняя надчревная вена,
- 5 – запирающая вена,
- 6 – медиальная вена, огибающая бедренную кость,
- 7 – большая подкожная вена ноги,
- 8 – мышечная вена,
- 9 – бедренная вена,
- 10 – вены, сопровождающие бедренную артерию (вены-спутницы),
- 11, 12 – бедренная артерия,
- 13 – латеральная артерия, огибающая бедренную кость,
- 14 – латеральная вена, огибающая бедренную кость,
- 15 – глубокая вена бедра,
- 16 – проток вена.



Глубокие вены бедра сопровождают обычно попарно артерии того же названия; однако здесь отмечены и некоторые исключения [5, 7]. Так, например, глубокая вена бедра, *v. profunda femoris* – одиночный ствол, а её притоки – парные. В бедренную вену впадают прободающие вены, *vv. perforantes*, среди которых имеются одиночные и парные вены. Прободающие вены сопровождают одноименные артерии; они соединены между собой ветвями, расположенными на задней поверхности большой приводящей мышцы; кроме того, прободающие вены сообщаются с медиальными венами, окружающими бедренную кость, с нижними ягодичными венами и малой подкожной веной. Вследствие этого вдоль бедра образуется непрерывная цепь венозных коллатералей, посредством

которых соединяются ветви подколенной и внутренней подвздошной вен. В составе этой цепи имеются медиальные и латеральные вены, окружающие бедренную кость, подколенная и прободающие вены (рис. 5). Медиальные вены, окружающие бедренную кость, сопровождают одноименную артерию, располагаясь на задней поверхности большой приводящей мышцы. Кпереди притоки этих вен сообщаются с запирающей веной. Латеральные вены, окружающие бедренную кость, идут с одноименной артерией, соединены с медиальными венами, окружающими бедренную кость, и с ветвями ягодичных вен.

Бедренная вена проходит в сосудистую лакуну под паховой связкой и переходит в наружную подвздошную вену.

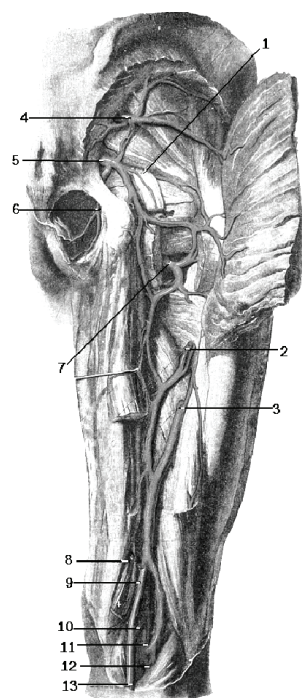


Рис. 5. Глубокие вены задней поверхности бедра (по В.Шпальтегольц [7], с изменениями):

- 1 – седалищный нерв,
- 2 – первая прободающая вена,
- 3 – вторая прободающая вена,
- 4 – верхняя ягодичная вена,
- 5 – нижняя ягодичная вена,
- 6 – внутренняя половая вена,
- 7 – медиальная вена, огибающая бедренную кость,
- 8 – мышечная вена,
- 9 – ветвь малой подкожной вены ноги к глубокой вене бедра,
- 10 – сафенопоплитеальное соустье,
- 11 – подколенная вена,
- 12 – вены, сопровождающие подколенную артерию (вены-спутницы),
- 13 – малая подкожная вена ноги.

Коммуникантные и перфорантные вены нижних конечностей

Поверхностные и глубокие вены, главным образом голени, соединяют прободающие вены, *vv. perforantes*. Находящиеся в них клапаны препятствуют току крови из глубоких вен в поверхностные.

В литературе встречается большое разнообразие терминов для обозначения сосудов, связывающих системы поверхностных и глубоких вен. Их называют связующими [24], перфорационными [25], коммуникационными [26]. Чаще других встречаются термины «перфорантные» и «коммуникантные» вены.

Коммуникантные вены связывают притоки поверхностной или глубокой венозных систем между собой, т.е. они не перфорируют собственную фасцию бедра или голени.

Перфорантные вены перфорируют фасцию голени и связывают поверхностные вены с глубокими [22, 27, 28]. Перфорантные вены иногда выделяют в третью венозную систему (наряду с поверхностными и глубокими). Несостоятельность клапанов перфорантных вен приводит к развитию варикозной и посттромбофлебитической болезни, поэтому при хирургическом лечении эти вены должны быть лигированы [29].

Перфорантные вены бывают прямыми, когда они непосредственно соединяют поверхностные вены с глубокими, и непрямыми, если они связывают подкожную вену с мышечной веной, которая, в свою очередь, прямо или опосредованно сообщается с глубокой магистральной веной. Общее количество перфорантных вен достигает 150-200 [30-32]. При этом клиническое значение имеют только некоторые из них. Непрямые перфоранты имеют меньшее значение во флебогемодинамике, чем прямые.

В клинической практике часто используют обозначения перфорантных вен по имени авторов, описавших эти вены (перфоранты Коккета, Додда, Бойда и т.п.). Однако, согласно рекомендациям Консенсуса Международного Совета по Флебологии [12], предпочтительнее использовать термины, описывающие локализацию вен, так как использование имен авторов не всегда корректно.

Выделяют перфорантные вены стопы, голени, коленной области и бедра, которые группируются по топографическому принципу [33, 34].

Перфорантные вены стопы делят на дорзальные, медиальные, латеральные и подошвенные перфоранты. Перфорантные вены лодыжки включают медиальные, латеральные и передние перфоранты.



Перфоранты голени делятся на 4 основные группы [19]:

1. Медиальная группа перфорантных вен голени (прямые перфоранты).

- Задние большеберцовые перфоранты (перфорантные вены Коккета) – расположены в средней и нижней трети голени. Эти перфоранты связывают заднюю ветвь БПВ (вену Леонардо да Винчи) с задними большеберцовыми венами. Локализацию перфорантных вен Коккета обычно указывают в сантиметрах, измеряя расстояние от подошвенной поверхности стопы.

- Паратибиальные перфоранты расположены по медиальной поверхности большеберцовой кости и включают перфорантные вены Шермана в средней и нижней трети голени и перфоранты Бойда в верхней трети голени.

- Перфорантная вена Шермана расположена на границе средней и верхней трети голени, связывает заднюю ветвь БПВ (вену Леонардо да Винчи) с задними большеберцовыми венами или мышечными сплетениями голени.

- Перфорантная вена Бойда расположена в верхней трети голени, примерно на 10 см ниже коленного сустава, связывает большую подкожную вену с задними большеберцовыми венами или мышечными сплетениями голени.

2. Передняя группа перфорантных вен голени.

Передние перфоранты голени проникают через переднюю большеберцовую фасцию и соединяют передние притоки БПВ с передними большеберцовыми венами.

3. Латеральная группа перфорантных вен голени.

Латеральные перфоранты соединяют вены латеральных подкожных венозных сплетений с малоберцовыми венами. Обычно их 3-4.

4. Задняя группа перфорантных вен голени (непрямые перфоранты).

Непрямые перфоранты соединяют вены камбаловидной и икроножной мышц с малой подкожной веной [19]. Выделяют медиальные икроножные перфоранты на медиальной поверхности голени, латеральные икроножные перфоранты на латеральной поверхности голени, камбаловидные перфоранты, соединяющие МПВ с камбаловидными венами (перфорант Мэя в средней трети голени) и перфоранты вблизи Ахиллова сухожилия, соединяющие МПВ с малоберцовыми венами (перфорант Басси). Схематически перфорантные вены голени изображены на рис. 6.

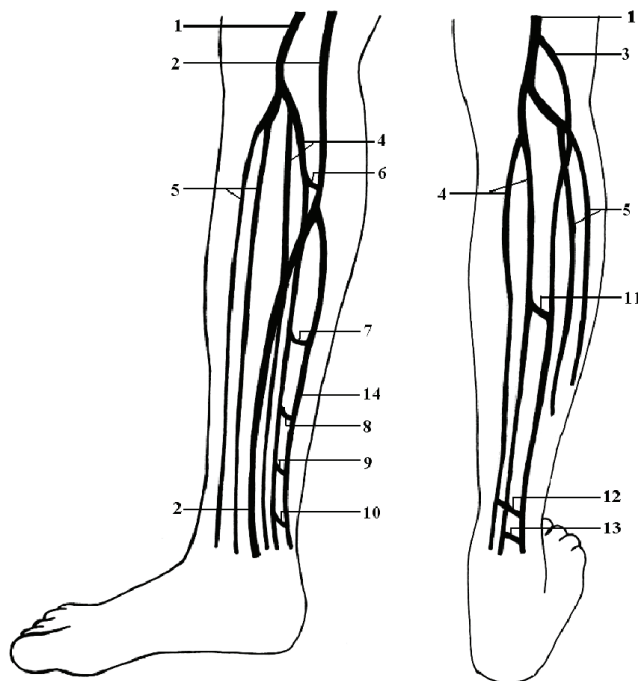


Рис. 6. Перфорантные вены голени (по В.П. Куликову с соавт. [19], 2007):

1 – подколенная вена, 2 – большая подкожная вена, 3 – малая подкожная вена, 4 – задние большеберцовые вены, 5 – передние большеберцовые вены, 6 – перфорант Бойда, 7 – перфорант Шермана, 8 – перфорант Коккета III (18 см), 9 – перфорант Коккета II (14 см), 10 – перфорант Коккета I (7 см), 11 – перфорант Мэя, 12 – перфорант Басси (12 см), 13 – перфорант Басси (5 см), 14 – задняя ветвь БПВ (вена Леонардо да Винчи).

Перфоранты коленной области делятся на медиальные и латеральные перфоранты колена, супрапателлярные и инфрапателлярные перфоранты и перфоранты подколенной ямки. Отдельного описания заслуживает один из притоков МПВ – так называемая «перфорантная вена подколенной ямки», которая впервые была описана Доддом. Эта вена идет по задней поверхности голени и подколенной области, иногда параллельно

МПВ, и обычно формирует отдельное соустье с подколенной веной, расположенное, как правило, латерально от сафенопоплитеального соустья [35, 36].

Перфорантные вены бедра группируются в соответствии с их расположением [19]. На медиальной поверхности бедра – перфоранты бедренного канала (ранее перфоранты Додда) и паховые перфоранты, соединяющие БПВ или её притоки с бедренной веной. На



передней поверхности бедра – передние перфоранты бедра, прободающие четырехглавую мышцу. Латеральные перфорантные вены проходят через латеральные мышцы бедра. Задние перфоранты бедра делятся на заднемедиальные перфоранты, прободающие приводящую мышцу, седалищные перфоранты, расположенные вдоль срединной линии по задней поверхности бедра, заднелатеральные перфоранты, прободающие двуглавую мышцу бедра и полусухожильную мышцу (перфорант Хака) и наружные половые перфоранты. Перфоранты ягодичных мышц делятся на верхние, средние и нижние.

Варианты и аномалии вен нижних конечностей

Большинство вен сопровождает одноименные артерии, в этих случаях варианты вен соответствуют вариантам артерий [37].

Вены варьируют чаще, чем артерии [5, 22, 38-41]. По данным этих авторов, встречаются следующие варианты и аномалии вен, имеющие большое значение в диагностике тромбозов:

- Большая подкожная вена ноги может быть очень малого диаметра, может быть удвоенной, очень редко –

удвоенной. Среди вариантов её притоков – добавочная подкожная вена бедра, передняя подкожная вена.

- Подколенная вена иногда бывает двойной, причем межвенные её соединения образуют несколько островков.

- Удвоение бедренной вены.

- Гипоплазия бедренной вены. При этой аномалии венозная система икроножной области дренируется подкожной мегавеной, расположенной на переднебоковой поверхности нижней конечности и соединяется с бедренной веной через дугу большой подкожной вены, а также с внутренней подвздошной веной через глубокую вену, окружающую бедренную кость или запирательную вену.

Таким образом, на основании анализа данных литературы, посвященной изучению вен нижних конечностей, необходимо отметить немногочисленность и разноречивость сведений о морфологии и топографии поверхностных и глубоких вен. В доступной нам литературе нет четкого представления о наиболее клинически значимых вариантах поверхностных и глубоких вен, крайне недостаточен иллюстративный материал.

ЛИТЕРАТУРА

1. Международная анатомическая терминология. Под ред. Л.Л. Колесникова. – М.: Медицина, 2003. – 424 с.
2. Привес М.Г., Лысенков Н.К., Бушкович В.И. Анатомия человека. 10-е изд., перераб. и доп. – СПб.: Гиппократ, 1997. – 704 с.
3. Анатомия человека. В 2 томах. Т. 2. Под ред. акад. РАМН, проф. М.Р. Сапина. Изд. 3-е. – М.: Медицина, 1996 – 560 с.
4. Гайворонский И.В. Нормальная анатомия человека. Т. 1: Учебник для мед. вузов. – СПб: Спец. Лит., 2000. – 560 с.
5. Gray H. Anatomy of the human body. – Philadelphia: Lea & Febiger, 1918. – 1396 p.
6. Waldeyer A., Mayet A. Anatomie des Menschen: für Studierende u. Ärzte dargest. Nach systemat., topograph. U. Pract. Gesichtspunkten. V.1 – Berlin; New York: de Gruyter, 1987. – 494 s.
7. Шпальтегольд В. Атлас по анатомии человека. В 2-х частях. – М.: Типография И.Н. Кушнерова, 1901–1906. – 899 с.
8. Garner J.P., Heppell P.S., Leopold P.W. The lateral accessory saphenous vein – a common cause of recurrent varicose veins // Ann R Coll Surg Engl. – 2003. – № 85 (6). – P. 389–392.
9. Kurkcuoglu A., Peker T., Gulekon N. Anatomical, radiological and histological investigation of the great and small saphenous veins // Saudi Med J. – 2008. – №29 (5). – P. 672–677.
10. Caggiati A. Fascial relationships of the short saphenous vein // J Vasc Surg. – 2001. – № 34(2). – P. 241–246.
11. Barberini F., Cavallini A., Caggiati A. The thigh extension of the small saphenous vein: a hypothesis about its significance, based on morphological, embryological and anatomo-comparative reports // Ital J Anat Embryol. – 2006. – №111(4). – P. 187–198.
12. Cavezzi A., Labropoulos N., Partsch H. et al. Duplex ultrasound investigation of the veins in chronic venous disease of the lower limbs – VIP Consensus document. Part II. Anatomy // Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. – 2006. – № 31 – P. 288–299.
13. Hoffman H.M., Staubesand G. Die venösen Abflussverhältnisse der musculus Triceps surae // Phlebologie. – 1991. – № 20. – P. 164–168.
14. Georgiev M. The femoropopliteal vein. Ultrasound anatomt, diagnosis and office surgery // Dermatol. Surg. – 1996. – № 22. – P. 57–62.
15. Georgiev M., Myers K.A., Belcaro G. The thigh extension of the lesser saphenous vein: from Giacomini's observations to ultrasound scan imaging // J. Vasc. Surg. – 2003. – № 37. – P. 558–563.
16. Delis K.T., Swan M., Crane J.S. et al. The Giacomini vein as an autologous conduit in infrainguinal arterial reconstruction // J Vasc Surg. – 2004. – № 40 (3). – P. 578–581.
17. Gillot C. Le Prolongement post axial de la petite veine saphene. Etude anatomique. Considerations fonctionnelles. Interet pathologique // Phlebologie. – 2000. – № 53. – P. 295–325.
18. Оперативная хирургия и топографическая анатомия. Под ред. В.В.Кованова. – М.: Медицина, 1978. – 416 с.
19. Куликов В.П. Ультразвуковая диагностика сосудистых заболеваний. Под ред. В.П. Куликова. – М.: ООО Фирма «СТРОМ», 2007. – 612 с.
20. Aragão J.A., Reis F.P., Pitta G.B. et al. Anatomical study of the gastrocnemius venous network and proposal for a classification of the veins // Eur J Vasc Endovasc Surg. – 2006. – № 31(4). – P. 439–442.
21. Шевченко Ю.Л., Стойко Ю.М., Шайдаков Е.В. и др. Анатомо-физиологические особенности мышечно-венозных синусов голени // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2000. – № 6(1).
22. Савельев В.С. Флебология: Руководство для врачей. – М.: Медицина, 2001. – 664 с.
23. Dodd H., Cockett F. The pathology and Surgery of the veins of Lower Limb. – London, 1956. – 255 p.
24. Думпе Э.П., Ухов Ю.И., Швальб П.Г. Физиология и патология венозного кровообращения нижних конечностей. – М.: Медицина, 1982. – 168 с.
25. Ревской А.К., Жураев Т.Ж. Посттромбофлебитический синдром нижних конечностей. – Томск: Изд. Томского Университета, 1980. – 160 с.
26. Хархута А.Ф. Расширение вен нижних конечностей. – М.: Медицина, 1966. – 140 с.
27. Новиков Ю.В. Клиническая ультразвуковая диагностика патологии вен нижних конечностей. – Кострома: ДиАр, 1999. – 72 с.
28. Чуриков Д.А., Кириенко А.И. Ультразвуковая диагностика болезней вен. – М.: Литтера, 2006. – 96 с.
29. Krnić A., Vucić N., Sucić Z. Correlation of perforating vein incompetence with extent of great saphenous insufficiency: cross sectional study // Croat Med J. – 2005. – № 46 (2). – P. 245–251.



30. Костромов П.А. Коммуникантные вены нижних конечностей и их значение в патогенезе варикозной болезни //Врачебное дело. – 1951. – № 1. – С. 33–38.
31. Tibbs D. Varicose veins and related disorders. – Butterworth heinemann, 1997. – 576 p.
32. Liskutin J., Dorffner R., Mostbeck G.H. Venous duplex Doppler and colour Doppler imaging techniques duplex and color doppler imaging of the venous system. Ed. By Mostbeck G.H. – Springe, 2003. – P. 19–34.
33. Van Limborgh J., Hage E.W. Anatomical features of those perforating veins of the leg which frequently or infrequently become incompetent. In: May R., partsch H., Staubesand J., eds. Perforating veins. – Munchen: Urban&Schwarzenberg, 1981. – P. 49–59.
34. Caggiati A., Ricci S. The long saphenous vein compartment // Phlebology. – 1997. – № 12. – P. 107–111.
35. Dodd H. Persistent varicose veins with special reference to the varicose tributaries of the superficial femoral and popliteal veins //Proc. R. Soc. Med. – 1958. – № 51. – P. 817–820.
36. Dodd H. The varicose tributaries of the popliteal vein //Proc. R. Soc. Med. – 1964. – № 57. – P. 394–396.
37. Дорохов Р.Н., Бубненко О.М. Асимметрия тела, её характеристика и исправление. //Дети, спорт, здоровье (Выпуск 5). – Смоленск: СГАФКСиТ, 2009. – С. 46–56.
38. Иванов Г.Ф. Основы нормальной анатомии человека. Т. 2. – М.: Медгиз, 1949. – 696 с.
39. Бланшмезон Ф., Греней Ф. Атлас анатомии поверхностных вен нижней конечности: Сафенопоплитеальное соустье. – М.: Фармацевтическая группа Сервье, 2000. – 48 с.
40. Quinlan D.J., Alikhan R., Gishen P. et al. Variations in lower limb venous anatomy: implications for US diagnosis of deep vein thrombosis //Radiology. – 2003. – №228 (2). – P. 443–448.
41. Кириенко А.И., Кошкина В.М., Богачева В.Ю. Амбулаторная ангиология. Руководство для врачей. – М.: Изд-во Литтера, 2007. – 328 с.

ПОСТУПИЛА: 24.02.2010



С.П. Оранский, Л.Н. Елисеева, Р.А. Ханферян, И.Г. Малхасян

ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

*Кубанский государственный медицинский университет,
кафедра факультетской терапии
Россия, 350000, г. Краснодар, ул. Седина, 4. E-mail: s_oransky@inbox.ru*

В последние годы пересмотрены основные подходы к диагностике и лечению ревматоидного артрита (РА). В современных клинических рекомендациях установлены более ранние показания для проведения ранней агрессивной терапии биологическими агентами (БА), в то же время популяция больных с РА неоднородна, имеются различные варианты течения заболевания. В обзоре рассматриваются современные представления о различных прогностических факторах (клинических, иммунологических, рентгенологических, генетических) при РА, применяющихся для оценки динамики заболевания, в том числе на фоне терапии БА.

S.P. Oranskiy, L.N. Yeliseyeva, R.A. Khanferyan, I.G. Malhasyan

PROGNOSTIC FACTORS IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS: CURRENT STAGE OF A PROBLEM

*Kuban State Medical University,
Division of Faculty Therapeutics
7 Sedina st., Krasnodar, 350000, Russia. E-mail: s_oransky@inbox.ru*

The basic principles of the diagnostic and treatment of patients with rheumatoid arthritis (RA) has changed in recent years. Last clinical guidelines recommended the initiation of therapy with biologic agents (BA) as early as it possible, however the patient population with RA has heterogeneity of clinical progression. In present review authors analyzed the basic prognostic factors (clinical, immunological, radiological, genetic) that can predict clinical outcomes also in patients with BA therapy.

В настоящее время ревматология является одной из самых динамично развивающихся специальностей современной медицины, особенно в области формирования новых подходов к лечению аутоиммунных заболеваний и, в частности, ревматоидного артрита (РА). РА – системное хроническое аутоиммунное заболевание с неясной этиологией, характеризующееся преимущественным персистирующим поражением суставов, у большинства больных наблюдается прогрессирующее течение с развитием суставной деструкции и значительным ухудшением качества жизни. В последние годы с появлением новой группы препаратов (биологических агентов) появились надежды на существенное улучшение прогноза при РА, по сравнению с более ранним периодом [1,2]. Практически изменилась сама парадигма лечения РА, согласно которой ранее применение этой группы препаратов в комбинации с традиционными базисными средствами не только позволяет замедлить прогрессию заболевания, но даже и привести к восстановлению структуры костной и суставной ткани [3,4].

В связи с этим новая современная терапевтическая стратегия при РА связана уже в большей степени с как можно более ранним предупреждением прогрессирования заболевания, нежели лишь с уменьшением выра-

женности клинических проявлений и формированием ремиссии. Это возможно при раннем начале терапии до развития выраженных органных изменений (так называемое «окно возможностей» течения раннего РА) [5]. Проявления такого нового подхода к лечению РА находят отражения в некоторых современных международных и национальных клинических рекомендациях, где предлагается начинать достаточно агрессивную терапию при РА, в том числе с использованием биологических агентов (БА), как можно раньше, иногда даже при отсутствии развернутых диагностических критериев заболевания [6,7]. Такой подход может быть вполне логичен и связан с накопленными клинико-экспериментальными данными, свидетельствующими, что иммунное воспаление является основной патогенетической причиной развития процессов разрушения хрящевой ткани суставов, а также большинства внесуставных проявлений при РА. Согласно такому пониманию проблемы, ранняя агрессивная стратегия лечения РА является наиболее предпочтительной.

В то же время существует целый ряд ограничений для такой тактики. Так в настоящее время становится уже достаточно ясно, что специфичность даже БА при аутоиммунных заболеваниях все-таки является относительной и заблокировать полностью развитие сетевого каскада



иммунных реакций с помощью существующих на сегодняшний день препаратов довольно затруднительно. Кроме того, все существующие базисные препараты, и БА в том числе, имеют достаточно широкий спектр побочных эффектов, частота развития которых иногда трудно прогнозируема. Раннее назначение комбинированных базисных схем, которое звучит в некоторых клинических рекомендациях, может быть неоправданным в случае медленнопрогрессирующего течения РА без формирования эрозивного компонента, однако заранее предсказать агрессивность течения заболевания у конкретного больного – чрезвычайно сложная, иногда невыполнимая клиническая задача. Малоисследованной на сегодняшний день продолжает оставаться и проблема влияния на коморбидный статус современной базисной терапии РА, в то время как основными причинами летальности при этой патологии являются именно коморбидные сердечно-сосудистые состояния. И, наконец, по-прежнему очень высокой продолжает оставаться стоимость терапии антицитокиновыми препаратами, в связи с чем в ближайшем будущем даже в достаточно экономически благополучных странах невозможно будет обеспечить всех нуждающихся больных такой терапией.

В связи с вышеперечисленным с особой актуальностью возникают, с одной стороны, проблема поиска ранних диагностических маркеров РА, с другой стороны – необходимость поиска прогностических факторов (маркеров) развития ремиссии заболевания, которые в том числе могут быть использованы для оценки эффекта терапии традиционными базисными средствами и БА. В данном обзоре мы постарались суммировать все основные имеющиеся на сегодняшний день данные по этой проблематике, которые или уже используются, или в ближайшее время могут войти в клиническую практику.

Чрезвычайно важно, что ревматоидный артрит является гетерогенным заболеванием. Симптоматика РА может варьировать от малосимптомного течения с самопроизвольными ремиссиями до очень агрессивного системного аутоиммунного процесса, быстро приводящего к тяжелым осложнениям и торпидного к любой терапии [8,9]. В связи с этим особо важной, однако нетривиальной задачей, стоящей как перед клиницистами, так и перед исследователями, является поиск рационального алгоритма действий как при постановке диагноза, так и при выборе рациональной тактики терапии.

На протяжении многих лет клиницистами накапливались описательные данные, которые наилучшим образом могли прогнозировать клинический исход ревматоидного артрита. Такие исследования достаточно сложно оценивать с точки зрения современной доказательной медицины, поскольку в них существенно различаются количество пациентов, их пол, возраст, продолжительность заболевания, оценка исходов и т.д. В то же время уже давно не вызывает сомнений нарастание риска агрессивного течения РА при повышении СОЭ, СРБ, увеличении количества болезненных и опухших суставов (индекс DAS-28 и его модификации) [10-14]. Известно также, что дебют РА с наличием ревматоидных узелков, синдрома Шегрена, Фелти, васкулита, пульмонита, как правило, сопровождается эрозивным поражением суставов [15].

В течение уже продолжительного периода для определения выраженности аутоиммунного процесса ревматологами оценивается активность различных иммунных

факторов. Исторически одним из первых иммунологических параметров, исследовавшихся при РА, был ревматоидный фактор (РФ). Так открытие способности сыворотки больных с РА агглютинировать стрептококки относится еще к 30-м годам прошлого века [16]. Позднее было установлено, что РФ представляет собой аутоиммуноглобулин различных классов (G, M и реже A). Сейчас уже классическим стало положение о том, что около 70% пациентов с РА являются серопозитивными по РФ, при его наличии обычно заболевание протекает более агрессивно [17,18]. Хотя известен недостаточный по современным требованиям уровень чувствительности и специфичности определения этого маркера (около 50%) [19]. Примерно треть больных РА серонегативны, и это соотношение может значительно увеличиваться (по некоторым данным до половины), если оценивать и больных с недифференцированным артритом, трансформирующимся позднее в ревматоидный [20]. Интересно также, что серопозитивность в популяции здоровых лиц может варьировать от 5 до 40% и увеличивается с возрастом [21]. В последние годы предпринимались попытки исследовать изотипы ревматоидного фактора (IgA, IgM или IgG) в плане предикторного значения или показателей мониторинга эффективности терапии [22]. При важном значении РФ как диагностического показателя, большинство исследователей не считают возможным использовать концентрацию изотипов РФ в качестве прогностических факторов, несмотря на некоторую противоречивость оценок [23,24].

В поисках более точных объективных лабораторных методов диагностики РА была установлена повышенная частота у больных с РА ряда аутоантител – антикератиновых, к перинуклеарному фактору, филаггину и др. [19,25]. При достаточной специфичности, достигающей 70–99%, эти тесты не получили широкого практического применения из-за методических трудностей стандартизации и интерпретации результатов. Однако в ходе этих работ было установлено, что основным антигенным стимулом появления указанных антител являлся так называемый цитруллиновый остаток, образующийся в ходе дезаминирования аминокислоты аргинина ферментом пептидиларгининдеиминазой [25]. Вскоре было установлено, что цитруллинированные белки являются иммунными и именно к ним происходит выработка аутоантител, имеющих патогенетическое значение в развитии РА [25]. По мнению некоторых авторов причиной образования антител к циклическим протеинам могут быть генетические факторы [26].

Эти фундаментальные иммунологические данные легли в основу разработки новых диагностических тестов, основанных на определении антител к циклическому цитруллиновому пептиду (АЦЦП). Уровень их чувствительности достигает 70–75%, специфичности – до 99% и существенно превосходит по чувствительности и специфичности определение РФ, в том числе у серонегативных пациентов [27].

Таким образом, в настоящее время большинство авторов также сходятся во мнении, что определение диагностического титра АЦЦП – высокоспецифичный диагностический показатель РА, предиктор эрозивного поражения суставов, а также критерий раннего назначения агрессивной комбинированной базисной терапии, его исследование должно использоваться в рутинной клинической практике [28]. Мнения экспертов о возмож-



ности отнесения этого показателя к критериям достижения ремиссии или эффективности терапии пока противоречивы [29,30].

К семейству циклических цитруллиновых протеинов относятся и антитела к циклическому цитруллиновому виментину. Ряд авторов указывает на более высокую чувствительность и специфичность определения этого маркера по сравнению с антителами к циклическому цитруллиновому пептиду, в то же время данные о возможном использовании этого показателя в качестве маркера активности также противоречивы [31-33].

Одним из ключевых патогенетических звеньев развития и течения РА является провоспалительная цитокиновая активация, поэтому вполне закономерен интерес к их возможному использованию в качестве факторов диагноза и прогноза при РА. Экспрессия провоспалительных цитокинов, в частности фактора некроза опухоли- α , интерлейкина-1 β , интерлейкина-6, интерферона- γ , а также хемокинов (ИЛ-8, моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1), повышена при РА и может изменяться в ходе терапии антицитокиновыми препаратами [34]. В то же время пока достаточно трудностей в идентификации наиболее чувствительных и специфичных цитокиновых маркеров. В одном из недавних исследований на фоне лечения БА этанерцептом динамически оценивалось содержание 12 основных провоспалительных цитокинов. Наиболее выражено изменялась концентрация эндотелиального фактора роста и С-реактивного белка, в связи с чем авторами было высказано предположение о возможном их предикторном значении [35]. Несмотря на это и другие подобные мнения, использование концентрации цитокинов в качестве предикторов эффективности терапии, по крайней мере для широкой клинической практики, может подвергаться сомнению. Так, например, некоторые цитокины (фактор некроза опухоли- α , интерлейкин-6, интерлейкин-1) у здоровых лиц имеют достаточно широкий интервал нормальных значений, который может зависеть от большого количества сопутствующих факторов (время суток, физическая нагрузка, пол, возраст и т.д.), в связи с чем возникают трудности стандартизации их определения как диагностических и прогностических тестов [36]. В то же время, учитывая особую важность этих иммунных регуляторов в патогенезе РА и постоянно обновляющиеся сведения о свойствах известных и новых цитокинов, не вызывает сомнения необходимость их дальнейшего углубленного изучения.

Последние годы ознаменовались появлением нового высокоэффективного препарата из группы БА – ритуксимаба, основной направленностью которого является так называемая деплеция В-лимфоцитов (изменения их клонального состава), на фоне которой тормозится образование плазматических клеток, синтезирующих аутоантитела. В связи с этим некоторыми авторами были предложены методы оценки эффективности терапии БА с использованием оценки субпопуляций лимфоцитов непосредственно в тканях синовиальной оболочки суставов [37,38]. Однако, по-видимому, степень выраженности деплеции не всегда непосредственно коррелирует с традиционными клиническими и лабораторными маркерами активности РА, хотя поиск возможных маркеров среди клеточных лимфоцитарных субпопуляций продолжается. Например, в одной из последних работ показано, что при РА, а также при болезни Крона определяется ано-

мальный субтип CD4+ Т-лимфоцитов – т.н. IRC-клетки (unflammation related cells), который не обнаруживается при остеоартрите [39]. Этими же исследователями было показано нарастание титра IRC-клеток при рецидиве РА по сравнению с периодом ремиссии [39].

Повышенное внимание в последнее время стали привлекать и биохимические маркеры костно-суставной резорбции. Эти показатели отражают процессы костно-суставного повреждения при РА, причем, как правило, превышение их нормального уровня происходит на более ранних стадиях по сравнению с визуализирующими методами. В частности установлено, что сывороточные уровни матриксной металлопротеиназы-3, гиалуроновой кислоты, антител к гликозаминогликанам, концентрация в моче С-телопептидов коллагена I и II типа, коррелируют с суставными индексами, СОЭ, СРБ, рентгенологическими данными [40,41]. Однако до сегодняшнего времени показатели не рекомендованы для мониторинга в широкой клинической практике в связи с трудностями стандартизации тестов.

Визуализация суставных поражений является одной из наиболее точных методик оценки прогрессирования РА [10]. Определение суставных эрозий рентгенологическим методом свидетельствует об активной прогрессии заболевания при РА и необходимости усиления терапии. К недостаткам рентгенологических методов относятся их недостаточная информативность в дебюте РА при отсутствии эрозивного поражения. Применение же магниторезонансного исследования суставов позволяет на ранней стадии прогнозировать эрозивное поражение [42]. В частности, уже достаточно точно определено, что появление характерных признаков (костного отека и синовита) по данным МРТ от трех до шести лет опережает появление эрозий на рентгенограмме [43]. Более того, по мнению некоторых авторов, наличие этих признаков может являться одним из основных предикторов неблагоприятного течения заболевания и основанием для раннего назначения терапии БА [44].

Допплеровская ультрасонография стала в последнее время более активно использоваться в ревматологической практике и позволяет с большей степенью чувствительности выявлять синовиты коленного сустава при РА по сравнению с рентгенологическими методами, в то же время точность оценки характера поражения суставов кисти этим методом недостаточна [45].

Практически все рассмотренные клинико-лабораторные, иммунологические, визуальные маркеры течения РА могут изменяться в достаточно широких пределах на фоне проводимой терапии. В связи с этим внимание клиницистов и исследователей в последнее время привлекают генетические маркеры, состояние которых более стабильно вне зависимости от проводимой терапии. Так в последние десятилетия в этом аспекте особенно активно изучался HLA-DR4 эпиген. В ранних работах было установлено, что присутствие этого маркера важно для диагностики РА, но недостаточно информативно с точки зрения прогнозирования эрозивного процесса [46]. С развитием клинической генетики также становится ясно, что популяция больных РА – носителей HLA-DR4 эпигена достаточно гетерогенна. Например, в популяционном исследовании EIRA было установлено, что сывороточная концентрация АЦЦП довольно существенно различалась у пациентов-носителей HLA-DR4 эпигена и



непосредственно коррелировала с развитием эрозивного поражения [47].

Дальнейший поиск генетических предикторов прогноза при РА был связан с исследованием нуклеотидного полиморфизма, в связи с чем выполнялся скрининг большого количества так называемых кандидатных генов. Особое внимание исследователей в настоящее время привлекает полиморфизм гена, кодирующего структуру рецептора интерлейкина-4 (IL4Rile50Val). По данным ретроспективного анализа у 302 пациентов РА – носителей мутантного варианта этого гена – значительно увеличен риск развития эрозивного процесса (в 1,69 раза при наличии одного аллеля и в 3,86 – при наличии двух) [48]. При наличии двух аллелей измененного гена IL4Rile50Val специфичность прогнозирования эрозивных изменений может достигать 85%. При совместном определении генетического фактора, наличия эпитопа HLA-DR4 и ревматоидного фактора – до 92%! Интересно, что специфичность комбинации HLA-DR4 и ревматоидного фактора составляет только 40%. В настоящее время планируется продолжить исследование предикторного значения определения гена IL4Rile50Val в больших международных мультицентровых исследованиях.

Конечно, в данном обзоре невозможно охватить все значимые моменты, касающиеся изучения чрезвычайно сложной и многофакторной проблемы оценки диагностического и прогностического значения различных факторов при ревматоидном артрите, однако авторы приняли попытку тезисно охарактеризовать наиболее важные из них. В заключение необходимо отметить, что на сегодняшний день у представителей сообщества ревматологов не сформировалось единого взгляда на оценку критериев ранней диагностики и оценки стойкости ремиссии и эффективности терапии при РА. По-видимому, учитывая сложный многофакторный патогенез ревматоидного артрита, пока не определен какой-то универсальный подхода к изучаемым проблемам. Большинство национальных и международных экспертов для рутинной клинической практики в качестве диагностических критериев указывают на обоснованность комбинированной оценки клинического статуса, суставных индексов, острофазового ответа (СОЭ, СРБ, РФ, АЦЦП). Что касается факторов прогноза течения заболевания (критериев ремиссии) или его изменения на фоне базисной терапии биологическими или небиологическими агентами, то в настоящее время продолжается весьма интенсивный поиск таких параметров.

ЛИТЕРАТУРА

- Maini R, St Clair EW, Breedveld F et al.: Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. ATTRACT Study Group // *Lancet*. – 1999. – №354. – P. 1932–1939.
- Klareskog L, van der Heijde D, de Jager JP et al.: Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial // *Lancet*. – 2004. – № 363. – P. 675–681.
- O'Dell JR Treating of rheumatoid arthritis early: a window of opportunity? // *Art. Rheum*. – 2002. – № 46. – P. 283–285.
- Lard LR, Visser H, Speyer I et al. Early versus delayed treatment in patients with recent-onset rheumatoid arthritis: comparison of two cohorts who received different treatment strategies // *Am. J. Med*. – 2001. – № 111. – P. 446–451.
- Moreland LW, Bridges SL. Early rheumatoid arthritis: a medical emergency? // *Am. J. Med*. – 2001. – №111. – P. 498–500.
- Kombe B EULAR recommendations for the management of early arthritis: report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT) // *Ann. Rheum. Dis*. – 2007. – № 66. – P. 34–45.
- Saag KG American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheum*. – 2008. – № 59. – P. 762–784.
- Oilier WE What is the natural history of rheumatoid arthritis? // *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol*. – 2001. – № 15. – P. 27–48.
- Pincus T, Callahan LF What is the natural history of rheumatoid arthritis? // *Rheum. Dis. Clin. North Am*. – 1993. – № 19. – P. 123–151.
- Goronzy JJ. Prognostic markers of radiographic progression in early rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheum*. – 2004. – №50. – P. 43–54.
- Visser H How to diagnose rheumatoid arthritis early: a prediction model for persistent (erosive) arthritis // *Arthritis Rheum*. – 2002. – № 46. – P. 357–31.
- Emery P Clinical identification and treatment of a rapidly progressing disease state in patients with rheumatoid arthritis // *Rheumatology (Oxford)*. – 2008. – №47. – P. 392–398.
- Scott DL Prognostic factors in early rheumatoid arthritis // *Rheumatology (Oxford)*. – 2000. – № 39 (Suppl. 1). – P. 24–29.
- Aletaha D Disease activity early in the course of treatment predicts response to therapy after one year in rheumatoid arthritis patients // *Arthritis Rheum*. – 2007. – № 56. – P. 3226–3235.
- Turesson C Incidence and predictors of severe extra-articular disease manifestations an early rheumatoid arthritis inception cohort // *Ann. Rheum. Dis*. – 2007. – № 66. – P. 1543–1544.
- Йерер Л. Клиническая иммунология и аллергология: в 3-х томах. – Т. 2. – 2-е изд. – М.: Медицина, 1990. – 560 с.
- Renaudineau Y, Jamin C, Saraux A et al. Rheumatoid factor on a daily basis // *Autoimmunity*. – 2005. – № 38. – P. 11–16.
- Vittecoq O, Pouplin S, Krzanowska K et al. Rheumatoid factor is the strongest predictor of radiological progression of rheumatoid arthritis in a three-year prospective study in community-recruited patients // *Rheumatology (Oxford)*. – 2003. – № 42. – P. 939–946.
- Van Boekel MA, Vossenaar ER, Van den Hoogen FH Autoantibody systems in rheumatoid arthritis: specificity, sensitivity and diagnostic value // *Art. Res*. – 2002. – № 4. – P. 87–93.
- Visser H Early diagnosis of rheumatoid arthritis // *Best Pract&Res Clin Rheum*. – 2005. – № 19. – P. 55–72.
- Visser H, Gelinck LB, Kampfraath AH et al. Diagnostic and prognostic characteristics of the enzyme linked immunosorbent rheumatoid factor assays in rheumatoid arthritis // *Ann Rheum Dis*. – 1994. – №55. – P. 157–161.
- Bobbio-Pallavicini F, Caporali R, Alpini C et al. High IgA rheumatoid factor levels are associated with poor clinical response to tumour necrosis factor alpha inhibitors in rheumatoid arthritis // *Ann Rheum Dis*. – 2007. – № 66. – P. 302–307.
- Bos WH, Bartelds GM, Wolbink GJ et al. Differential response of the rheumatoid factor and anticitrullinated protein antibodies during adalimumab treatment in patients with rheumatoid arthritis // *J. Rheumatol*. – 2007. – №35. – P. 1972–1977.
- Ates A, Kinikli G, Turgay M et al. Effects of rheumatoid factor isotypes on disease activity and severity in patients with



- rheumatoid arthritis: a comparative study //Clin Rheumatol. – 2007. – №26. – P. 538–545.
25. Girbal-Neuhausser E, Durieux J.-J, Arnaud M et al. The epitopes targeted by the rheumatoid arthritis – associated antifilaggrin autoantibodies are posttranslationally generated on various sites of (pro) filaggrin by deimination of arginine residues //J. Immunol. – 1999. – № 162. – P. 585–594.
26. Van Gaalen FA, Van Aken J, Huizinga TW. Association between HLA class II genes and autoantibodies to cyclic citrullinated peptides (CCPs) influences the severity of rheumatoid arthritis // Art. Rheum. – 2004. – № 50. – P. 2113–2121.
27. Raza K, Breese M, Nightingale P et al. Predictive value of antibodies to cyclic citrullinated peptides in patients with very early inflammatory arthritis //J Rheumatol. – 2005. – № 32. – P. 231–238.
28. Serdaroglu M, Cakirbay H, Defer O et al. The association of anti-CCP antibodies with disease activity in rheumatoid arthritis // Rheumatol. Int. – 2008. – № 28. – P. 965–970.
29. Visser K, Verpoort KN, van Dongen H, et al.: Pretreatment serum levels of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies are associated with the response to methotrexate in recent-onset arthritis //Ann Rheum Dis. – 2008. – № 67. – P. 1194–1195.
30. Bruns A, Nicaise-Roland P, Hayem G et al. Prospective cohort study of effects of infliximab on rheumatoid factor, anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and antinuclear antibodies in patients with long-standing rheumatoid arthritis //Joint Bone Spine. – 2009. – № 76. – P. 248–253.
31. Mathson L, Mullazai M, Wick MC et al. Antibodies against citrullinated vimentin in rheumatoid arthritis: higher sensitivity and extended prognostic value concerning future radiographic progression as compared with antibodies against cyclic citrullinated peptides //Arthritis Rheum. – 2008. – № 58. – P. 36–45.
32. Ursum J, Nielsen MMJ, van Schaardenburg D et al. Antibodies to mutated citrullinated vimentin and disease activity score in early arthritis: a cohort study //Arthritis Res. Ther. – 2008. – № 10:R12.
33. Innala L, Kokkonen H, Ericsson C et al. Antibodies against mutated citrullinated vimentin are a better predictor of disease activity at 24 months in early rheumatoid arthritis than antibodies against cyclic citrullinated peptides //J Rheumatol. – 2008. – № 5. – P.1002–1008.
34. Buch MH, Reece RJ, Quinn MA, et al.: The value of synovial cytokine expression in predicting the clinical response to TNF antagonist therapy (infliximab) //Rheumatology (Oxford). – 2008. – № 47. – P.1469–1475.
35. Fabre S, Dupuy AM, Dossat N, et al.: Protein biochip array technology for cytokine profiling predicts etanercept responsiveness in rheumatoid arthritis //Clin Exp Immunol. – 2008. – № 153. – P. 188–195.
36. Smolen JS, Aletaha D, Grisar J, et al. The need for prognosticators in rheumatoid arthritis. Biological and clinical markers: where are we now? //Arthritis Res Ther. – 2008. – № 10. – P.208.
37. Kavanaugh A, Rosengren S, Lee SJ, et al.: Assessment of rituximab's immunomodulatory synovial effects (ARISE trial). 1: clinical and synovial biomarker results //Ann Rheum Dis. – 2008. – № 67. – P. 402–408.
38. Vos K, Thurlings RM, Wijnbrandts CA, et al.: Early effects of rituximab on the synovial cell infiltrate in patients with rheumatoid arthritis //Arthritis Rheum. – 2007. – № 56. – P. 772–778.
39. Burgoyne CH, Field SL, Brown AK et al.: Abnormal T cell differentiation persists in patients with rheumatoid arthritis in clinical remission and predicts relapse //Ann Rheum Dis. – 2008. – № 67. – P. 750–757.
40. Green MJ, Gough AK, Devlin J et al. Serum MMP-3 and MMP-1 and progression of joint damage in early rheumatoid arthritis // Rheumatology (Oxford). – 2003. – № 42. – P. 83–88.
41. Landewe R, Geusens P, Boers M, et al. Markers for type II collagen breakdown predict the effect of disease-modifying treatment on long-term radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis //Arthritis Rheum. – 2004. – № 50. – P. 1390–1399.
42. Haavardsholm EA et al. Magnetic resonance imaging findings in 84 patients with early rheumatoid arthritis: bone marrow oedema predicts erosive progression //Ann. Rheum. Dis. – 2008. – № 67. – P. 794–800.
43. McQueen FM, Benton N, Perry D et al. Bone edema scored on magnetic resonance imaging scans of the dominant carpus at presentation predicts radiographic joint damage of the hands and feet six years later in patients with rheumatoid arthritis //Arthritis Rheum. – 2003. – № 48. – P. 1814–1827.
44. Mundwiler ML, Maranian P, Brown DH et al. The utility of MRI in predicting radiographic erosions in the metatarsophalangeal joints of the rheumatoid foot: a prospective longitudinal cohort study //Arthritis Res Ther. – 2009. – № 1:R94.
45. Reynolds PP et al. Prediction of erosion progression using ultrasound in established rheumatoid arthritis: a 2-year follow-up study //Skeletal Radio. – 2009. – № 38. – P. 473–478.
46. Calin A Destructive arthritis, rheumatoid factor, and HLA-DR4. Susceptibility versus severity, a case-control study //Arthritis Rheum. – 1989. – № 32. – P. 1221–1225.
47. Lee HS et al. Interaction between smoking, the shared epitope, and anti-cyclic citrullinated peptide: a mixed picture in three large North American rheumatoid arthritis cohorts //Arthritis Rheum. – 2007. – № 56. – P. 1745–1753.
48. Prots I et al. Association of the IL4R single-nucleotide polymorphism 150V with rapidly erosive rheumatoid arthritis // Arthritis Rheum. – 2006. – №54. – P. 1491–1500.

ПОСТУПИЛА: 11.04.2010



Т.Н. Маляренко¹, А.Т. Быков¹, В.Г. Заика², Ю.Е. Маляренко¹
**МЕДИЦИНА СНА. НЕМЕДИКАМЕНТОЗНОЕ
ЛЕЧЕНИЕ ИНСОМНИЙ**

¹ФГУ «Центральный клинический санаторий им. Ф.Э. Дзержинского
Россия, 354010, г. Сочи-10, ул. Виноградная, 35.

²Ростовский государственный медицинский университет,
кафедра психиатрии.

Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29. E-mail: zaika1947@qip.ru

В обзорной статье представлено значение сна для нормальной жизнедеятельности организма человека, последствия его нарушений для здоровья и подробно рассмотрены виды и причины возникновения такого широко распространенного нарушения сна, как инсомнии. Описываются наиболее перспективные методы безлекарственного лечения. Обращается внимание на высокую эффективность такого подхода в терапии первичной и вторичной инсомнии.

Ключевые слова: значение сна, инсомния, безлекарственное лечение.

T.N. Malyarenko¹, A.T. Bykov¹, V.G. Zaika², Yu.E. Malyarenko¹
**SLEEP MEDICINE. NON-PHARMACOLOGIC
MANAGEMENT OF INSOMNIAS**

¹F.E. Dzeginskiy Central Clinical Resort
35 Vinogradnaya st., Sochi-10, 354010, Russia.

²Rostov State Medical University,
Psychiatry Department.

29 Nakhichevansky st., Rostov-on-Don, 344022, Russia. E-mail: zaika1947@qip.ru

There are represented the role of sleep for normal activity of human organism, consequences of sleep disorders for health in this review. We have taken a close look at such widespread type of a sleep disorder as insomnia and described the most perspective approaches to non-pharmacologic management of primary and secondary insomnias. We have also paid attention to large efficiency of such methods.

Keywords: role of sleep, insomnia, nonpharmacologic treatment.

Введение

Распространенность нарушенного сна у человека в последние десятилетия приобрела такие масштабы, что привела к созданию нового, весьма перспективного направления – медицины сна, задачей которой является изучение природы сна и разработка методов лечения. Данные ВОЗ, полученные по результатам эпидемиологического обследования у жителей 15 стран, свидетельствуют о том, что у 27% людей, обращающихся за медицинской помощью, отмечаются нарушения сна в виде инсомнии [1].

Инсомния представляет собой состояние, характеризующееся затруднением засыпания (более чем на 30 мин.), частыми пробуждениями во время ночного сна, сокращением длительности ночного сна по сравнению со временем нахождения в постели (примерно на 85%), ощущением «неосвежающего» сна. Полисомнографически выявляются увеличение представленности 1-й стадии медленного сна и времени бодрствования среди ночи, снижение продолжительности 2-й стадии NREM-сна и дельта-сна. Длительность засыпания и ла-

тентные периоды стадий сна увеличены. Сонные веретена и время быстрого движения глаз менее выражены [2]. Диагноз инсомнии может быть установлен, если указанные симптомы проявляются по крайней мере в течение 3-х ночей в неделю. Инсомния может быть острой, длящейся менее 4 недель, или хронической (4 и более недель), первичной и вторичной.

Несмотря на проведенные глубокие сомнологические исследования [2-8], напряженность дискуссий в области физиологии и медицины сна не ослабевает [9, 10]. Отмечается, что при лечении инсомнии врачи общей практики в основном пользуются снотворными препаратами, генетически чуждыми организму человека. Их прием может сопровождаться нежелательными побочными эффектами: от изменения психологического статуса пациентов и формирования лекарственной зависимости до повреждения мембран форменных элементов крови. Поэтому исследователи обращают внимание на необходимость внедрения экологически чистых методов лечения. Это особенно оправдано, когда использование медикаментов нежелательно, в случаях аллергии, а также для маленьких детей, стариков и истощенных больных. Данные литера-



туры и некоторый собственный опыт показали, что немедикаментозная терапия инсомний высоко эффективна. Она не вызывает привыкания и побочных эффектов, что часто наблюдается при использовании снотворных препаратов. Эффекты безлекарственного лечения нарушений сна сохраняются в течение 2-3 лет после лечения, а после лекарственной терапии курс лечения приходится проводить повторно уже через 1-3 мес. [11, 12]. В весьма информативной монографии В.Н. Цыгана с соавт. [7] также указывается на то, что при лечении инсомнии фармакотерапию следует оставлять «на крайний случай». Авторы рекомендуют начинать лечение с улучшения гигиены сна, устранения стрессовых, возбуждающих факторов, с использования ауторелаксации, психо- и диетотерапии, иглоукалывания. Эти мероприятия часто оказываются эффективнее известных снотворных препаратов. Однако авторы посвятили немедикаментозной коррекции сна всего 2 абзаца, что также стимулировало написание нами данной статьи.

Чтобы понять, насколько актуальна затронутая нами проблема немедикаментозного лечения расстройств сна и насколько она перспективна, достаточно хотя бы в общих чертах рассмотреть функции сна и те значительные нарушения функционального состояния организма, к которым может приводить инсомния.

Значение сна

Сон представляет собой важнейший механизм адаптации организма, его способности адекватно отвечать на различные эндо- и экзогенные стимулы путем перестройки биоритмов, что во многом обуславливает здоровье человека. Биологическое значение сна связано с адаптацией к изменению освещенности (день-ночь), а REM-сон в сложных ситуациях нужен для нахождения новых путей взаимодействия организма с внешней средой. Возможно также, что адаптация к новой ситуации происходит во время бодрствования, а закрепление путей решения поисковой задачи в быстрой фазе сна за счет блокировки информации от экстерорецепторов.

Здесь необходимо обратить внимание на результаты многоцентрового исследования под руководством И.Н. Пигарева [9]. Автор пришел к неожиданному, но хорошо аргументированному заключению: те области коры, которые в условиях бодрствования перерабатывают информацию от экстерорецепторов, во время сна начинают принимать и анализировать сигналы от интерорецепторов. Поэтому сон предназначен для того, чтобы дать возможность мозгу и, прежде всего, его коре на основании этой информации и поступившей в период бодрствования информации от экстерорецепторов всесторонне оценивать состояние целостного организма и разрабатывать программы поддержания его параметров в пределах физиологических норм. Представленные данные хорошо согласуются с выводами P.L. Parmeggiani [13]: сон играет важную роль в гомеостатической регуляции физиологических функций. Обсуждая выявленные во время сна экспериментальных животных корреляции корковой нейронной активности зрительных зон с биоэлектрической активностью желудка и 12-перстной кишки, И.Н.Пигарев напоминает, что даже кратковременное лишение сна сказывается на работе желудочно-кишечного тракта, а длительная депривация сна может вызвать появление язв в желудке и кишечнике. Делается экстраполяционное за-

ключение, что гигиена сна должна стать одной из ведущих рекомендаций для поддержания здорового функционирования организма человека [9]. Таким образом, в настоящее время разрабатывается представление, согласно которому высшая координация висцеральных функций осуществляется во время сна с вовлечением в этот процесс коркового уровня.

Сон способствует не только переработке, но и запоминанию информации. Традиционно поддерживается гипотеза, что сон модулирует реорганизацию и консолидацию памяти (структура сна после периода обучения изменяется). Во сне облегчается мобилизация механизмов памяти, поскольку снижена внешняя информационная нагрузка, вызванная шумовыми помехами и другими факторами. Во время быстрого сна из памяти исключается второстепенная информация; быстрый сон и сновидения необходимы для адаптации к значимой информации. Показано, что активированный во время REM-сна мозг включается не только в процессы консолидации памяти, но и в синтез новой или адаптивной информации, а также в размещение получаемой информации во внутренний ассоциативный блок [14]. Когнитивное тестирование, проведенное немедленно после пробуждения от REM- и NREM-сна, выявило тенденцию к облегчению когнитивных процессов. Уже не требует доказательств, что полноценный сон, улучшая перцептивные и когнитивные процессы, способствует оптимальному выполнению обучающих задач в дневное время, хотя степень вовлечения сна в консолидацию памяти, так же как относительный вклад REM-сна и стадий NREM-сна, всё ещё дебатруется.

Кроме того, показано, что сон (когда сознание не контролирует интеллект) является необходимым условием включения интуиции. Как известно, во время сна у поэтов, композиторов, ученых могут активироваться творческие процессы, результаты которых отражаются в сновидениях. Иногда говорят ещё об одной функции сна - активации предвосхищения.

Многими сомнологами получены экспериментальные и клинические данные в пользу защитной и восстановительной функций сна [15, 16]. Высказано предположение, что во время быстрого сна происходит восстановление ткани головного мозга после её повреждения [8]. В остром периоде ограничения сна происходит подъем артериального давления и нарастание симпатической активности. Однако после восстановительного сна эти показатели возвращаются к нормальному уровню, что подтверждает роль сна в поддержании физиологического гомеостаза.

В рамках концепции о восстановительной функции сна лежит идея о мембранной фазово-переходной молекулярной «машине» (МФПМ) как ключевом звене механизма экзцитоза в быстрых синапсах ЦНС. Важнейшим следствием МФПМ механизма является необходимость периодического снижения температуры мозга, что и наблюдается при медленном сне, направленном на восстановление строго определенного молекулярного состава мембран в активных зонах синаптических окончаний. Восстановление невозможно без снижения температуры мозга. Следовательно, восстановительная функция сна по физической причине несовместима с активным состоянием мозга [17]. Такой взгляд на роль системы терморегуляции открывает новые перспективы в изучении механизмов регуляции сна и в поисках новых методов коррекции его нарушений.



Сон оказывает системное влияние на организм. В процессе сна происходит перестройка деятельности нервных центров, регулирующих состояние гормональной сферы, интенсивности обмена веществ, висцеральных функций. Так эпидемиологическое исследование, проведенное на 71 тысяче медсестер, показало, что и уменьшение или чрезмерное увеличение длительности сна ассоциируется с риском коронарной болезни сердца в течение последующих 10 лет [18]. Другими авторами при нарушениях длительности сна продемонстрирован более высокий риск развития инфаркта миокарда, а также кардиоваскулярной и общей смертности. Одним из потенциально возможных механизмов этого может быть активация воспалительных процессов при депривации сна. Так уровень С-реактивного белка, одного из маркеров воспаления, при уменьшении продолжительности сна повышается, что и предопределяет риск сердечно-сосудистых заболеваний даже у здоровых людей [19]. У здоровых людей после 6 ночей с 4-часовым ограничением сна прослежено нарушение толерантности к глюкозе и секреции лептина уже через 3 ночи полной депривации сна [20]. Наряду с повышенным уровнем вечернего кортизола это подтверждает эндокринные и метаболические изменения с последующим развитием при депривации сна ожирения и диабета.

В период медленного сна реализуются анаболические процессы всего организма, включая головной мозг. Во время быстрого сна интенсивные синтетические процессы идут преимущественно в ткани мозга [8]. Происходит восстановление энергетического потенциала клеток. Сон, являясь выражением внутренней инстинктивной потребности, снижает суточные энергетические затраты организма, обеспечивая ему отдых. Продолжительная депривация сна подавляет пролиферацию клеток гиппокампа [15]. В обзоре J.L.Kavanau [21] подчеркивается, что значение ночного сна состоит в поддержании жизнеспособности, созревания мозга, развития его пластичности, коркового гомеостаза, программирования врожденного поведения и восстановления мозга. Пластические репаративные процессы необходимы для клеток некоторых отделов мозга, так как в период бодрствования человека в них постепенно нарастают негативные изменения мембранных структур.

Сон выполняет протекторную функцию, повышает стрессоустойчивость мозга и организма в целом, он способствует сохранению психоэмоционального статуса человека. Депривация сна человека в течение 4-5 суток сопровождается нарушением поведения, повышением раздражительности, психическими расстройствами. При длительном лишении человека медленного сна значительно меняется поведение человека: возникает повышенная возбудимость, развязность. Может создаться впечатление, что человек нуждается, прежде всего, в медленно-волновом сне. Однако подобные результаты получены и при депривации быстрого сна. Лишение человека REM-сна приводит к значительным нарушениям психики [3]: повышается раздражительность и эмоциональная расторможенность, появляются галлюцинации, а при усугублении этого состояния могут появиться даже параноидные идеи. Сновидения, возникающие во время REM-сна, представляют собой самостоятельный механизм психологической защиты. При частом прерывании сновидений из-за пробуждения психоэмоциональные отклонения усиливаются.

Инсомния вызывает значительные нарушения функционального состояния человека в дневное время, что проявляется головной болью, упадком сил, низкой продуктивностью деятельности, ухудшением настроения, проблемами во взаимоотношениях с окружающими на работе и дома [22]. Не менее 10% пациентов с инсомнией отмечают ассоциированное с ней нарушение дневной функциональной активности [23]. Хронификация инсомнии сопровождается усилением у пациентов ипохондрических и алекситимических тенденций. Устойчивая инсомния ассоциируется с повышенным риском депрессий и с необходимостью постоянного приема снотворных препаратов, она приводит к снижению качества жизни и повышению заболеваемости человека.

Во время сна происходит компенсация возникающих в период бодрствования рассогласований познавательных, мнестических, эмоциональных и других психических процессов [24]. Назначение сна как отлаживающего механизма, в котором отрабатываются согласования межнейронального и межсистемного взаимодействия, направлено на наведение порядка в деятельности мозга.

Из представленного материала видно, что в последние годы знания о значении сна были существенно дополнены новыми фактами. Установлено, что значение сна характеризуется большим многообразием и важностью выполняемых функций. В настоящее время основными и наиболее доказанными функциями сна считают восстановительную, анаболическую и информационную.

Причины инсомнии

Инсомния может быть острой, длящейся менее 4 недель, или хронической (4 и более недель). Причины перехода эпизодической инсомнии в хроническую: поведенческие, медицинские, психиатрические, медикаментозные и токсические, нарушения циркадианного ритма. Поведенческие нарушения – основная причина хронических нарушений сна и развития психофизиологической инсомнии. Она нередко формируется после преходящих эпизодов инсомнии, вызванных острой стрессовой ситуацией, у конституционально предрасположенных людей. Постепенно закрепляются факторы, поддерживающие расстройство сна даже при отсутствии вызвавшего их стресса. На фоне мотивации как следует выспаться появляется тревожность, неуверенность в возможности быстро заснуть. Поэтому все попытки заснуть оказываются неудачными, утрачивается способность нормально засыпать в обычных условиях [2]. Различают также первичную и вторичную инсомнию.

Причины первичной инсомнии

- Нарушение гигиены сна.
- Стрессовая ситуация.
- Интенсивные физические или умственные нагрузки в поздние вечерние часы.
- Шум, даже когда он субъективно не мешает засыпанию и не способствует пробуждению, увеличивает число реакций активации, искажает структуру сна. Важно иметь в виду, что адаптация к шуму никогда не бывает полной.
- Некомфортная температура, особенно охлаждение.
- Частая смена часовых поясов. Отметим, что люди с биоритмологическим типом «жаворонка» значительно реже страдают инсомнией, по сравнению с «совами».
- Работа по скользящему графику в 3 смены или постоянная работа ночью. В большинстве стран Европей-



ского Союза число работающих в ночную смену составляет 15–20%. Проблемы со здоровьем у них часто связаны с нарушением сна.

- Постоянная работа с компьютером. При этом наблюдается значительное увеличение длительности засыпания и уменьшение представленности REM-сна, атипичные реакции активации в виде пароксизмальных К-комплексов на ЭЭГ, парадоксальное увеличение дельта-активности.

- Яркий свет в помещении в поздние вечерние часы влияет на эндогенный водитель циркадианного ритма и нарушает засыпание в привычное время даже у здоровых людей. Воздействие света в ночное время, часто называемое световым загрязнением, ставшее существенной частью современного образа жизни, сопровождается множеством серьезных расстройств поведения и состояния здоровья, включая сердечно-сосудистые заболевания и даже рак. Подавляется ночная секреция мелатонина [25], что происходит также при прерывистом воздействии света ночью. Показано, что освещенность в 1,3 лк монохромного синего света или 100 лк белого света может значительно подавить продукцию мелатонина. Полностью подавляет продукцию мелатонина освещенность в 2500 лк, но некоторые люди (особенно женщины) более чувствительны к свету в ночное время; в наибольшей мере угнетает секрецию мелатонина сине-зеленый свет. При старении чувствительность к изменениям фотопериода повышается. У людей, особенно старше 75 лет, наблюдается положительный фазовый сдвиг (примерно 1,5–2 ч) с его последующей десинхронизацией. Негативное воздействие на сон у людей, не адаптированных к условиям Севера, оказывают белые ночи.

- Недостаток освещения в утренние часы является одним из факторов, ведущих к развитию сезонного нарушения сна.

- Нарушение динамического стереотипа.

- Как недостаточное, так и избыточное время, выделяемое человеком для своего сна.

- Среди веществ, нарушающих сон, наиболее распространены кофеин, этиловый спирт и никотин. Кофеин (шоколад, кока-кола, чай, особенно принятые в вечернее время) может существенно уменьшить общее время сна, его эффективность, а также увеличить число пробуждений и реакции активации на ЭЭГ.

Причины вторичной инсомнии

- Вторичная инсомния и её варианты – инсомния поздней жизни и лекарственно-зависимая инсомния – встречаются у большинства людей с нарушением сна. В 6 сомнологических центрах вторичная инсомния была диагностирована у 75% пациентов [26]. После 40 лет частота случаев инсомнии нарастает, и у пожилых и старых людей она представляет собой одно из негативных изменений, ассоциированных со старением. Основной период сна у старых людей оказывается размытым в течение суток, нарушается структура ночного сна. Отчасти это зависит от недостаточной двигательной активности и социальных контактов [2]. Около 30% стариков отмечают невозможность непрерывного сна в течение ночи, а у половины из них отмечается затрудненное засыпание, сниженная эффективность и глубина сна, а также расстройства циркадианного ритма: они раньше ложатся спать и раньше просыпаются. Это влечёт за собой выраженную дневную сонливость с повышенным риском несчастных случаев, например, падений, а также слабость, снижение памяти и концентрации внимания [23, 27]. Кроме того, при старении обычно увеличивается прием различных

лекарств, которые могут вызывать инсомнию. Повышенным риском инсомнии обладают люди старше 65 лет, особенно женщины, вдовы или разведенные, а также люди с низким социо-экономическим статусом, с сопутствующими проблемами со здоровьем, храпящие во сне [27]. Дремота в течение дня вызывает нарушение цикла сон-бодрствование и усугубляет расстройства ночного сна. Всё это позволило заключить, что инсомния вторична по отношению к возрасту независимо от того, каков её механизм – медико-биологический или поведенческий / эмоциональный [26]. Несмотря на распространенность нарушений сна, их диагностике и лечению уделяется недостаточное внимание. Например, выявлено, что в США 67% взрослых людей старше 55 лет отмечают симптомы нарушения сна по несколько раз в неделю, но только 8% получают соответствующее лечение [28]. Мы обращаем внимание на подобные факты в связи с тем, что вторичная инсомния, развившаяся в результате нарушений здоровья, в свою очередь вызывает возникновение депрессии, тревожности, психосоматических расстройств, сердечно-сосудистой и висцеральной патологии, лекарственной зависимости [29], что диктует необходимость её своевременного выявления и лечения. Так старые люди с инсомнией отличаются от своих сверстников без инсомнии повышенной тревожностью, более частыми депрессивными состояниями, соматическими заболеваниями и ограничениями двигательных функций.

- Проживание в экологически неблагоприятных условиях увеличивает склонность к сонливости днем, что может быть признаком десинхроноза. Факторы внешней среды изменяют адаптивные возможности организма.

- Чаще всего факторами риска развития вторичной инсомнии являются посттравматические состояния, неврологические, кардиоваскулярные, цереброваскулярные и эндокринные заболевания, влияющие на регуляцию дыхания, нарушения психоэмоционального состояния, психосоматические заболевания. Расстройства сна возникают из-за боли и дискомфорта при артритах, при синдроме беспокойных ног и нарушении дыхания во сне, сопровождающего хроническую почечную недостаточность; при обструктивной болезни легких, бронхиальной астме; при выраженных аритмиях, одышке, центральном и обструктивном сонном апноэ, при хронической сердечной недостаточности, при клинически выраженных тревожности или депрессии [23, 30, 31]. Инсомнии могут также вызывать заболевания печени из-за нарушения метаболизма, развития печеночной энцефалопатии в результате увеличения содержания аммиака в крови и ткани мозга, а также гастроэзофагеальный рефлюкс. Отмечают, что нарушения сна особенно выражены при неврологических заболеваниях (в целом у 60,4% пациентов), особенно тех, которые влияют на церебральные механизмы регуляции сна или на вентиляционную функцию легких, и при сочетанной патологии (у 83,3% пациентов). Отмечают, что непосредственной причиной инсомнии при неврологических заболеваниях являются тремор мышц и их спастические сокращения. Сопутствующим эффектом соматических или неврологических заболеваний, вызывающим нарушения сна, является боль.

- Инсомния может быть обусловлена также побочными психологическими факторами, в том числе, стрессом, ассоциированным с онкологическим заболеванием.

- Вторичная инсомния часто сопровождается маниакальным и депрессивным синдромами, болезнью Паркинсона, Альцгеймера, недержание мочи.



– Вторичная инсомния может быть следствием длительного приема различных лекарственных препаратов и возбуждающих веществ. Старые люди с нарушением сна представляют собой группу риска развития гипнотически-зависимой инсомнии, так как они в 3-4 раза чаще, чем молодые пациенты, постоянно принимают снотворные препараты. Кроме того, в связи с возрастными изменениями метаболизма компоненты этих медикаментов медленнее выводятся из организма и, накапливаясь, вызывают побочные эффекты, например, переломы бедра, нарушения памяти и психомоторики. Кроме того, вторичную инсомнию провоцируют алкоголь, кофеин, никотин, антидепрессанты, стимуляторы, антигипертензивные препараты, бронходилататоры, кортикостероиды, диуретики, слабительные, некоторые химиотерапевтические препараты и др. при длительном их применении. Бета-блокаторы, проникающие через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), могут вызвать инсомнию, поэтому их лучше принимать утром, а не вечером. Бета-блокаторы, не проходящие через ГЭБ, скажем атенолол, не провоцируют нарушения сна.

Из приведенных фактов видно, насколько многообразны причины инсомний, что сильно осложняет их диагностику и лечение и требует от врача не только широких знаний, но и настойчивости.

Немедикаментозное лечение первичной и вторичной инсомнии

Когнитивная поведенческая терапия

Многие психотерапевты используют при лечении инсомний немедикаментозные методы, которые, как оказалось, нередко более эффективны, чем лекарственная терапия [11, 12, 32, 33, 34]. Когнитивная поведенческая терапия (КПТ) без поддержки снотворными препаратами обеспечивает улучшение сна на 1-2 года. У пациентов, в том числе, пожилых, получающих только лекарственную терапию, такого устойчивого эффекта не отмечается. Более чем у 2000 пациентов с хронической инсомнией в 59 рандомизированных контролируемых сериях выявлено, что психологические воздействия в среднем в 5-часовом курсе КПТ вызывают достоверные изменения в длительности засыпания и пробуждений после начала сна. Так длительность засыпания при использовании КПТ уменьшилась на 43% по сравнению с 30% при фармакотерапии [30]. КПТ рекомендуют проводить и при постепенной отмене снотворных препаратов или снижении их доз. Снотворные препараты рекомендуют назначать только при неэффективности немедикаментозных методов коррекции сна или для немедленного уменьшения симптомов острой инсомнии. В коррекции нарушений сна может быть полезным применение мелатонина.

Эффективный курс КПТ обычно относительно короткий, но в ряде случаев требуется проведение повторного курса КПТ. Следует также учитывать, что для высоко мотивированных пациентов требуется достаточно времени для проведения детального обследования, объяснения природы воздействия, его необходимости и значительной роли самого пациента в получении позитивного результата терапии, так как КПТ требует больше волевых усилий и затрат времени, чем прием лекарств [12].

Несмотря на то, что КПТ весьма эффективна как при первичной, так и вторичной инсомнии [12, 33, 35, 36], её широкое применение тормозится рядом факторов. К ним

относится всё ещё недостаточная настороженность специалистов по восстановительной медицине в отношении инсомний, и отсюда гиподиагностика нарушений сна. Ощутимым барьером может быть стоимость лечения. Однако более выраженные и продолжительные результаты по сравнению с фармакотерапией делают КПТ для пациентов более приемлемой и по этому показателю. Кроме того, ни когнитивная терапия, ни КПТ не вызывают привыкания или побочных эффектов, что часто наблюдается при использовании снотворных препаратов.

КПТ кроме когнитивных стратегий включает в себя обучение пациентов гигиене сна, стимул-контроль, методики ограничения сна, парадоксального поведения и релаксационную терапию. Обычно проводится 4–8 сеансов длительностью 60–90 мин. Каждый, во время которых пациентов обучают практике хорошего сна, снижению настроенности организма на бодрствование, модифицируют малоэффективные механизмы купирования стрессов, а также изменяют неправильные представления о сне [22]. Можно использовать как отдельные методы КПТ, так и их комплекс. Хороший результат может, например, дать даже только соблюдение гигиены сна, в том числе регулярный режим сна, легкая закуска вечером, ежедневные физические упражнения умеренной интенсивности, приемы релаксационного глубокого дыхания перед сном [37]. Физическая нагрузка активизирует катаболические процессы и тем самым облегчает переход к анаболической фазе суточного цикла – фазе сна. Аденозин, высвобождающийся при работе мышц, способствует засыпанию и поддержанию нормального уровня сна. Следовательно, рекомендации относительно умеренной физической нагрузки в дневное и вечернее время должны занимать важное место в коррекции сна. Для пожилых и ослабленных людей кроме самого необходимого короткого послеобеденного сна дневная дремота должна быть исключена.

По данным Е.И. Рассказовой [38], гигиена сна у пациентов с инсомнией нарушена в 72,2% случаев, при этом пассивные поведенческие реакции выявлены у 46,8% больных. Они не дают желаемого эффекта – представленность дельта-сна снижена, время бодрствования во время ночного сна удлинено, удовлетворенность сном низкая. Обучение активным поведенческим приемам направлено на оптимизацию качества сна путем привития пациенту полезных привычек, связанных со сном, ознакомления с принципами обеспечения хорошего сна. Активные поведенческие реакции (ритуал сна, активные изменения в бодрствовании) позитивно влияют на удовлетворенность сном вне зависимости от тяжести исходных нарушений сна и объективно его улучшают.

Учитывая мультифакторную природу инсомний, в их терапии следует комбинировать несколько приемов коррекции сна [12, 26]. Кратко представим техники КПТ и остановимся на эффективности их использования при первичной и вторичной инсомнии.

Когнитивная терапия. Это психотерапевтический метод, целью которого является разрушение цикла инсомнии, эмоционального дистресса, дисфункциональных убеждений пациентов и дальнейших расстройств сна. Когнитивная терапия включает выявление неверных представлений пациента о сне, замену их более адаптивными, обосновывает их аргументированность. Это может быть наиболее важным при инсомнии у старых людей [30]. Когнитивная терапия направлена также на изме-



нение нереальных установок и ожиданий пациента по оперативной коррекции сна, например, «Я должен спать 8 ч ежедневно», и на необоснованные утверждения о причине инсомнии, как «Моя инсомния связана с биохимическим дисбалансом». С пациентами проводятся беседы и дискуссии по реальным причинам потребности во сне и её индивидуальным и возрастным особенностям, об инсомнии и её действительным последствиям, а также по стратегиям, создающим здоровье, обеспечивающим нормальный сон. Кроме того, когнитивная терапия прививает пациентам навыки по предупреждению возвращения нарушений сна после лечения. Основные советы, выполнение которых способствует корректирующему сон эффекту когнитивной терапии при инсомнии [12]:

будьте реалистичными в своих ожиданиях по улучшению сна;

не связывайте с инсомнией все неблагоприятные явления в период дневной активности;

никогда не старайтесь уснуть;

никогда не придавайте слишком большого значения сну;

не паникуйте после ночи с нарушенным сном;

развивайте в себе толерантность к проявлениям инсомнии.

Хороший эффект дает также психотерапевтическая отработка в дневное время возникающих перед сном неприятных мыслей и воспоминаний, планов на следующий день, которые затрудняют засыпание.

Обучение гигиене сна. Основные принципы гигиены сна [2, 12, 30, 39]:

- исключить кофеин и никотин поздним вечером, так как период его полувыведения составляет 4 ч.;
- исключить алкогольные напитки перед сном, так как они вызывают фрагментацию сна;
- избегать длительных и интенсивных физических нагрузок в течение 4–5 ч до времени ночного сна; ежедневные физические нагрузки важны для поддержания здорового сна, но могут его нарушить, если выполнять их перед сном;
- исключить обильную или тяжелую еду минимум за 2 ч до сна, так как нагрузка на желудочно-кишечный тракт в ночное время нарушает сон;
- уменьшить количество выпиваемой жидкости во второй половине дня, чтобы уменьшить частоту ночных просыпаний для опорожнения мочевого пузыря;
- пожилым людям избегать дневного сна, не дремать вечером;
- если невозможно уменьшить шум, доносящийся в спальную комнату, следует использовать ушные вкладыши;
- по утрам желательно, по крайней мере, в течение 30 мин подвергаться воздействию солнечного света.

Безотносительно причин, вызвавших инсомнию, у большинства пациентов отмечается позитивный эффект их направленности на упомянутые гигиенические аспекты достижения хорошего сна, особенно в сочетании с другими техниками КПТ [30, 31].

Поведенческая терапия может стать ведущим методом немедикаментозного лечения инсомний не только у взрослых людей, но и у детей грудного и раннего возраста. Впервые в отечественной практике получены данные об эффективности метода поведенческой терапии в таких возрастных группах [40]. Применение методики поведенческой терапии родителями по отношению к своим детям

привело к нормализации или улучшению сна в 79% случаев, причем среднее время наступления эффекта составило около 2 ночей. Наилучшие результаты были достигнуты при инсомнии в связи с нарушениями ассоциаций засыпания.

Для достижения позитивного эффекта пациент должен быть не просто информированным о гигиене сна, но прилагать волевые усилия для регулярного выполнения всех рекомендаций. Лучше, если эти рекомендации будут директивными, тогда есть надежда, что пациент будет их выполнять.

Стимул-контроль. Этот компонент КПТ является наиболее эффективным при инсомнии, даже если применяется только он. Пациентов обучают ассоциировать спальную комнату (или спальное место при её отсутствии) только со сном и сексом. В постели не следует читать, смотреть телевизор, слушать информационные программы по радио, обдумывать итоги дня и планировать дела на будущее и т.п. Пациент должен ложиться в постель только для сна, а не когда просто устал, и вставать не более чем через 15–20 мин. после утреннего пробуждения. Желательно не дремать после сна и вставать ежедневно в одно и то же время независимо от длительности ночного сна. В выходные дни также не следует спать дольше, чем в будни. После сна следует сразу перейти в другую комнату. Этот паттерн должен отрабатываться несколько недель, пока не превратится в привычку. Стимул-регуляция способствует сокращению времени засыпания в среднем с 64 до 34 мин. Препятствием для проведения обучения стимул-контролю является ограниченная подвижность престарелого пациента, слабость и риск падений [36].

Ограничение и уплотнение сна состоит из сокращения времени нахождения в постели вплоть до длительности собственно сна и максимизации эффективности сна. Метод ограничения сна следует применять не с самого начала КПТ, когда ночной сон длится 5–6 ч., а с начала увеличения общей длительности сна [12]. Пациентов просят оценивать общее время сна, используя дневники сна, и сокращать время нахождения в постели до среднего времени сна. Длительность нахождения в постели должна быть не менее 5 часов, и в процессе всего лечения время утреннего подъема должно быть постоянным. Эффективность сна определяется отношением общей длительности сна ко времени пребывания в постели в процентах. При эффективности сна, равной 90%, время нахождения в постели превышает желательное на 15–20 мин. Этот расчет повторяется на основе недельных показателей.

Методика ограничения сна подходит для всех пациентов и дает очень быстрый терапевтический эффект. Показано, что терапия ограничением сна вызывает уменьшение времени засыпания в среднем с 48 до 19 мин и является одним из самых эффективных методов лечения инсомнии, даже когда применяется без других компонентов КПТ [41]. Однако этот вид терапии должен применяться с осторожностью у пациентов с эпилепсией, нарушением межполушарных взаимоотношений и с парасомниями (например, при снохождении), так как может усугубить эти расстройства. Ограничение сна может также увеличить дневную сонливость и повысить опасность таких видов активности, как вождение различных транспортных средств [36]. Во избежание дневной сонливости ночной сон должен быть не менее 5 ч. [12].

Парадоксальное поведение – это ещё один метод КПТ, эффективный при лечении инсомнии, направленный на



исчезновение страха пациента не заснуть. Пациенту советуют стараться не засыпать так долго, насколько он сможет, но просят выполнять инструкции по гигиене сна.

Релаксационная терапия. Её проведение базируется на предположении, что пациент с инсомнией отличается высоким уровнем физиологического и когнитивного возбуждения в течение дня и ночи. Позитронная эмиссионная томография подтверждает эту гипотезу, демонстрируя повышенный метаболизм глюкозы в мозге [39]. Релаксационная терапия направлена на деактивацию этого гипервозбуждения, на уменьшение длительности бодрствования при нахождении в постели и на уменьшение частоты и длительности просыпаний во время сна. Среди различных релаксационных техник прогрессирующая мышечная релаксация, аутогенная тренировка направлены на уменьшение соматического возбуждения, а тренировка воображения, медитация и другие способствуют снижению психического возбуждения в виде тревоги, навязчивых или «скачущих» мыслей [11, 32]. Помогает более быстрому засыпанию и повторяющаяся концентрация на слове, звуке, молитве, крылатой фразе. Используется также тренинг обратной связи – зрительная и слуховая обратная связь позволяет пациенту управлять выбранными физиологическими параметрами.

После инструктажа и регулярной практики большинство этих техник могут применяться самим пациентом; сеансы гипноза и обучение медитации проводят только специалисты. Релаксационная терапия не применяется, если пациент не напряжен и у него нет проявлений повышенной тревожности [12].

Хотя большинство релаксационных процедур достаточно эффективны в лечении инсомнии, они подходят не всем пациентам. Одни из них дают парадоксальную реакцию и при тренировках на релаксацию становятся более тревожными. У других 3–4-недельные ежедневные тренировки уменьшают тревожность и возбуждение, но мало действуют на сон. В этих случаях необходимо применять более подходящие программы снижения стресса, включающие не только релаксацию, но и управление временем и тренинг разрешения проблем.

Судя по данным литературы, наиболее эффективным является комплексное воздействие всех методик КПТ [11, 32, 42], а также КПТ в комплексе с лекарственной терапией [43]. Показано, что такой комплексный подход, особенно в острой фазе инсомнии, приводит к ускорению эффекта медикаментозной терапии и обеспечивает устойчивость эффектов КПТ. Но даже после использования только КПТ, как было отмечено выше, наступает стойкое улучшение практически всех параметров ночного сна, оно прослеживалось разными исследователями в течение 1–2 и даже 3 лет последствия [11, 42]. Общее время сна чаще всего увеличивалось не сразу после КПТ, а в отдаленном последствии. Приведены также данные, что пациенты не принимали снотворные препараты, по крайней мере, в течение 1 года после курса КПТ [42]. Эффективность же одной фармакотерапии краткосрочная. Например, количество и длительность пробуждений после начала сна начинают возвращаться к исходным значениям уже через 3 мес. после прекращения лечения [44].

Сравнительная оценка результативности использования отдельных методик когнитивной и поведенческой терапии показала, что стимул-контроль и ограничение сна несколько более эффективны, чем релаксация и методика парадоксального поведения [44, 45]. Методика ограниче-

ния сна результативнее стимул-контроля по эффективности сна и длительности последствия, но она вначале приводит к уменьшению общей продолжительности сна [46]. Методы релаксации действенны в большей мере в отношении подавления неприятных мыслей перед сном, чем в отношении соматических причин, затрудняющих засыпание.

Обучение гигиене сна, предпринятое в отрыве от других методов КПТ, вызывает, по некоторым данным, слабый эффект. В пролонгированном исследовании по применению комплекса методик КПТ обнаружено, что самое большое влияние на устойчивое улучшение сна оказывают такие её компоненты, как стимул-контроль и ограничение сна, а также когнитивное реконструирование. Релаксация применялась у 79% пациентов, но практически не приводила к улучшению параметров сна. При использовании когнитивного компонента терапии позитивный эффект был получен у 83% пациентов с первичной и вторичной инсомнией, но только у 56% пациентов – в группе немедикаментозной терапии без когнитивной составляющей, что в определенной мере проявляет роль ЦНС и ВНД в изменениях сна.

С позиций доказательной медицины результаты проведенных 59 клинических серий по использованию нелекарственных методов лечения инсомнии более 2102 пациентов были подвержены мета-анализу. Показано достоверное улучшение сна, но неодинаково выраженное для разных его параметров. Наибольшим оказался эффект в отношении уменьшения времени засыпания и по качеству сна, выраженный – для уменьшения длительности пробуждений после засыпания, и умеренный – по числу пробуждений во время сна и общей длительности ночного сна. Величина эффекта КПТ посредством мета-анализа сопоставлялась также с результативностью фармакотерапии [47]. Эффект КПТ был лучше по времени засыпания и качеству сна, а снотворные препараты в большей мере увеличивали общую продолжительность ночного сна. Метод персентилей показал, что около 70–80% пациентов с инсомнией отмечали преимущество КПТ. Согласно субъективным оценкам длительность засыпания уменьшилась с 60–65 до 35 мин. Продолжительность эпизодов пробуждения после засыпания уменьшилась в среднем с 70 до 38 мин. Общее время сна увеличилось в среднем на 30 мин., возросла оценка качества сна.

Некоторые авторы рекомендуют в программу лечения включать отдельные методики КПТ постепенно, контролируя эффективность предыдущего набора [12].

После краткосрочной КПТ пациентов с хронической инсомнией у многих из них через некоторое время могут возвращаться её эпизоды [42]. Для предупреждения этого или с целью уменьшения негативных последствий инсомнии следует применять эпизодическую поддерживающую терапию.

Наряду с улучшением различных параметров ночного сна при воздействии КПТ выявлено также позитивное изменение других важных показателей здоровья – дневной активности, приспособляемости, настроения, психологической комфортности и качества жизни на фоне уменьшения тревожности и депрессии [11, 42]. Субъективно пациенты отмечают также улучшение объема и концентрации внимания и памяти. В задачи на будущее входит разработка батареи оценочных тестов, которые позволят достоверно установить множественные эффекты КПТ, корректирующие не только сон, но и функциональное со-



стояние различных систем, психологический статус, качество жизни [43]. Ведь инсомния – больше, чем просто нарушение сна; она затрагивает многие функции, поэтому её немедикаментозное лечение оказывает системное воздействие на организм [12].

В рандомизированных контролируемых сериях исследования сна доказана эффективность использования КПТ для лечения инсомнии у старых людей [34]. Чаще всего методика обучения гигиене сна для повышения эффективности немедикаментозной терапии с успехом применяется для старых пациентов в сочетании с другими техниками КПТ. Так, например, установлено стойкое улучшение параметров сна при использовании обучения его гигиене в комплексе со стимул-контролем или релаксацией [45]. Хотя эффективность использования только одной методики обучения гигиене сна дискутируется, соблюдение гигиены сна способствует формированию позитивного поведения в отношении сна, самоконтроля его качества. Невыполнение принципов гигиены сна, наоборот, способствует поддержанию факторов риска хронической инсомнии.

S.R.Currie et al. [48] применили несколько методик КПТ (ограничение сна, стимул-контроль, когнитивное реструктурирование и релаксацию) при инсомнии у 60 пациентов с хронической болью разной этиологии. По сравнению с группой контроля у этих пациентов в течение 3-х последующих месяцев отмечалось значительное улучшение сна. Судя по их самоотчетам, время засыпания уменьшилось в среднем с 54,7 до 27,8 мин., длительность пробуждений – с 88,9 до 51,6 мин., эффективность сна повысилась с 72 до 84%, значительно улучшилось качество сна. В литературе отмечается, что для старых людей с инсомнией метод пассивной релаксации более эффективен, чем прогрессивная релаксация, по-видимому в связи с меньшей сложностью и меньшими затратами физических сил [26].

Под руководством K.L. Lichstein [45] проведено рандомизированное исследование влияния комплекса различных методик КПТ (пассивной релаксации, стимул-контроля и инструкциями по гигиене сна) у 44 престарелых пациентов с инсомнией, вызванной психическими расстройствами или соматическими заболеваниями. По окончании сеансов КПТ и в течение 3 месяцев последствия наблюдалось укорочение времени пробуждений после наступления сна (с 87,3 до 56,4 мин.), нарастание эффективности сна (с 66,7 до 77,7%) и качества сна с 2,7 до 3,2 баллов по 5-балльной шкале. Указанные позитивные изменения отмечались и при психических расстройствах, и при соматических заболеваниях. Отмечается, что обычно достаточно 4–8 сеансов КПТ с повторением через 1–3 мес. [26]. В результате применения релаксации или стимул-контроля у гипнотически-зависимых старых пациентов достигнуто 80%-е уменьшение приема снотворных препаратов, улучшение сна и меньшие побочные эффекты. Комплекс методик КПТ (релаксация, стимул-контроль и гигиена сна) вместе с постепенной отменой снотворных препаратов дал выраженный эффект в отношении снижения доз этих лекарств (на 84%), причем улучшение сна отмечалось только при комбинированной терапии. Полисомнографически не было выявлено признаков ухудшения сна, ассоциированного с отменой снотворных препаратов.

Хотя достоверных данных о способах профилактики вторичной инсомнии нет, считают, что для этой цели подходят методы предупреждения рецидивов, первичная профилактика и раннее начало лечения депрессии, хронической боли, онкологических заболеваний, стресса [26, 49]. Учитывая мультифакторную природу вторичной инсомнии, в её терапии следует комбинировать физиологические, поведенческие приемы коррекции сна и при необходимости сочетать их с приемом седативных или седативно-снотворных препаратов [12, 26], учитывая, что зависимость от них может развиваться за недели, а эффект не долговременен. В связи с этим внимание клиницистов привлекают безвредные, экологически чистые нелекарственные методы лечения вторичной инсомнии.

Кроме технологий КПТ для безлекарственного лечения первичной инсомнии используют электросон, библиотерапию, гидротерапию, климатотерапию, прослушивание перед засыпанием успокаивающих звуков и шумов природы (монотонного шума дождя, леса, морского прибоя, водопада), реже – методику обратной связи, но эффективность этих методов, по сравнению с КПТ, не получила еще подтверждения в контролируемых исследованиях [12]. Для лечения инсомнии используется также иглоукалывание, при котором в организме вырабатываются эндогенные опиаты (эндорфины и энкефалины), способные нормализовать сон. Установлено, что в результате курсового иглоукалывания укорачивается время засыпания, удлиняется общая продолжительность сна; укорачивается 1-я стадия сна, удлиняются 2-я стадия и периоды дельта-сна. Рамки статьи не позволили подробно осветить эти и другие технологии немедикаментозной коррекции сна, как, например, арома- и музыкотерапию. Мы имеем основание полагать, что использование пролонгированных сенсорных притоков низкой интенсивности [50, 51] окажется весьма результативным в комплексном лечении инсомний.

Заключение

Сон, выполняя исключительно важные функции и относясь к основным показателям качества здоровья, всё ещё остается загадочным состоянием. В частности, недостаточно изучены функции сна у человека. Многие из них представляют собой гипотезы, к которым исследователи пришли, экспериментируя на животных. Фармакологические препараты, корректирующие сон, обладают выраженными побочными действиями, а их лечебный эффект непродолжителен. Это делает проблему немедикаментозной коррекции нарушенного сна чрезвычайно актуальной. Одна из трудностей, которая поджидает врача на этом пути, – соблюдение принципа индивидуализации, поскольку развитие инсомнии может быть обусловлено самыми разными причинами.

Несмотря на имеющиеся нерешенные вопросы, в статье продемонстрирована достаточно высокая эффективность применения технологий когнитивно-поведенческой терапии в лечении хронической инсомнии, в том числе, в гериатрической практике.

Авторы выражают признательность за информационную поддержку д.б.н. И.Н. Пигареву из НИИ передачи информации РАН.



ЛИТЕРАТУРА

1. Hajak G. Insomnia in primary care //Sleep. – 2000. – № 23 (Suppl. 3). – P. 54–63.
2. Романов А.И., Решетняк В.К. Сон и его нарушения / под ред. С.П. Миронова. – М.: ООО Фирма «Слово», 2003. – 272 с.
3. Вейн А.М. Сон. Тайны и парадоксы. – М., 2003. – 196 с.
4. Bowman T.J. Review of sleep medicine. – Butterworth-Heinemann, 2003. – 475 p.
5. Левин Я.И. (ред.). Инсомния: современные диагностические и лечебные подходы. – М.: МЕДПРАКТИКА-М, 2005. – 115 с.
6. Kryger M.H., Roth T., Dement W.C. (eds.). Principles and practice of sleep medicine. 4th ed. – Philadelphia: Saunders, 2005. – 1516 p.
7. Цыган В.Н., Богословский М.М., Апчел В.Я., Князькин И.В. Физиология и патология сна. – СПб: СпецЛит, 2006. – 158 с.
8. Логинов В.В., Дорохов В.Б., Ковальзон В.М. Парадоксальный сон и восстановительные функции мозговой ткани // Нейронауки. – 2007. – № 2. – С. 29–33.
9. Pigarev I.N. Brain and sleep //Science in Russia. – 2005. – № 1(January-February). – P. 61–65.
10. Полуэктов М.Г., Левин Я.И. XX конференция Американской Ассоциации специалистов в области медицины сна // Неврологический журнал. – 2007. – № 12(1). – С. 63.
11. Backhaus J., Hohagen F., Voderholzer U., Riemann D. Long-term effectiveness of a short-term cognitive-behavioral group treatment for primary insomnia //Europ. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci. – 2001. – № 251. – С.35–41.
12. Morin C.M. Psychological and behavioral treatments for primary insomnia. In: Kryger M.H., Roth T., Dement W.C. (Eds.). Principles and practice of sleep medicine. 4th ed. – Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005; Part II.Sect. 9.Ch. 61. – P. 726–737.
13. Parmeggiani P.L. Physiologic regulation in sleep. In: M.H.Kryger, T.Roth, W.C.Dement (eds). Principles and practices of sleep medicine. 4th ed. – Philadelphia, Sanders: Elsevier Inc., 2005; Part 1. Sect. 3. Ch.14. – С. 185–191.
14. Maquet P. The role of sleep in learning and memory //Science. – 2001. – № 294. – P. 1048–1052.
15. Guzman-Marin R., Suntuowa N., Stewart D. et al. Sleep deprivation reduces proliferation of new cells in the dentate gyrus of the dorsal hippocampus //Sleep. – 2003. – № 26 (Abstract Suppl.):A199.
16. Chen C, Bazan N.G. Lipid signaling: Sleep, synaptic plasticity, and neuroprotection //Prostaglandins & other Lipid mediators. – 2005. – № 77. – P. 65–76.
17. Харакоз Д.П. Функция сна и физиологический термостат: Новый взгляд и новые парадоксы// Тезисы докл. VI Всеросс. конф. с международн. участием «Актуальные проблемы сомнологии». – СПб, 2008. – С. 98.
18. Ayas N.T., White D.P., Manson J.F. et al. A prospective study of sleep duration and coronary heart disease in women //Arch. Intern. Med. – 2003. – № 163. – P. 205–209.
19. Meier-Ewert H.K., Ridker H.K., Rifai N. et al. Effect of sleep loss on C-reactive protein, an inflammatory marker of cardiovascular risk //Am. Coll. Cardiol. – 2004. – № 43. – P. 678–682.
20. Mullington J.M., Chan J.L., Van Dongen H.P. et al. Sleep loss reduces diurnal rhythm amplitude of leptin in healthy men // J. Neuroendocrinol. – 2003. – № 15. – P. 841–854.
21. Kavanau J.L. Evolutionary aspects of sleep and its REM and NREM states //Advances in Cell Aging and Gerontology. – 2005. – № 17. – P. 1–32.
22. Harsora P., Kessmann J. Nonpharmacologic management of chronic insomnia //Am. Family Physician. – 2009. – № 79(2). – P. 125–139.
23. NIH-State-of-the Science Conference Statement on manifestation and management of chronic insomnia in adults //NIH Consens. State Sci. Statements. – 2005. – № 22(2). – P. 1–30.
24. Ковров Г.В., Посохов С.И. Сон человека – от хаоса к порядку или представление о сегментарной организации сна и его функциях //Тезисы докл. VI Всеросс. конф. с международн. участием «Актуальные проблемы сомнологии». – СПб, 2008. – С. 50.
25. Анисимов В.Н. Эпифиз, биоритмы и старение организма // Успехи физиол. наук. – 2008. – № 39 (4). – С. 40–65.
26. Lichstein K.L., Nau S.D., McCrae C.S., Stone K.C. Psychological and behavioral treatments for secondary insomnia. In: Kryger M.H., Roth T., Dement W.C. (Eds). Principles and practice of sleep medicine. 4th ed. – Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005; Part II.Sect.9.Ch.62. – P. 738–748.
27. Buscemi N., Vandermeer B., Friesen C. et al. Manifestations and management of chronic insomnia in adults //Evid. Rep. Technol. Assess. (Summ.). – 2005. – № 125. – P. 1–10.
28. WB&A: Sleep in America 2003. – WB&A Market Research, 2003.
29. Taylor D.J., Lichstein K.L., Durrence H.H. Insomnia as a health risk factor //Behav. Sleep Med. – 2003. – №1. – P. 227–247.
30. Petit L., Azad N., Byszewski A. et al. Nonpharmacologic management of primary and secondary insomnia: review of assessment tools and treatments //Age Ageing. – 2003. – № 32(1). – P. 19–25.
31. Kamel N.S., Gammack J.K. Insomnia in elderly: cause, approach, and treatment //Am. J. Med. – 2006. – № 119(6). – P. 463–469.
32. Edinger J.D., Wohlgemuth W.K., Radtke R.A. et al. Cognitive behavioral therapy for treatment of chronic primary insomnia: a randomized controlled trial //JAMA. – 2001. – № 285 (14). – P. 1856–1864.
33. Morin C.M., Bastien C., Guay B. et al. Insomnia and chronic use of benzodiazepines: A randomized clinical trial of supervised tapering, cognitive-behavioral therapy, and a combined approach to facilitate benzodiazepine discontinuation //Am. J. Psychiatry. – 2004. – № 161. – P. 332–342.
34. Irwin M.R., Cole J.C., Nicassio P.M. Comparative meta-analysis of behavioral interventions for insomnia and their efficacy in middle-aged adults and in older adults 55+ years of age //Health Psychol. – 2006. – № 25(1). – P. 3–14.
35. Morin C.M., Bootzin R.R., Buysse D.J., et al. Psychological and behavioral treatment of insomnia: update of the recent evidence (1998–2004) //Sleep. – 2006. – № 29(11). – P. 1398–1414.
36. Smith M.T., Perlis M.L. Who is a candidate for cognitive-behavioral therapy for insomnia? //Health Psychol. – 2006. – № 25(1). – P. 15–19.
37. Montgomery P., Dennis J. Physical exercise for sleep problems in adults aged 60+ . - Cochrane Database Syst. Rev. 2002;4:CD003404.
38. Рассказова Е.И. Стратегии поведения и объективное качество сна при инсомнии //Тезисы докл. VI Всероссийской конф. с международн. участием «Актуальные проблемы сомнологии». – СПб: ООО «Аграф», 2008. – С. 78.
39. Silber M.H. Clinical Practice. Chronic Insomnia //New England J. Med. – 2005. – № 353(8). – P. 803–810.
40. Полуэктов М.Г., Радченко О.А., Троицкая Н.Б. Эффективность применения метода поведенческой терапии детских инсомний //Тезисы докл. VI Всероссийской конф. с международн. участием «Актуальные проблемы сомнологии». – СПб: ООО «Аграф», 2008. – С.73.
41. Smith M.T., Neubauer D.N. Cognitive behavior therapy for chronic insomnia //Clin. Cornerstone. – 2003. – № 5(3). – P. 28–40.
42. Espie C.A., Inglis S.J., Tessler S., Harvey L. The clinical effectiveness of cognitive behavior therapy for chronic insomnia. Implementation and evaluation of a sleep clinic in general medical practice //Behav. Res. Ther. – 2001. – № 39. – P. 45–60.
43. Morin C.M., Espie C.A. Insomnia: A clinical guide to assessment and treatment. – New York: Kluwer Academic/Plenum, 2003.
44. Morin C.M., Hauri P.J., Spielman A.J. et al. Nonpharmacologic treatment of chronic insomnia. An. Am. Acad. of Sleep Medicine review //Sleep. – 1999. – № 22 (8). – P. 1134–1156.
45. Lichstein K.L. Secondary insomnia. In: Lichstein K.L., Morin C.M. (eds). Treatment of late-life insomnia. – Thousand Oaks, Calif., Sage, 2000. – P. 297–319.
46. Riedel B.W., Lichstein K.L. Strategies for evaluating adherence to sleep restriction treatment for insomnia //Behav. Res. Ther. – 2001. – № 39. – P. 201–211.
47. Smith M.T., Perlis M.L., Park A. et al. Comparative meta-analysis of pharmacotherapy and behavioral therapy for persisted insomnia //Am. J. Psychiatry. – 2002. – № 159(1). – P. 5–11.



48. Currie S.R., Wilson K.G., Pontefract A.J. et al. Cognitive-behavioral treatment of insomnia secondary to chronic pain //J. Consult. Clin. Psychol. – 2000. – № 68. – P. 407–416.
49. Lichstein K.L., McCrae C.S., Wilson N.M. Secondary insomnia: diagnostic issues, cognitive-behavioral treatment, and future directions. In: Perlis M.L., Lichstein K.L. (eds). Treating sleep disorders: principles and practice of behavioral sleep medicine. – New York: Wiley, 2003. – P. 286–304.
50. Маляренко Т.Н., Воронин И.М., Кириллова И.А., Говша Ю.А. Музыкальные сенсорные притоки: поиск путей расширения функциональных резервов системы регуляции сердечного ритма //Вестник ТГУ. – 2001. – № 6(1). – С. 63–65.
51. Маляренко Т.Н., Маляренко Ю.Е., Терентьев В.П., Софиадис Н.Ф. Возрастной аспект медицины сна: нелекарственная коррекция ритма сердца //Тезисы. докл. VI Всеросс. конф. с международн. участием «Актуальные проблемы сомнологии». – СПб, 2008. – С. 59.

ПОСТУПИЛА: 25.02.2010



М.М. Батюшин, Н.С. Врублевская, И.В. Сарвилина

ВОЗМОЖНОСТИ ПРОТЕОМНОГО АНАЛИЗА БЕЛКОВ МОЧИ ДЛЯ ОЦЕНКИ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

*Ростовский государственный медицинский университет,
кафедра внутренних болезней № 1*

Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер.Нахичеванский, 29. E-mail: batjushin-m@rambler.ru

Цель: выявить, изменения каких белков паттерна мочи у больных ХСН ассоциированы с повышением функционального класса заболевания.

Материалы и методы: обследованы 90 пациентов с ХСН II-IV ФК. Контрольную группу составили 30 практически здоровых пациентов. Дифференцированное выделение отдельных пептидов и белков мочи пациентов производили с помощью масс-спектрометрии.

Результаты: у больных ХСН в протеомном профиле белков мочи выявляются маркеры альтерации почечной ткани – белок восстановления пептидогликана и β –саркогликан, повышается встречаемость толлоидоподобного белка 2 и L-антигена, связанных со структурной трансформацией на уровне нефрона. Прогрессирование ХСН до конечной стадии ассоциировано с повышением встречаемости β -саркогликана, толлоидоподобного белка 2 и L- антигена. Среди сократительных белков по мере повышения ФК ХСН встречаемость катион-транспортной АТФ-азы снижается, а изоформы 1 белка 6, ассоциированного с микротубулами – повышается, что обуславливает уменьшение активности поступления кальция в саркоплазматический ретикулум в нефроцитах и эндотелиоцитах почечных сосудов.

Заключение: изменения белкового спектра мочи у больных ХСН информационно значимы для прогноза прогрессирования основного заболевания.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, хроническая болезнь почек, белковый профиль мочи, прогнозирование.

M.M. Batyushin, N.S. Vrublevskaya, I.V. Sarvilina

OPPORTUNITIES PROTEOMIC THE ANALYSIS OF FIBERS OF URINE FOR AN ESTIMATION OF PROGRESSING OF A CHRONIC HEART FAILURE

*Rostov State Medical University,
Department of Internal Medicine № 1*

29 Nakhichevansky st., Rostov-on-Don, 344022, Russia. E-mail: batjushin-m@rambler.ru

Purpose: To reveal, what changes of fibers of a pattern of urine at sick are connected by a chronic heart failure (CHF) with increase of a functional class (FC) of disease.

Materials and Methods: 90 patients with CHF II-IV FC are surveyed. Control group practically healthy 30 patients. Differentiated allocation separate proteins and fibers of urine of patients made by means of weights-spectrometry.

Results: At patients CHF in structure of fibers of urine markers of alteration of kidneys, connected with structural transformation. Progressing CHF up to a final stage it is connected with increase of occurrence β -sarcoglican, similar to tolloids fiber 2 and L-antigen. Among contracting fibers in process of increase FC CHF occurrence cation-transport ATP decreases, and isoforms 1 fiber 6, connected with microtubuls – raises, that causes reduction of activity of receipt of calcium in sarcoplasmic rethiculum in nephrocytes and endoteliocytes vessels of kidneys.

Summary: Changes of an albuminous spectrum of urine at patients CHF it is information are significant for the forecast of progressing of a basic disease.

Keywords: a chronic heart failure, chronic illness of kidneys, proteomic the analysis of fibers of urine, forecasting.



Введение

В научных исследованиях проблему взаимосвязи патогенетических изменений сердца и почек при ХСН рассматривают с двух позиций: с одной стороны, в почках формируются нарушения, обусловленные первичным поражением миокарда [1,2]. С другой стороны, почечная патология может явиться важным фактором для возникновения или усугубления уже имеющихся сердечно-сосудистых нарушений [3,4] и оказывать влияние на прогноз заболевания. Механизмы, лежащие в основе прогрессирования ХСН при присоединении почечной дисфункции, связаны с активным участием почки в синтезе ключевых медиаторов, регулирующих тонус сосудов и водно-солевой обмен (ангиотензин II, альдостерон, натрийуретические пептиды). Почка, занимая центральное место в регуляции обмена натрия и воды, влияет на системную гемодинамику не меньше, чем миокард [5]. Некоторые методы исследования почек, несмотря на высокую информационную значимость результатов, редко используются в реальной клинической практике. К таким методам можно отнести масс-спектрометрическое исследование мочи больного при ХСН. В связи с этим в настоящее время возникла необходимость обобщения результа-

тов исследования протеомного профиля мочи для оценки значимости его нарушения в прогрессировании ХСН. Цель работы – выявить, изменения каких белков паттерна мочи у больных ХСН ассоциированы с повышением функционального класса заболевания.

Материалы и методы

В работе обследованы 90 больных ХСН. У всех больных причиной ХСН явилась ИБС. Для оценки степени тяжести и стадии ХСН были использованы Национальные Рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (2006). В зависимости от ФК ХСН были выделены три группы больных: в 1-й группе (n=30) пациентов наблюдали II ФК ХСН, во 2-й группе (n=30) – III ФК ХСН и в 3-й группе (n=30) – IV ФК ХСН. Контрольную группу составили 30 практически здоровых пациентов (14 мужчин и 16 женщин), средний возраст их соответствовал $62,1 \pm 1,8$ лет. Выборку больных формировали случайным образом, исследование рандомизированное, открытое.

Характеристика больных с различными ФК ХСН отражена в табл.1. Увеличение ФК ХСН наблюдалось с возрастом, по мере удлинения продолжительности ИБС, длительности основной патологии.

Таблица 1. Характеристика больных с различными ФК ХСН

Показатели	Группа больных		
	1-я (II ФК), n=30	2-я (III ФК), n=30	3-я (IV ФК), n=30
Возраст, лет	$58,5 \pm 0,9$	$65,3 \pm 0,5$	$67,2 \pm 1,1^{**}$
М/Ж (абс)	18/ 12	17/13	16/14
М/Ж (%)	60,0/40,0	56,7/43,3	53,3/46,7
Длительность ИБС, лет	$6,2 \pm 0,5$	$9,1 \pm 0,4^{**}$	$10,7 \pm 0,8^{**\circ}$
Длительность АГ, лет	$6,1 \pm 0,7$	$7,0 \pm 0,4$	$6,4 \pm 0,5$
Длительность ХСН, лет	$5,3 \pm 0,4$	$6,8 \pm 0,5^*$	$7,8 \pm 0,7^{**}$
САД, мм рт ст	$158,2 \pm 1,7$	$161,4 \pm 1,4$	$162,3 \pm 2,8$
ДАД, мм рт ст	$94,6 \pm 0,6$	$95,2 \pm 0,8$	$95,1 \pm 1,3$
ФВ, %	$49,3 \pm 1,8$	$39,5 \pm 1,6^{**}$	$31,1 \pm 1,5^{**\circ}$

Примечание: * - $p < 0,05$, ** $p < 0,001$ при сравнении с 1-й группой, - $p < 0,05$, ° - $p < 0,001$ при сравнении со 2-й группой. АГ – артериальная гипертензия, САД – систолическое АД, ДАД – диастолическое АД, ФВ – фракция выброса.

В работе были исследованы три группы белков из масс-спектрометрического профиля – структурные белки почечной ткани; белки, регулирующие клеточный рост, реакции протеолиза в клетке, процессинг нейромодальных факторов, а также сократительные белки нефроцитов и эндотелия почечных сосудов. Дифференцированное выделение отдельных пептидов и белков мочи пациентов производилось с помощью стандартных наборов, включающих 3 вида хроматографического разделения (MB-NIC C8 Kit, MB-IMAC Cu, MB-Wax Kit, Bruker, США). Процесс пробоподготовки мочи к проведению выделения и идентификации белков включал выполнение центрифугирования биообразца на скорости 12000 об/мин и проведение аффинной хроматографии мочи с целью удаления маскирующих белков (хроматографические колонки Econo - Pac 10 DG Desalting Columns, 30, набор для очистки сывороточного IgG Econo - Pac Serum IgG Purification Kit, Bio-Rad, США). Получение

масс-спектрограмм выделенных белков, полипептидных цепей и пептидов выполняли на основе технологии MALDI-TOF-TOF-MS (прибор Ultraflex II, Bruker, США). Автоматизированный анализ MALDI-TOF-TOF-MS с идентификацией специфических белков мочи пациентов проводился с помощью полной интегрированной системы компьютерных программ, включающих flexControl/BioTools 2.1.™/ MASCOT™ (Bruker Daltonics, США). Идентификацию и анализ аминокислотной последовательности пептидов и белков проводили с помощью алгоритма Mascot Search (v2.1, Matrix Science, Лондон, Великобритания). Результаты исследования представлены в виде молекулярных профилей мочи пациентов, полученных на основе MALDI-TOF-TOF-MS пептидных фрагментов и белков, включающих выявленные белки-маркеры с указанием молекулярного веса (Mr) белков в Да. Условием включения белка-маркера в диагностический профиль являлся показатель «покрытия сиквенса» при анализе



масс-спектрограмм, который составил более 15%. Учитывался показатель «ожидаемой интенсивности пептидного фингерпринта» («Ехрест») для каждого обнаруженного белка в поисковой системе Mascot Search (Великобритания). Чувствительность MALDI-TOF-TOF-MS метода обнаружения белков в моче составляла 1 нг/мл.

Статистический анализ результатов исследования проводился с помощью программы STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc., США). В работе исследованные величины были представлены в виде выборочного среднего значения и ошибки средней. Достоверность различий средних величин выборок оценивали с помощью параметрических критерия Стьюдента, поскольку распределение величин соответствовало нормальному. Проверку на нормальность распределения оценивали с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Статистическое сравнение долей с оценкой достоверности различий выполняли с использованием критерия χ^2 Пирсона. Во всех процедурах статистического анализа рассчитывали достигнутый уровень значимости (p), при этом критический уровень значимости принимался равным 0,05.

Результаты исследования

В 63,3% случаев при II ФК ХСН, в 66,7% наблюдений при III ФК ХСН и у всех пациентов с IV ФК ХСН наблюдалась ХБП I-IV стадий. При 2 ФК ХСН количество больных со 2-й стадией ХБП было 26,6%, а с 3-й стадией ХБП – 23,3%, 1-я и 4-я стадии ХБП встречались реже – в 10% и 3,3%, соответственно. При 3 ФК ХСН количество больных со 2-й стадией ХБП было 30%, а с 3-й стадией ХБП – 20%. Среди больных 3 ФК ХСН удельный вес пациентов с 1-й и 4-й стадией ХБП был, соответственно, 13,3% и 3,3%. При 4 ФК ХСН частота встречаемости 2-й стадии ХБП была 40%, а 3-й стадии ХБП – 46,7%. Наряду с этим, при 4 ФК ХСН в 3,3% и 10%, соответственно, наблюдали 1-ю и 4-ю стадии ХБП.

Анализ масс-спектрограмм пептидных фрагментов мочи здоровых людей контрольной группы и больных ХСН позволил выявить различную частоту обнаружения изучаемых белков мочи (табл. 2).

Таблица 2. Показатели профиля белков-маркеров в моче у больных ХСН

Название белка-маркера	Группа				В общем по больным
	Контрольная	1 группа (I ФК)	2 группа (II ФК)	3 группа (III ФК)	
Структурные белки почечной ткани					
Белок восстановления пептидо-гликана 1β	-	8 (26,7)	10 (33,3)	14 (46,7)	32 (35,6)
β-саркогликан	-	6 (20,0)	12 (40,0)	18(60,0)**	36 (40,0)
Семеногелин II	26 (86,7)	25 (83,3)	26 (86,7)	27 (90,0)	78 (86,7)
Белки, регулирующие клеточный рост, реакции протеолиза в клетке, процессинг нейрогормональных факторов					
Толлоидоподобный белок 2	17 (56,7)	24(80,0)·	27(90,0)**	29 (96,7)***	80 (88,9)***
Цитозольная α- маннозидаза	21 (70,0)	25 (83,3)	26 (86,7)	26 (86,7)	77 (85,6)·
L-антиген, член 3 семейства бел-ков LARGE	-	3 (10,0)	8 (26,7)	15 (50,0)***	26 (28,9)
Сократительные белки нефроцитов, эндотелия почечных сосудов					
Катион-транспортная АТФ-аза	28 (93,3)	24 (80,0)	22 (73,3)·	18 (60,0)**	64 (71,1)**
Изоформа 1 белка 6, ассоцииро-ванного с микротубулами	22 (73,3)	26 (86,7)	28 (93,3)	28 (93,3)·	82 (91,1)·

Примечание: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$ при сравнении с контрольной группой, * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$ при сравнении с 1-й группой.

Среди структурных белков почечной ткани в моче здоровых людей в 86,7% наблюдений встречался белок семеногелин II. У больных ХСН в моче этот белок выявлялся в том же проценте случаев (86,7%), статистически значимых различий с контрольной группой и между группами больных обнаружено не было. Однако у пациентов с ХСН в отличие от контрольной группы в моче выявлялись структурные составляющие почечной ткани – белок восстановления пептидогликана 1 β (35,6%), β -саркогликан (40%), что явилось маркером альтерации почечной ткани. Причем по мере повышения ФК ХСН встречаемость этих белков увеличивалась и для β -саркогликана: при III ФК ХСН сформировалось статистически значимое различие

по сравнению с I ФК ХСН ($p < 0,01$). Среди белков, регулирующих клеточный рост, реакции протеолиза в клетке, процессинг нейрогормональных факторов, основное отличие между больными ХСН и контрольной группой сложилось для толлоидоподобного белка 2 и L-антигена как члена 3 семейства белков LARGE. Встречаемость этих белков в моче больных ХСН была выше по сравнению с паттерном пептидов мочи у здоровых людей, причем прогрессирование тяжести ХСН сопровождалось более частым выявлением этих белков, что было связано с изменением активности процессов структурной трансформации на уровне нефрона. Среди сократительных белков нефроцитов и эндотелия почечных сосудов у больных



ХСН были выявлены разнонаправленные изменения. По мере повышения ФК ХСН встречаемость катион-транспортной АТФ-азы снижалась, а изоформы 1 белка 6, ассоциированного с микротубулами – повышалась. Такая направленность изменений свидетельствовала об уменьшении активности поступления кальция из цитозоля в саркоплазматический ретикулум с последующим сниже-

нием активности работы внутриклеточного цикла сокращения/релаксация с участием актина и высвобождаемой энергии АТФ.

Оценка влияния изменений белков протеомного профиля мочи больных ХСН на повышение ФК ХСН и параметры почечной дисфункции была определена по критерию Пирсона и отражена в табл. 3.

Таблица 3. Выраженность влияния изменений белков протеомного профиля мочи больных ХСН на повышение ФК ХСН и параметры почечной дисфункции

Название белка-маркера	ФК ХСН	СКФ	МАУ	Креатинин
Белок восстановления пептидогликана 1β	$\chi^2=0,43$; p=0,51	$\chi^2=0,65$; p=0,42	$\chi^2=4,31$; p=0,038	$\chi^2=4,66$; p=0,03
β-саркогликан	$\chi^2=4,0$; p=0,046	$\chi^2=3,9$; p=0,048	$\chi^2=0,2$; p=0,65	$\chi^2=1,0$; p=0,32
Семеновелин II	$\chi^2=0,27$; p=0,61	$\chi^2=0,17$; p=0,68	$\chi^2=0,43$; p=0,51	$\chi^2=0,4$; p=0,53
Толлоидоподобный белок 2	$\chi^2=6,8$; p=0,009	$\chi^2=4,74$; p=0,03	$\chi^2=4,19$; p=0,04	$\chi^2=3,92$; p=0,05
Цитозольная α-маннозидаза	$\chi^2=0,13$; p=0,71	$\chi^2=0,73$; p=0,39	$\chi^2=6,2$; p=0,013	$\chi^2=3,07$; p=0,05
L-антиген, член 3 семейства белков LARGE	$\chi^2=5,65$; p=0,017	$\chi^2=0,58$; p=0,45	$\chi^2=4,2$; p=0,04	$\chi^2=4,11$; p=0,04
Катион-транспортная АТФ-аза	$\chi^2=4,75$; p=0,03	$\chi^2=1,33$; p=0,25	$\chi^2=6,84$; p=0,009	$\chi^2=8,22$; p=0,004
Изоформа 1 белка 6, ассоциированного с микротубулами	$\chi^2=3,59$; p=0,05	$\chi^2=0,23$; p=0,63	$\chi^2=8,9$; p=0,003	$\chi^2=4,98$; p=0,026

Среди структурных белков почечной ткани установлена значимая причинно-следственная связь между появлением в моче белка восстановления пептидогликана 1β и выраженностью МАУ, гиперкреатинемией. От появления β-саркогликана, напротив, зависела тяжесть ХСН и уровень СКФ, а, следовательно, и стадия ХБП. Среди белков, регулирующих клеточный рост, появление в моче толлоидоподобного белка 2, а также L-антигена оказывало влияние на прогрессирование ХСН, снижение СКФ, выраженность МАУ и накопление креатинина в крови. Цитозольная α-маннозидаза в моче была связана с МАУ и гиперкреатинемией. От встречаемости сократительных белков нефроцитов, эндотелия почечных сосудов зависели все изучаемые показатели, кроме СКФ. Таким образом, изменение протеомного профиля белков мочи у больных ХСН было сопряжено с тяжестью основного заболевания и параметрами почечной дисфункции.

Обсуждение

В последнее время быстро нарастает количество информации о характере структуры белков при различных патологических процессах. В работе были изучены белковые маркеры альтерации почечной ткани при ХСН. Экспрессия бета-саркогликана и белка 1 бета, восстанавливающего пептидогликан, была зарегистрирована

только в группах больных ХСН и может быть связана с появлением структурных изменений как в нефроцитах, так и в сосудах почек. При этом бета-саркогликан может приводить к вазоконстрикции на уровне сосудов почек. Снижение интенсивности экспрессии семеновелина II в моче пациентов с ХСН при наличии поражения почек свидетельствовало об уменьшении формирования структурного геля матрикса нефроцитов.

Межмолекулярные взаимодействия белков, регулирующих клеточный рост, реакции протеолиза в клетке, процессинг нейрогормональных факторов (толлоидоподобный белок 2, L-антиген, член 3 семейства белков LARGE, лизосомальная альфа-маннозидаза B1), представлены на рис. 1-3. Наиболее важным является взаимодействие толлоидоподобного белка 2 с белком С, связанным с сурфактантом, уровень экспрессии которого в моче увеличивается вместе с интенсивностью экспрессии толлоидоподобного белка 2 при прогрессировании поражения почек в условиях ХСН (рис. 1). Белок С, связанный с сурфактантом, является адгезивным и выполняет функции компонента базальных мембран клеток, которые существенно нарушаются при поражении почек в условиях сосудистого спазма, тромбо-геморрагического синдрома, гипоксии, вызывая дополнительное повреждение эндотелия сосудов почек, нефроцитов.

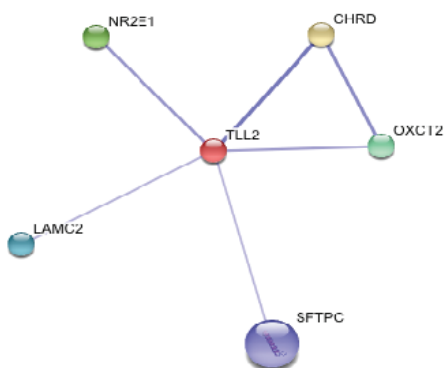


Рис. 1. Схема молекулярных взаимодействий толлоидоподобный белок 2.

Примечание: TLL2 – толлоидоподобный белок 2, CHRD – хордин, NR2E1 – ядерный рецептор NR2E1, OXC12 – сукцинил-КоА-3-кетоацид-КоА трансфераза 2, LAMC2 – ламинин, γ 2цепь, SFTPC – белок С, связанный с сурфактантом

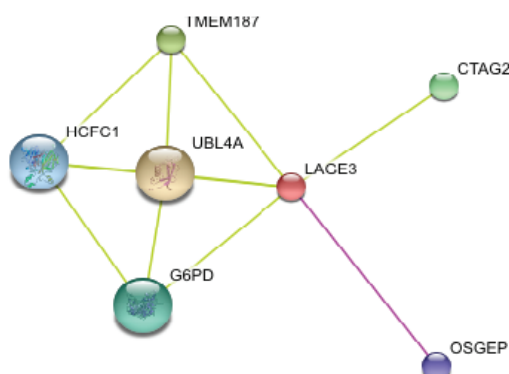


Рис. 2. Схема молекулярных взаимодействий L-антигена, члена 3 семейства белков LAGE.

Примечание. LAGE3 – L-антиген, член 3 семейства белков LAGE, UBL4A – убиквитино-подобный белок 4А, TMEM187 – трансмембранный белок 187, CTAG2 – антиген 2 рака яичек, G6PD – глюкозо - 6 - фосфат 1 - дегидрогеназа, HCFC1 – сигнал-воспринимающий C1 фактор, OSCEP – O-сиалогликопротеиновая эндопептидаза.

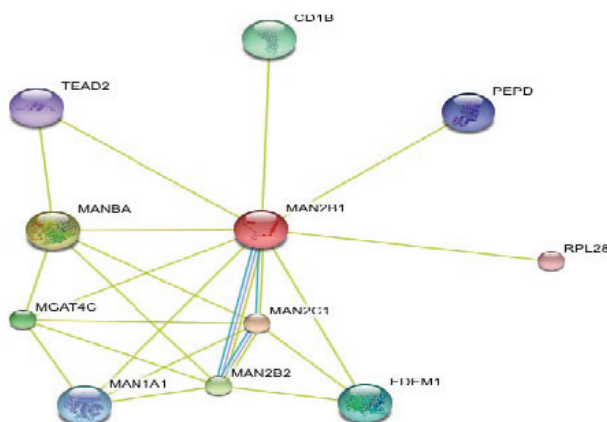


Рис. 3. Схема межмолекулярных взаимодействий цитозольной альфа-маннозидазы.

Примечание. MAN2B1 – цитозольная альфа-маннозидаза, MAN2C1 – альфа-маннозидаза 2C1, MANBA – бета-маннозидаза, MAN2B2 – специфичная альфа-маннозидаза, MGAT4C – УДФ – N – глюкозамин-альфа – 1,3 – D – манозид бета-1,4 – N – ацетилглюкозаминилтрансфераза IV, CD1B – T-клеточный поверхностный гликопротеин CD1b, EDEM1 – альфа-маннозидазоподобный белок 1, MAN1A1 – маннозил-олигосахарид 1,2-альфа-маннозидаза 1A, PEPD – Хаа-продилептидаза, TEAD2 – транскрипционный фактор TEF-4, RPL28 – 60S рибосомальный белок



Белок L-антиген, член 3 семейства белков LAGE, в высокой экспрессии обнаруживался только в моче пациентов с ХСН, в наибольшей степени при III-IV ФК ХСН, что отражало нарастание в ткани почек гипоксии и процессов структурной перестройки в нефроцитах.

Белок цитозольная альфа-маннозидаза необходим для реализации катаболизма углеводов, высвобождающихся из гликопротеинов, составляющих мембранные структуры клетки. Увеличение прироста пациентов с высокой экспрессией этого белка в моче при прогрессировании ХСН свидетельствовало о выраженных структурных изменениях на уровне нефроцитов. Повышение экспрессии цитозольной альфа-маннозидазы может быть связано с высокой экспрессией функциональных групп белков, регулирующих тонус сосудов и активность свертывающей и противосвертывающей систем крови на уровне почечной ткани.

Динамика сократительных белков нефроцитов, эндотелия почечных сосудов, заключающаяся в увеличении прироста значений абсолютного количества пациентов с высокой экспрессией изоформы 1 белка 6, ассоциированного с микротубулами, и снижении прироста значений абсолютного количества пациентов с высокой экспрессией катион-транспортной АТФазы, отражала уменьшение активности поступления кальция из цитозоля в саркоплазматический ретикулум с последующим снижением энергетического обеспечения процессов сокращения и расслабления.

Таким образом, анализ интенсивности экспрессии функциональных групп белков, составляющих молекулярные паттерны мочи пациентов с ХСН разных стадий,

позволил доказать существование множества взаимосвязанных специфических молекулярных маркеров возникновения и прогрессирования поражения почечной ткани в условиях повышения ФК ХСН у больных. Проведение масс-спектрометрического исследования белков мочи при сердечно-сосудистых заболеваниях способствует выявлению новых маркеров прогнозирования прогрессирования ХСН и повреждения органов-мишеней.

Выводы

1. У больных ХСН в отличие от здоровых людей в протеомной профиле белков мочи выявляются маркеры альтерации почечной ткани: в 35,6% – белок восстановления пептидогликана, в 40% – β -саркогликан, повышается встречаемость толлоидоподобного белка 2 и L-антигена, связанных со структурной трансформацией на уровне нефрона.
2. Прогрессирование ХСН до конечной стадии ассоциировано с повышением встречаемости в белковом профиле мочи β -саркогликана, толлоидоподобного белка 2 и L-антигена. Среди сократительных белков нефроцитов и эндотелия почечных сосудов по мере повышения ФК ХСН встречается катион-транспортной АТФ-азы снижается, а изоформы 1 белка 6, ассоциированного с микротубулами – повышается, что обуславливает уменьшение активности поступления кальция из цитозоля в саркоплазматический ретикулум в нефроцитах и эндотелиоцитах почечных сосудов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Go A.S., Yang J., Ackerson L.M. et al. Hemoglobin level, chronic kidney disease, and the risks of death and hospitalization in adults with chronic heart failure: the Anemia in Chronic Heart Failure: Outcomes and Resource Utilization (ANCHOR) Study // Circulation. – 2006. – № 113(23). – P. 2713–2723.
2. Elsayed E.F., Tighiouart H., Griffith J. Cardiovascular Disease and Subsequent Kidney Disease // Arch. Intern. Med. – 2007. – № 167. – P. 1130–1136.
3. Смирнов А.В., Добронравов В.А., Каюков И.Г. Кардиоренальный континуум: патогенетические основы превентивной нефрологии // Нефрология. – 2005. – № 9(3). – С. 7–15.
4. Шутов А.М., Мардер Н.Я., Хамидулина Г.А., Мухорин В.П., Машина Т.В., Антонова С.В. Хроническая сердечная недостаточность у больных с хронической болезнью почек // Нефрология и диализ. – 2005. – № 7(2). – С. 140–144.
5. Lee Y.A., Liang C.S., Lee M.A., Lindpaintner K. Local stress, not systemic factors, regulate gene expression of the cardiac renin-angiotensin system in vivo: a comprehensive study of all its components in the dog // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2006. – № 93(20). – P. 11035–11040.

ПОСТУПИЛА: 27.05.2010



УДК: 615.825.1:612.014.5

Е.В. Харламов¹, В.В. Хоронько², Л.Ф. Сафонова³

НЕКОТОРЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ДЕРМАТОГЛИФИКИ У СТУДЕНТОВ-МЕДИКОВ РАЗЛИЧНЫХ СОМАТОТИПОВ, СТРАДАЮЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ

*Ростовский государственный медицинский университет,**¹кафедра физической культуры, лечебной физкультуры и спортивной медицины,**²кафедра фармакологии и клинической фармакологии,**³кафедра травматологии и ортопедии, лечебной физкультуры
и спортивной медицины ФПК и ППС**Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер.Нахичеванский, 29. Тел. 8-928-751-71-32*

Цель: изучение взаимосвязи соматотипов и дерматоглифов у студентов с заболеваниями органов пищеварения.

Материал и методы: обследовано 92 студента (из них 55 женщин и 37 мужчин) с заболеваниями органов пищеварения. Использовалась метрическая схема соматотипирования, данные пальмоскопии (длина основных флексорных борозд ладони, характер их нарушений, величина главного ладонного угла AtD).

Результаты: заболевания органов пищеварения наиболее часто встречаются у MaMeC и MaC соматотипов мужчин и женщин, характер нарушений флексорных борозд ладони у них представлен вилками, и отмечается увеличение главного ладонного угла AtD.

Заключение: между параметрами пальмоскопии и соматотипами у больных с заболеваниями органов пищеварения существует тесная связь, что необходимо учитывать при медико-генетических обследованиях населения.

Ключевые слова: соматотипы, дерматоглифы, заболевания органов пищеварения.

E.V. Kharlamov¹, V.V. Horonko², L.F. Saphonova³

SOME DERMATOGLYPHICAL PARAMETERS IN MEDICAL STUDENTS WITH DIFFERENT SOMATOTYPES DISEASED BY GASTROINTESTINAL TRACT DISTURBANCES

*Rostov State Medical University,**¹Department of Physical Culture, Therapeutic Physical Training and Sports Medicine,**²Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology,**³Department of Traumatology and Orthopaedics, Therapeutic Physical Training
and Sports Medicine of Professional
and Training Development Department**29 Nakhichevansky st., Rostov-on-Don, 344022, Russia. Tel. 8-928-751-71-32*

Purpose: To study of relationship between somatotypes, dermatoglyphical parameters in medical students with gastrointestinal tract disturbances. Had been studied 92 students (55 females and 37 males) with gastrointestinal tract disturbances.

Material and Methods: Metrical method of somatotyping, palmoscopy (size of the basic flexor furrows of palms, character of disturbances furrows, size of basic palm angle AtD). The metric scheme of somatotype measurement, the data palmoscopy (length of the basic flexors palm furrows, character of their infringements, size main palm angle AtD) was used.

Results: Diseases of digestive organs most often meet at MaMeS and MaS somatotypes of men and women, character of infringements flexors furrows of a palm at them is presented by plugs and the increase main palm corner AtD is marked.

Summary: Between parametres palmoscopy and somatotypes of patients with diseases of digestive organs have a close connection that it is necessary to consider at medico-genetic inspections of the population.

Keywords: somatotypes, dermatoglyphical parameters, gastrointestinal tract disturbances.



Введение

Заболевания органов пищеварения в структуре общей заболеваемости занимают одно из первых мест и в основном поражают людей трудоспособного возраста [1].

Конституциональные особенности людей, страдающих заболеваниями органов пищеварения, изучены недостаточно. Соматотип как внешнее, морфологическое отражение конституции человека – это неоценимый прогностический комплекс признаков, позволяющий предугадать многие особенности онтогенеза и реакции организма на внешние воздействия.

Согласно современным представлениям, возникновение болезней определяется взаимодействием генотипа с факторами внешней среды. Наиболее доступным объектом фенотипического исследования является папиллярная кожа ладоней поверхности рук и ее отпечатки – дерматоглифы. Основой для диагностических возможностей дерматоглифики является четкое представление о норме и патологии гребневой кожи. Наиболее информативными признаками в дерматоглифическом анализе являются пальцевые узоры и сгибательные складки ладоней рук [2].

Цель работы: изучение взаимосвязи конституциональных особенностей и некоторых дерматоглифических показателей у студентов-медиков, страдающих заболеваниями органов пищеварения.

Материалы и методы

Для решения поставленной задачи было проведе-

но обследование 92 студентов-медиков 1, 2, 3 курсов РостГМУ (из них 55 женщин и 37 мужчин), имеющих, по данным карт медицинского обследования, заболевания органов пищеварения (гастрит – 42%, дискинезии желчных путей – 29%, хронический холецистит – 18%, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки – 10%, гастроптоз – 2%).

Для конституционной диагностики этих же студентов-медиков использовалась метрическая схема соматотипирования [3], в основе которой лежит анализ трехуровневого варьирования ортогональных соматических показателей и закономерностей их изменений.

После проведения метрических изменений оценивали габаритный уровень варьирования (ГУВ) с помощью специальных таблиц [3], позволяющих на основе длины и массы тела определять соматический тип обследованных по ГУВ.

Методика позволяет дифференцировать наносомный (НаС), микросомный (МиС), микромезосомный (МиМеС), мезосомный (МеС), мезомакросомный (МеМаС), макросомный (МаС) и мегалосомный (МеГС) соматические типы.

Результаты исследования

Характер распределения больных мужчин и женщин с заболеваниями органов пищеварения по соматотипам представлен в таблице 1. Из таблицы следует, что заболевания органов пищеварения наиболее часто встречались у МаС и МеМаС соматотипов как женщин, так и мужчин.

Таблица 1.

Распределение больных с заболеваниями органов пищеварения по соматотипам

Соматотип	МиС	МиМеС	МеС	МеМаС	МаС	Всего
Мужчины	7	10	11	12	15	55
Женщины	4	6	7	10	10	37
Всего	11	16	18	22	25	92

По разработанной собственной методике [4] у этих же студентов различных соматотипов изучена длина основных флексорных борозд ладони (большого пальца, проксимальная и дистальная), характер их нарушений (вилки, разрезы, цепочки), отношение длины проксимальной борозды к длине борозды большого пальца, величина главного ладонного угла AtD.

Длину главных флексорных борозд ладони определяли курвиметром КУ-А. За точку отсчета принимали пересече-

ние ладонных борозд с прямой линией, которая идет от середины третьего пальца вниз перпендикулярно запястью. Сумма двух отрезков, измеренных вверх и вниз от точки отчета, составляла истинную длину борозды. Затем определяли частное длины проксимальной борозды и длины борозды большого пальца. Характер нарушений борозд определяли с помощью ручной лупы на ладонях обследуемых, главный ладонный угол AtD измеряли угломером. Анализ полученных данных представлен в таблице 2.



Таблица 2.

Длины основных флексорных борозд ладони и их соотношения у лиц различных соматотипов

Соматотип	Мужчины			Отношение длины проксимальной борозды к длине борозды большого пальца
	Длина борозды большого пальца (в см)	Длина проксимальной борозды (в см)	Длина дистальной борозды (в см)	
МиС	3,52±0,25	2,11±0,17	2,57±0,11	0,60±0,03
МиМеС	4,33±0,33	3,14±0,24	3,45±0,27	0,72±0,04
МеС	5,18±0,42	3,54±0,40	3,58±0,39	0,68±0,06
МаМеС	6,12±0,38	4,52±0,37	5,11±0,43	0,73±0,27
МаС	7,41±0,35	5,58±0,28	5,52±0,34	0,75±0,05
Женщины				
МиС	3,33±0,21	2,17±0,17	2,70±0,15	0,65±0,11
МиМеС	3,52±0,24	2,57±0,22	3,01±0,18	0,73±0,21
МеС	4,78±0,35	3,65±0,36	3,58±0,34	0,76±0,32
МеМаС	5,84±0,42	4,51±0,24	4,90±0,27	0,77±0,27
МаС	6,31±0,37	4,82±0,23	5,01±0,28	0,79±0,15

Из таблицы 2 следует, что длина борозд возрастала как у мужчин, так и у женщин пропорционально соматотипам от МиС к МаС. Самой длинной бороздой являлась борозда большого пальца как у мужчин (от 3,52±0,25 до 7,41±0,35 см), так и у женщин (от 3,33±0,21 до 6,31±0,37 см).

Характер нарушений флексорных борозд ладони представлен в таблице 3. Из таблицы следует, что у больных мужчин и женщин МаС соматотипа характер нарушений флексорных борозд ладоней максимально представлен вилками (соответственно 8,99±0,35 и 7,80±0,34). Наибольшее увеличение угла AtD также наблюдалось у мужчин (48,5°±1,9) и женщин (43,2°±3,20) МаС соматотипа.

Таблица 3.

Характер нарушений флексорных борозд ладони и величина угла AtD у мужчин и женщин различных соматотипов

Соматотип	Мужчины				Женщины			
	Вилки	Разрезы	Цепочки	└ AtD°	Вилки	Разрезы	Цепочки	└ AtD°
МиС	4,32±0,28	3,7±0,25	4,10±0,27	36,72±1,3	4,40±0,22	3,0±0,26	3,9±0,24	35,6±1,41
МиМеС	5,28±0,31	4,01±0,28	5,40±0,30	40,51±2,61	4,25±0,27	3,80±0,29	4,5±0,26	36,9±1,12
МеС	5,95±0,56	5,00±0,50	5,61±0,51	40,41±2,52	5,40±0,47	4,2±0,49	5,0±0,51	38,85±2,250
МеМаС	6,89±0,11	6,91±0,11	6,82±0,12	45,32±1,34	6,50±0,11	5,6±0,11	6,2±0,12	40,8±1,73
МаС	8,99±0,35	7,1±0,34	6,11±0,35	7,80±0,34	7,80±0,34	7,00±0,32	6,0±0,35	43,9±3,20

Заключение

Заболевания органов пищеварения наиболее часто встречаются как у женщин, так и у мужчин крупного телосложения МеМаС и МаС соматотипов; у них наибольший показатель отношения длины проксимальной борозды к длине борозды большого пальца. Характер нарушений флексорных борозд ладони у МеМаС и МаС со-

матотипов представлен вилками, отмечается увеличение главного ладонного угла AtD.

Между величинами исследованных параметров пальмоскопии и соматотипами больных с заболеваниями органов пищеварения отмечается тесная связь, что необходимо учитывать при медико-генетических обследованиях населения.



ЛИТЕРАТУРА

1. Дубровский В.И. Лечебная физическая культура (кинезотерапия) – М.: Гуманит. изд.центр ВЛАДОС, 1998. – 608 с.:ил.
2. Божук Т.Н., Крикун Е.Н. Факторы изменчивости пальцевых дерматоглифических узоров у населения Центрально-Черноземного района России // Морфологические ведомости. – 2006. – № 1/2. – С. 137–139.
3. Дорохов Р.Н., Губа В.П., Петрухин В.Г. Методика раннего отбора и ориентации в спорте (соматический тип и его характеристика). – Смоленск, 1994. – с. 82.
4. Харламов Е.В. Способ оценки и прогнозирования тяжести нарушения функций опорно-двигательного аппарата: патент РФ 2168173 // Е.В. Харламов, Л.Ф. Сафонова. – Приоритет от 27.05.2001.– Бюл. № 15.– 12 с.

ПОСТУПИЛА: 10.11.2009



УДК: 617-089.5:612.017:615.217:625.14

В.М. Женило¹, Н.Н. Попова², А.А. Бычков¹

ОПТИМИЗАЦИЯ ПРОФИЛАКТИКИ РАННИХ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ

¹Ростовский государственный медицинский университет,

кафедра анестезиологии и реаниматологии

Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29, E-mail: aabichkov@mail.ru

²Адыгейский республиканский клинический онкологический диспансер

Россия, 385017, Адыгея, г. Майкоп, 2-ая Короткая, 6, E-mail: winsdof@list.ru

Цель: изучить клиническую эффективность применения цитофлавина и экстракорпоральной иммунопрофилактики РонколейкиномR в предупреждении гнойно-септических осложнений у онкоколопроктологических больных.

Материал и методы: в проспективное контролируемое исследование включены 214 больных, оперированных по поводу колоректального рака. В периоперационном периоде изучены иммунологические показатели: Т- (CD3, CD4, CD8), В-лимфоциты (CD 72), и Ig A, IgM, IgG; цитокиновый профиль: IL-1, IL-4, IL-6, IL-1 β , TNF- α , IL-8, IL-1ra; процессы ПОЛ и АОС: МДА, СОД, ГПД и ОАА сыворотки крови. В исследуемой группе пациентов комплексная интенсивная терапия была дополнена адоптивной иммунотерапией рекомбинантным интерлейкином-2 человека в сочетании с антиоксидантом цитофлавином.

Результаты: разработанный вариант лечения больных колоректальным раком позволил восстановить иммунный статус, а также ликвидировать дисбаланс в системе свободно-радикального окисления липидов и антиоксидантного статуса.

Заключение: количество послеоперационных осложнений при применении РонколейкинаR и цитофлавина сократилось в 2,1 раза, что привело к снижению летальности в 2,5 раза по сравнению с группой, где лечение проводили традиционным методом.

Ключевые слова: колоректальный рак, гнойно-воспалительные осложнения, профилактика, Ронколейкин^R, цитофлавин.

V. M. Zhenilo¹, N.N. Popova², A.A. Bychkov¹

OPTIMIZING PROPHYLAXIS OF EARLY POST OPERATIVE PYOGENIC INFLAMMATORY COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH COLORECTAL CANCER

¹Rostov State Medical University,

Department of Anesthesiology and Reanimatology

29, Nachichevansky st., Rostov-on-Don, 344022, Russia, E-mail: aabichkov@mail.ru

²Adygea, a Republican Clinical Oncology Center

6, 2nd Short st., Maikop, 385017, Russia, E-mail: winsdof@list.ru

Purpose: To study the clinical efficacy of cytoflavin and extracorporeal immunoprophylaxis with RoncoleukinR in preventing septic-pyogenic complications in coloproctological cancer patients.

Materials and Methods: In a prospective controlled study, we investigated 214 patients, who had been operated for colorectal cancer. Preoperatively we studied the following indicators: T lymphocytes (CD3, CD4, CD8), B lymphocytes (CD72) and IgA, IgM, IgG; cytokine profile: IL-1, IL-4, IL-6, IL-1 β , TNF- α , IL-8, IL-1ra; as well as the following systems: peroxide oxidation of lipids (POL) and antioxidant systems: MDA, superoxide dismutase (SOD), GPD and GAA of blood serum. In the group under investigation, in addition to comprehensive intensive therapy we added adoptive immunotherapy using human interleukin 2 together with the antioxidant cytoflavin.

Results: The described method of treatment of colorectal cancer patients allowed us to restore the immune status as well as neutralise the disbalance in the system of free radical oxidation of lipids and restore antioxidant status.

Summary: With the use of RoncoleukinR and cytoflavin the number of postoperative complications reduced by 2.1 times leading further to a reduction in mortality by 2.5 times when compared to the group that received the usual treatment.

Keywords: colorectal cancer, pyogenic inflammatory complications, prophylaxis, Roncoleukin^R, Cytoflavin.



Введение

Послеоперационные гнойные осложнения prolongируют сроки послеоперационного периода у больных колоректальным раком и в значительной мере определяют исход заболевания, представляя собой важную медицинскую и социальную проблему. По данным литературы, осложнения в раннем послеоперационном периоде после резекций и реконструктивных операций на полых органах брюшной полости отмечаются в 19–25 %, летальность при этом составляет 0,5–28% [1].

Течение хирургической инфекции обладает рядом существенных особенностей и обусловлено: видовым измением пиогенной флоры в процессе лечения; увеличением числа антибиотикорезистентных микроорганизмов; увеличением доли неклостридиальной инфекции; значительным снижением иммунитета [2]. Развитие осложнений считается мало прогнозируемым и остается недостаточно управляемым процессом, а различная тактика антибактериальной терапии не оказывает влияния на снижение послеоперационных осложнений [3].

В настоящее время развитие гнойно-воспалительных осложнений связывается с иммунологическими конфликтами, развитием цитокинемии за счет увеличения и повышения активности провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, с активацией процессов ПОЛ и снижением активности антиоксидантной защиты [4].

Материал и методы

В проспективное контролируемое исследование включены 214 больных колоректальным раком, находившихся на лечении в Адыгейском республиканском клиническом онкологическом диспансере в период с 2005 по 2009 годы.

В исследование включены пациенты в возрасте от 25 до 85 лет (средний возраст $65,5 \pm 0,73$), за исключением больных в терминальном состоянии с явлениями выраженной декомпенсации жизненно-важных органов и систем (более 20 баллов по шкале APACHE II).

В качестве сопутствующей патологии преобладали заболевания сердечно-сосудистой системы: ишемическая болезнь сердца – 114 случаев (53,3%), гипертоническая болезнь – 114 случаев (52,8%), атеросклероз коронарных сосудов и сосудов головного мозга – 21 (9,8%). Хронические легочные заболевания (хронический бронхит, эмфизема легких, пневмосклероз) отмечены у 18 (8,4%) больных. По данным литературы пациенты с колоректальным раком, имеющие хронические обструктивные заболевания легких, чаще заболевали пневмонией (18% против 2% среди не имеющих данной патологии) [5].

В работе обобщены результаты исследований, полученные до оперативных вмешательств и в раннем послеоперационном периоде (третьи и седьмые сутки): Т- (CD3, CD4, CD8), В-лимфоциты (CD 72) и Ig A, IgM, IgG; цитокиновый профиль: провоспалительные IL-1, IL-6, IL-8, IL-1 β , TNF- α и противовоспалительные IL-4, IL-1 γ цитокины; процессы ПОЛ и АОС: МДА, СОД, ГПД и ОАА сыворотки крови.

Использованы следующие методы: сэндвич-ИФА (ELISA) с использованием коммерческих тест-систем фирмы «R D Diagnostics» (США), иммунофенотипирования популяции и субпопуляции лимфоцитов с помощью моноклональных антител Dynabcsbs CD₃, Dynabcsbs CD₄, Dynabcsbs CD₈, радиальной иммунодиффузии по Манчини (РИД).

Определение абсолютных количеств CD₃, CD₄, CD₈ Т-лимфоцитов проводилось по принципу иммуномагнитного выделения клеток.

Для определения количества В-лимфоцитов использована реакция прямой иммунофлюоресценции с моносpezifическими сыворотками к IgA, IgM, IgG, мечеными ФИТЦ (ЦНИИ эпидемиологии, г.Москва). Функция В-лимфоцитов оценивалась по секреции IgA, IgM, IgG. Концентрацию иммуноглобулинов сыворотки крови определяли по методу простой радиальной иммунодиффузии в агаровом геле.

Определение медиаторного профиля проводили методом сэндвич-ИФА (твердофазного иммуноферментного анализа) с использованием коммерческих тест-систем (ЗАО «Вектор-Бест, Новосибирск) и учетом результатов на плащечном спектрофотометре («Multiscan», Финляндия).

Все исследования были выполнены на базе лаборатории Адыгейского республиканского клинического онкологического диспансера.

Статистический анализ результатов проводили при использовании блока программных пакетов Microsoft® (USA), Primer of Biostatistics Version 4.03 by Glantz SA. Достоверность различий определяли с помощью параметрических (Стьюдента) и непараметрических (Манна-Уитни и Вилкоксона) критериев. Корреляционный анализ произведен с помощью коэффициента нормальной ранговой корреляции Спирмена.

Результаты и их обсуждение

По принципу подхода к профилактике гнойно-воспалительных осложнений и их лечению все обследованные больные были разделены на две группы.

I группу составили 106 больных, из них 57 мужчин и 49 женщин, средний возраст $67,9 \pm 0,95$. У лиц данной группы профилактика гнойно-воспалительных осложнений проводилась в соответствии с общепринятыми стандартами, предусматривающими проведение антибиотикопрофилактики в периоперационном периоде (цефалоспорины II-III поколения, фторхинолоны и нитроимидозолам).

II группу составили 108 больных, из них 53 мужчины и 55 женщин, средний возраст $63,2 \pm 1,07$. У лиц данной группы использовали рекомбинантный интерлейкин-2 человека (Ронколейкин[®]) накануне операции, однократно в дозе 500 000 ЕД, и антиоксидант цитофлавин 10,0 ml на 5% растворе глюкозы ежедневно в течение 5 суток.

Контрольную группу составили 14 клинически здоровых доноров.

Осложненное течение раннего послеоперационного периода отмечено у 55 больных (I группа) и в 27 случаях (II группа). Среди осложнений чаще всего встречались: глубокие и поверхностные раневые инфекции – 8 (4 во II группе), пневмонии – 8 (1), перитонит – 24 (9), инфекции мочевых путей – 8 (8), анарректальные воспалительные процессы – 3 (3).

В предоперационном периоде у больных выявлен иммунодефицит по смешанному типу со снижением уровня Ig M на 34,7%, угнетением Т-клеточного звена, проявляющимся снижением фагоцитоза в 1,3 раза и уровня моноцитов на 31,2%, а также уменьшением значения ИРИ в 2,5 раза на фоне повышения концентрации ЦИК в 1,42 раза ($p < 0,05$) (табл. 1). Также выявлено повышение содержания субпопуляции лимфоцитов CD8, уровня



TNF- α ; снижение, относительно показателей здоровых доноров, абсолютного количества В-лимфоцитов, IL-1 β , INF- γ , уровня рецепторного антагониста IL-1, и отмече-

на тенденция к снижению фагоцитоза. Отмечалась также тенденция к снижению содержания основных иммуноглобулинов плазмы крови, в частности Ig A, Ig M.

Таблица 1.

Изменения показателей иммунитета в процессе лечения в исследуемых группах (M $\pm$ m)

Наименование	Контроль		Исходно	3-и сутки	7-е сутки
Нейтрофилы, %	44,9 $\pm$ 1,33	I	44,2 $\pm$ 0,70	44,4 $\pm$ 0,55	46,7 $\pm$ 0,55
		II	43,5 $\pm$ 0,61	43,6 $\pm$ 0,64	43,6 $\pm$ 0,62*
Лимфоциты, %	38 $\pm$ 0,86	I	44,7 $\pm$ 0,78	44,4 $\pm$ 0,61	43,2 $\pm$ 0,62
		II	44,3 $\pm$ 0,63	46,7 $\pm$ 0,63*	48,6 $\pm$ 0,75*
Моноциты, %	4,5 $\pm$ 0,25	I	3,9 $\pm$ 0,21	3,7 $\pm$ 0,16	3,7 $\pm$ 0,19
		II	4,0 $\pm$ 0,18	3,5 $\pm$ 0,18	4,4 $\pm$ 0,17*
CD3, абс.	1256 $\pm$ 54,92	I	1313 $\pm$ 26,10	1262 $\pm$ 22,01	1247 $\pm$ 22,02
		II	1208 $\pm$ 23,54	1210 $\pm$ 22,70**	1357 $\pm$ 29,63*
CD4, абс.	405,7 $\pm$ 25,13	I	426,9 $\pm$ 8,88	416,9 $\pm$ 8,99	417,1 $\pm$ 9,93
		II	436,4 $\pm$ 12,30	437,6 $\pm$ 9,24*	468,6 $\pm$ 14,48*
CD8, абс.	153,6 $\pm$ 17,75	I	413,8 $\pm$ 12,97	428,5 $\pm$ 11,87	400,9 $\pm$ 10,77
		II	405,9 $\pm$ 9,72	395,1 $\pm$ 11,76**	368,8 $\pm$ 13,55
Фагоцитоз, %	81,5 $\pm$ 2,11	I	48,5 $\pm$ 0,81	50,3 $\pm$ 0,98	53,0 $\pm$ 0,98
		II	49,1 $\pm$ 0,44	53,4 $\pm$ 0,75*	61,3 $\pm$ 0,95*
ИРИ, усл. ед	3,1 $\pm$ 0,32	I	1,1 $\pm$ 0,04	1,1 $\pm$ 0,07	1,1 $\pm$ 0,04
		II	1,0 $\pm$ 0,04	1,2 $\pm$ 0,05*	1,3 $\pm$ 0,10*
В-лимф., абс.	240,8 $\pm$ 41,82	I	165,2 $\pm$ 4,00	161,2 $\pm$ 3,99	168,3 $\pm$ 7,27
		II	163,1 $\pm$ 4,97	162,9 $\pm$ 4,84	152,2 $\pm$ 5,25*
IgA, мг%	106,4 $\pm$ 9,53	I	105,4 $\pm$ 2,51	103,5 $\pm$ 2,57	103,2 $\pm$ 2,68
		II	104,1 $\pm$ 3,14	100,9 $\pm$ 1,64	99,6 $\pm$ 1,14
Ig G, мг%	1236 $\pm$ 58	I	1310 $\pm$ 23,6	1311 $\pm$ 22,51	1277 $\pm$ 22,81
		II	1261 $\pm$ 23,22	1260 $\pm$ 21,55*	1331 $\pm$ 41,84**
Ig M, мг%	125 $\pm$ 11,94	I	84,3 $\pm$ 2,66	82,2 $\pm$ 2,68	81,3 $\pm$ 2,63
		II	82,7 $\pm$ 1,92	81,8 $\pm$ 1,97	79,5 $\pm$ 1,81
ЦИК, %	88 $\pm$ 1,75	I	118,7 $\pm$ 1,24	114,4 $\pm$ 1,17	113,5 $\pm$ 1,55
		II	117,5 $\pm$ 1,16	113 $\pm$ 1,07	103,3 $\pm$ 1,68*

*-p<0,05 – достоверность различий между группами 95%.

** - p<0,1 – достоверность различий между группами 90%.



Характеризуя исходный цитокиновый профиль, следует отметить достоверные изменения плазменного уровня провоспалительных цитокинов: повышение TNF- α в 1,6 раза; снижение плазменной концентрации IL-1 β в

2,3 раза, а также уровня интерферонов (α -INF, γ -INF) в 1,2 раза относительно показателей здоровых доноров (табл. 2).

Таблица 2.

Изменения цитокинового профиля у больных при проведении профилактики и ИТ гнойно-воспалительных осложнений в исследуемых группах (M $\pm$ m)

Наименование	Контроль	группы	Исходно	3-и сутки	7-е сутки
IL-4, pg/ml	2,7 $\pm$ 0,32	I	2,8 $\pm$ 0,21	2,9 $\pm$ 0,2	2,9 $\pm$ 0,19
		II	2,8 $\pm$ 0,22	3,0 $\pm$ 0,24	3,5 $\pm$ 0,14*
IL-6, pg/ml	22,9 $\pm$ 0,42	I	27,3 $\pm$ 0,70	28,0 $\pm$ 0,53	27,6 $\pm$ 0,64
		II	27,3 $\pm$ 0,39	27,6 $\pm$ 0,40	28,1 $\pm$ 0,44
IL-8, pg/ml	25,1 $\pm$ 0,72	I	26,8 $\pm$ 0,36	25,7 $\pm$ 0,33	26,6 $\pm$ 0,32
		II	25,8 $\pm$ 0,39	25,7 $\pm$ 0,37	26,3 $\pm$ 0,35
α -TNF, pg/ml	2,2 $\pm$ 0,04	I	3,6 $\pm$ 0,11	3,4 $\pm$ 0,07	3,2 $\pm$ 0,07
		II	3,6 $\pm$ 0,08	3,2 $\pm$ 0,07*	2,6 $\pm$ 0,05*
IL-1 β , pg/ml	33,1 $\pm$ 1,18	I	14,6 $\pm$ 1,34	14,8 $\pm$ 1,29	13,6 $\pm$ 1,21
		II	14,7 $\pm$ 0,22	13,2 $\pm$ 0,13	12,6 $\pm$ 0,17*
IL-1 ra, pg/ml	153,6 $\pm$ 11,1	I	153,4 $\pm$ 7,53	161,5 $\pm$ 5,31	160 $\pm$ 5,25
		II	150,6 $\pm$ 5,65	166,2 $\pm$ 6,28	186,7 $\pm$ 11,23**
α - INF, pg/ml	4,0 $\pm$ 0,04	I	3,4 $\pm$ 0,07	3,3 $\pm$ 0,55	3,6 $\pm$ 0,07
		II	3,4 $\pm$ 0,14	3,6 $\pm$ 0,23	3,2 $\pm$ 0,16
γ -INF, pg/ml	26,9 $\pm$ 1,15	I	23,4 $\pm$ 0,34	23,2 $\pm$ 0,34	23,5 $\pm$ 0,32
		II	22,0 $\pm$ 0,31	23,8 $\pm$ 0,32*	26,7 $\pm$ 0,40*
антитела к α -INF, pg/ml	15 $\pm$ 0,77	I	12,4 $\pm$ 0,24	12,7 $\pm$ 0,24	13,1 $\pm$ 0,17
		II	12,4 $\pm$ 0,25	13,4 $\pm$ 0,27	13,9 $\pm$ 0,30*

*-p<0,05 – достоверность различий между группами 95%.

** - p<0,1 – достоверность различий между группами 90%.

Изменения клеточного иммунитета у пациентов I группы характеризовались сниженным уровнем фагоцитоза на 38,8 $\pm$ 0,17% к 3-м суткам и на 44,6 $\pm$ 0,17% к 7-м суткам послеоперационного периода (p<0,05) по сравнению с показателями здоровых доноров, но с некоторой тенденцией к увеличению по сравнению с дооперационным периодом. Уровень моноцитов крови оставался достоверно низким и не имел тенденции к повышению во время всего периода наблюдения, характеризуя сохраняющийся дефицит моноцитарно-макрофагального звена иммунитета у онкологических больных ($r_c=0,250$, p<0,05).

Цитокиновый профиль характеризуется снижением уровня α -TNF к 7-м суткам на 0,4 $\pm$ 0,04 пг/мл по сравнению с исходным фоном, но данные изменения столь значительны, что превышают данные показателя здоровых доноров на 45,5 $\pm$ 3,92%. В процессе лечения в I группе

отмечается повышение к 7-м суткам послеоперационного периода плазменного уровня IL-1 β на 1,0 $\pm$ 0,13 пг/мл и га IL-1 на 7,4 $\pm$ 2,29 пг/мл. Но если уровень IL-1 β остается сниженным относительно показателей здоровых доноров более чем в 2 раза, то динамика содержания в плазме крови га IL-1 незначительно превышает показатели здоровых доноров к 3-м и 7-м суткам послеоперационного периода (p>0,05).

Характеризуя изменения показателей ПОЛ и АОС у больных I группы, следует отметить: изменение ОАА плазмы крови статистически недостоверно, но на всех этапах лечения этот показатель ниже показателей здоровых доноров на 20% ($r_c=0,2$; p<0,05). Отмечается тенденция к повышению уровня ГПД, но и на 7-е сутки ($r_c=-0,36$; p<0,05) этот показатель отличается от аналогичного показателя здоровых доноров на 19,3%. (табл. 3).



Таблица 3.

**Изменение показателей ПОЛ и АОС у больных при различных вариантах профилактики
и ИТ гнойно-воспалительных осложнений**

Показатели	Контроль	группы, г	Исходно	3-и сутки	7-е сутки
МДА, мкмоль/мл	0,7±0,06	I	2,6±0,07	2,5±0,06	2,4±0,06
		II	2,7±0,08	2,5±0,06	1,9±0,07*
СОД, ЕД/г Нб	1286±59,2	I	1051±14,15	1064±10,43	1073±10,56
		II	1061,8±37,19	1074±42,08*	1084,3±52,02*
ГПД, ЕД/г Нб	37,1±0,88	I	29,4±0,45	29,6±0,53	31,1±0,47
		II	30,3±0,80	30,9±0,67	36,6±0,73*
ОАА плазмы крови, ммоль/л	1,5±0,03	I	1,2±0,02	1,1±0,03	1,2±0,01
		II	1,2±0,04	1,1±0,02	1,4±0,02*

*-p<0,05 – достоверность различий между группами 95%.

** - p<0,1 – достоверность различий между группами 90%.

Характеризуя изменения клеточно-опосредованного иммунитета, произошедшие под воздействием интерлейкина-2, инкубированного на аутоплазме, и антиоксиданта цитофлавина, следует отметить следующее: в ходе лечения прослеживается тенденция к увеличению субпопуляции Т-хелперов (CD4) и уменьшению цитотоксических Т-клеток (CD8) (p<0,1) (табл. 1).

Показатели неспецифического клеточного иммунитета – моноциты (гс=0,208) и лимфоциты (гс=0,236) – к 7-му дню увеличиваются соответственно на 10,3% и 12,8% (p>0,05). У больных второй группы также прослеживаются изменения показателей гуморального иммунитета: отмечается значительное снижение (на 14,2±0,49%) уровня ЦИК к 7-м суткам (p<0,05), но при этом данный показатель превышает показатели здоровых доноров в 1,2 раза. Тенденция к снижению уровня Ig A (гс=0,243) и Ig M (гс=0,323) статистически недостоверна, а уровень Ig G повышается к 7-м суткам на 79±18,62 мг% (p<0,05), что свидетельствует о преобладании Т-лимфоцитов Th1-типа. Снижение абсолютного количества В-лимфоцитов на 10,9±0,28 клеток в 1 мкл к 7-м суткам достоверно.

Следует отметить снижение уровня провоспалительных цитокинов, таких как TNF-α на 27,7±0,6% (p<0,05) (табл. 2). Отмечается тенденция к снижению плазменного уровня IL-1β, основного провоспалительного цитокина, на 14,3±0,38% в ответ на оперативную травму, тем самым не поддерживается развитие ССВО. Одновременно отмечается увеличение плазменного содержания противовоспалительных цитокинов – га IL-1: к 7-м суткам выявлено достоверное повышение на 23,9±3,7% и IL-4 на 25±5,71%, а также уровня γ-INF, вырабатываемого Th-1 лимфоцитами на 20,8±2,9% (p>0,05).

Показатели ПОЛ и АОС у больных второй группы отражали снижение эндогенной интоксикации и повышение антиоксидантного потенциала клеток (табл. 3). Выявлено уменьшение уровня МДА на 25% (p<0,05) и повышение уровня СОД на 36±0,09 ЕД/г Нб. Отмечено, что уровень ГПД повышается на 20,4% (p>0,05), достоверно

не отличаясь к 7-му дню от показателей здоровых доноров; уровень ОАА плазмы крови повышается на 16,6% к 7-му дню (p<0,05), достигая уровня показателей здоровых доноров.

Существенно, что во второй группе по сравнению с первой имеется достоверное повышение уровня лимфоцитов к 7-м суткам на 14,3±0,12%.

Уровень CD3 к 7-м суткам превышает аналогичные показатели в I группе на 110±7,61 усл.ед., уровень моноцитов на 18,9% (p<0,05). Уровень субпопуляции Т-лимфоцитов CD4 при проведении профилактики по предложенному варианту достоверно превышает подобные показатели в I группе во всех точках исследования (на 3-и сутки 20,7±0,25%, на 7-е 51,5±4,55%). Получены достоверные данные об изменении уровня Т-супрессоров CD8 на 3-и сутки на 33,4±0,11% при p<0,1, данная тенденция сохранялась и на 7-е сутки послеоперационного периода.

Получены данные о повышении уровня фагоцитоза во второй группе: 61,3±0,95 % против 53,0±0,98 % в первой (p<0,05), о снижении уровня В-лимфоцитов при проведении профилактики гнойно-воспалительных осложнений и их лечения по предложенному нами варианту.

Уровень Ig G во второй группе на 54±19,03 мг% превышает аналогичный показатель в первой группе, что обеспечивает достаточную активность гуморального иммунитета у онкопроктологических больных.

Анализ динамики содержания сывороточных про- и противовоспалительных цитокинов IL-6, IL-8, концентрации Ig A, Ig M не позволил выявить существенных различий в зависимости от примененного вида профилактики гнойно-воспалительных осложнений. Статистически значимые изменения коснулись немногих цитокинов, так повышение содержания в периферической крови уровня IL-4 к 7-м суткам на 25,0±0,35% выявлено у пациентов второй группы, что больше показателей первой группы на 21,4±3,57%. Уровень IL-1ra, маркера острого воспалительного ответа, продуцируемый макрофагами, нейтрофилами и моноцитами, оказался выше во второй группе уже к 3-м суткам, а к 7-м суткам превышает одно-



родный показатель в первой группе на $16,7 \pm 1,1\%$. ($p < 0,1$). Концентрация TNF-альфа у пациентов II группы уменьшилась $23,1 \pm 0,4\%$ по сравнению с показателями больных в I группе. Уровень γ -INF во второй группе превышает однородный показатель в первой группе на 7-е сутки на $13,6\%$ ($p < 0,05$).

При сравнении показателей ПОЛ и ОАА в процессе лечения выявлено, что уровень МДА, маркера эндогенной интоксикации, достоверно ниже во второй группе на 20% , показатели ГПД на $17,7\%$ ниже в первой группе ($p < 0,05$). ОАА плазмы крови остается неизменной в первой группе, во второй же группе ОАА плазмы крови возрастает к 7-м суткам послеоперационного периода на $16,7\%$. Уровень СОД возрастает в процессе лечения и в I, и во II группе, но при проведении профилактики гнойно-воспалительных осложнений по предложенному варианту уровень этого фермента превышает аналогичный показатель в I группе на $11,3 \pm 0,11$ ЕД/г Нб ($p < 0,05$).

Заключение

Таким образом, применение с целью иммунокоррекции рекомбинантного ИЛ-2 (Ронколейкина[®]) в сочетании с антиоксидантом цитофлавином приводит к активации моноцитарно-макрофагального звена, Т-клеточного иммунитета, снижает содержание провоспалительных цитокинов и продуктов перекисного окисления липидов, повышает плазменный уровень противовоспалительных цитокинов и стимулирует антиокислительную активность плазмы крови. Данный метод может быть применен в качестве метода профилактики и ИТ гнойно-воспалительных осложнений у больных колоректальным раком.

Общепринятый стандарт профилактики и ИТ гнойно-воспалительных осложнений не позволяет добиться в периоперационном периоде восстановления нарушений иммунитета, цитокинового профиля, грубых сдвигов в системе ПОЛ и АОС. Установлено, что у пациентов I группы наблюдается выраженная активация свободно-радикального окисления на фоне истощения антиоксидантной системы, а у больных с тяжелой степенью общего состояния развивается истощение как ПОЛ, так и АОС. Проводимый комплекс ИТ не устраняет в раннем послеоперационном периоде дисфункцию иммунной системы, а у больных с высокой степенью тяжести развитие вторичного иммунодефицита и дисбаланса в цитокиновом статусе.

Комплексная интенсивная терапия при оперативном лечении колоректального рака должна сочетать традиционное лечение с проведением иммунокоррекции Ронколейкином[®] и профилактикой нарушений АОС цитофлавином. Введение Ронколейкина[®], способствуя повышению продукции эндогенного ИЛ-2, приводит к восстановлению адекватного иммунного ответа [6].

Разработанная комплексная профилактика и ИТ гнойно-септических осложнений позволила у больных колоректальным раком нормализовать гомеостаз, восстановить системную гемодинамику, иммунный статус, а также ликвидировать дисбаланс в системе свободно-радикального окисления липидов и антиоксидантного статуса, что позволило снизить летальность во II группе до $3,7\%$, т.е. в 2,5 раза по сравнению с I группой, где лечение проводилось традиционным методом; а количество осложнений – в 2,1 раза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Rossi HL, Brand MI, Saclarides TJ. Anal complications after restorative proctocolectomy (J-pouch) //Am Surg. – 2002 Jul. – № 68(7). – P. 628–630.
2. Белобородова Н.В., Бачинская Е.Н. Иммунологические аспекты послеоперационного сепсиса //Анестезиология и реаниматология. – 2000. – № 1. – С. 59–66.
3. Писарева И.В., Карасева О.В., Рошаль Л.М. и соавт. Прогнозирование, профилактика и лечение гнойно-воспалительных осложнений в абдоминальной хирургии //Анналы хирургии. – 2006. – № 5. – С. 58–63.
4. Белобородова Н.В., Дмитриева И.Б., Черневская Е.А. Сепсис-индуцированный иммунопаралич: патогенез, диагностика и возможные пути коррекции. //Анестезиология и реаниматология, 2008. – № 6. – С. 42–47.
5. Lemmens V.E et al. Which comorbid conditions predict complications after surgery for colorectal cancer? //World J Surg. – January 1, 2007. – № 31(1). – P. 192–199.
6. Останин А.А., Пальцев А.В., Леплина О.Ю., Шевела Е.Я., Черных Е.Р. Цитокины в лечении и профилактике инфекционных послеоперационных осложнений у больных колоректальным раком //Вопросы онкологии. – 1999. – Т. 45. – № 6. – С. 612–616.

ПОСТУПИЛА: 20.09.2009

Г.М. Перцева¹, А.А. Борщёва¹, Э.Е. Кудинова²

РАЦИОНАЛЬНОЕ ВЕДЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ ПРИ ИММУНОЛОГИЧЕСКОМ КОНФЛИКТЕ (ОПЫТ 35-ЛЕТНЕЙ РАБОТЫ)

¹Ростовский государственный медицинский университет,
кафедра акушерства и гинекологии № 1,

Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29. E-mail: irchik-89@yandex.ru

²ГУЗ «Станция переливания крови» Ростовской области
Россия, 344037, г. Ростов-на-Дону, ул. Ченцова, 71

Цель: оценить эффективность работы специализированного приёма беременных с иммунологическим конфликтом.

Материалы и методы: проведён анализ течения беременности, родов, исходов для плода в 5-ти клинических группах. Проводилось динамическое наблюдение, определялся титр групповых и анти-резусных антител, УЗИ, доплерометрия плода.

Результаты: всего во всех клинических группах родилось 21659 детей, у 1377 (6,4%) новорожденных была диагностирована гемолитическая болезнь.

Заключение: полученные результаты подтвердили эффективность работы специализированного приёма, что позволило снизить заболеваемость от гемолитической болезни в 6 раз.

Ключевые слова: беременность, роды, плод, иммунологический конфликт.

G.M. Pertseva¹, A.A. Borsheva¹, E.E. Kudinova²

THE RATIONAL CONDUCTING OF PREGNANCY AND KINDS WITH THE IMMUNOLOGICAL CONFLICT (EXPERIENCE OF 35-YEARS WORK)

¹Rostov State Medical University,

Department of Obstetrics and Gynaecology № 1,

29 Nakhichevansky st., 344022, Russia. E-mail: irchik-89@yandex.ru

²GUZ «Station of Blood Area Transfusion» Rostov Region,
71 Chentsova st., Rostov-on-Don, 344037, Russia

Purpose: To estimate efficiency of work of the specialized reception of pregnant with an immunological conflict.

Materials and Methods: The analysis of flow of pregnancy is conducted, births, ends for a fruit in 5- ti clinical groups. A dynamic supervision was conducted, a title was determined groups and anti-rezusnykh antibodies, ULTRASONIC, dopplerometriya fruit.

Results: In all 21659 children borned in all clinical groups, at the 1377 (6,4%) new-born was GB is diagnosed.

Summary: The got results confirmed efficiency of work of the specialized reception, that allowed to reduce morbidity of gemoliticheskoy illness in 6 times.

Keywords: pregnancy, births, fruit, immunological conflict.

Введение

Оказание специализированной помощи беременным женщинам является приоритетным направлением современного акушерства [1,2]. В структуре перинатальной заболеваемости и смертности иммунологический конфликт в результате резус-сенсibilизации и групповой несовместимости стабильно занимает 5-6 место [3,4]. В работе представлен итог 35-летней деятельности специализированного приёма, организованного в 1973 году на базе кафедры акушерства и гинекологии № 1 Ростовского государственного медицинского университета.

Цель работы: оценить эффективность работы специализированного приёма и наметить новые стратегии помощи женщинам с иммунологическим конфликтом.

Материалы и методы

Нами было прослежено течение беременности, родов, исход для плода в следующих клинических группах. Первую клиническую группу составили 10657 беременных с резус-отрицательной принадлежностью крови без резус-сенсibilизации. Вторая клиническая группа была представлена 6204 резус-отрицательными беременными, в крови которых определялись анти-резусантитела в раз-



ведении от 1 : 4 – до 1 : 128. В третью клиническую группу вошли 1298 беременных, которым после первых родов и абортот была проведена иммунопрофилактика резус-сенсibilизации анти-резусными иммунными D, J глобулинами отечественного производства. В четвёртой клинической группе было 57 женщин, получивших во время данной беременности в сроке 28 – 30 недель одну дозу Гипер РОУ С/Д иммуноглобулина. Пятую клиническую группу составили 3574 беременных с иммунологическим конфликтом по системе АВО.

Всем беременным проводилось общеклиническое обследование, динамическое наблюдение, контроль анти-резусных, групповых, антилейкоцитарных антител, а также ультразвуковое исследование, доплерометрия, кардиотокография плода. Определены объём и сроки проведения корригирующей терапии, время и методы родоразрешения.

Результаты

У всех женщин первой клинической группы в течение беременности не были обнаружены анти-резусные антитела. Из 10657 женщин у 207(1,9%) беременность осложнилась фетоплацентарной недостаточностью (ФПН), у 163 (1,5 %) – угрозой прерывания беременности, у 155 (1,5 %) – анемией, у 98(0,9%) – пиелонефритом, у 57 (0,5 %) – поздним гестозом. Самостоятельно в срок родили 10427 (97,8 %) женщин, у 134 (1,3 %) роды состоялись в сроках 33–36 недель, у 96 (0,9 %) родоразрешение произошло путем кесарева сечения. У всех женщин первой группы дети родились без признаков гемолитической болезни (ГБ).

Из 6204 женщин второй клинической группы первобеременные, первородящие составили 1104 (17,8 %), повторнородящие – 5100 (82,2 %). Иммунопрофилактика этим женщинам не проводилась. У 357 (5,8 %) женщин этой группы в предыдущих родах дети рождались с признаками ГБ. У женщин второй клинической группы титр анти-резусантител в течение беременности колебался от 1:4 до 1:128. Из 6204 женщин у 205 (3,3 %) произошел самоаборт, у 26 (0,4 %) беременность была прервана по медицинским показаниям (отечная форма ГБ, аномалии развития плода), у 37 (0,6 %) выявлено многоводие, у 30 (0,5 %) – ФПН, поздний гестоз развился у 161 (2,6 %) женщины, анемия – у 203 (3,35 %). Из 5973 женщин у 5752 женщин (96,3 %) роды проведены досрочно в 36–37 недель беременности. Самостоятельно родили 5852 (98 %), 121 (2,0 %) женщине произведено кесарево сечение. Из 5973 родившихся детей здоровым был 5091 (85,2 %) ребенок, у 882 (14,8 %) выявлена ГБ различной степени тяжести. У 544 (61,7 %) детей отмечена легкая форма ГБ, у 338 (38,3 %) – тяжелая. 18 (2 %) детей умерли, несмотря на проводимую терапию.

Из 1298 беременных третьей клинической группы первобеременных, первородящих было 304 (23,42 %) женщины, повторнородящих – 994 (76,58 %). После предыдущих родов и абортот этим женщинам была проведена иммунопрофилактика резус-сенсibilизации при последующей беременности. Однако у 94 (7,24 %) женщин из 1298 после 24–26 недель в крови определялись анти-резусные антитела в титре 1:4 – 1:8. Из 1298 женщин у 89 (6,86 %) беременность осложнилась ФПН, у 67 (5,2 %) – анемией, у 53 (4,1 %) – поздним гестозом, у 46 (3,5 %) имела экстрагенитальная патология. Самостоятельно родила 1201 (92,5 %) женщина, 97 (7,5 %) родоразрешены путем операции кесарева сечения. Из 1298 женщин у 1272 (97,98 %) родились здоровые дети, у 26 (2,02 %) дети перенесли гемолитическую болезнь легкой степени.

57 беременным четвёртой клинической группы во время данной беременности была проведена иммунопрофилактика резус-сенсibilизации. В сроке 26–28 недель этим женщинам была введена одна доза препарата Гипер РОУ С/Д иммуноглобулина. Из 57 женщин у 4 (7,01 %) во время беременности была диагностирована анемия, у 3 (5,26 %) – поздний гестоз, у 7 (12,2 %) – ФПН. Из 57 беременных самостоятельно родила 51 (89,48 %) женщина, 6 (10,52 %) была сделана операция кесарева сечения. У всех 57 женщин дети родились без признаков гемолитической болезни. Из 3574 беременных пятой клинической группы первобеременных было 504 (14,2 %), повторнородящих, первородящих – 1042 (29,1 %), повторнородящих – 2028 (56,7 %). У всех этих женщин во время беременности определялись групповые антитела в разведении 1:4 – 1:64. Из 3574 женщин у 46 (8,01 %) была выявлена анемия, у 101 (2,8 %) – ФПН, у 65 (1,8 %) – поздний гестоз. 3503 (98,01 %) из 3574 женщин родили самостоятельно, 71 (1,99 %) беременная родоразрешена операцией кесарева сечения. Из 3574 женщин с иммунологическим конфликтом по системе АВО у 3105 (86,87 %) родились здоровые дети, у 469 (13,13 %) дети перенесли гемолитическую болезнь, 32 (0,89 %) нуждались в заменном переливании крови.

Заключение

Единые подходы в организации наблюдения за беременными женщинами: проведение своевременной коррекции, а также внедрение новых технологий специфической иммунопрофилактики после абортот, первых родов и во время беременности позволили снизить процент сенсibilизированных женщин по резус-фактору и уменьшить перинатальную заболеваемость при иммуноконфликтной беременности в 6 раз, которая до начала организации специализированного приёма в Ростовской области была в пределах 40–46 %. Из вышесказанного следует, что оказание специализированной помощи беременным женщинам должно развиваться и совершенствоваться.

ЛИТЕРАТУРА

1. И.В. Митря, Т.А. Федорова и др. Оптимизация методов диагностики, профилактики и лечения резус-сенсibilизации // Научный центр акушерства и перинатологии РАМН г. Москва. Вестник службы крови России. – 2006. – № 1. – С. 7–10.
2. Г.М. Савельева, А.Г. Конопляников, М.А. Курцер. Резус-сенсibilизация. Старые проблемы. Новые решения //
3. Жизненный фактор №1. – 2006. – С. 1–6.
4. В.М. Сидельникова, А.Г. Антонов. Гемолитическая болезнь плода и новорожденного. – Москва, 2004.
5. Г.М. Перцева, А.А. Борщёва, Э.Е. Кудинова. Современные технологии профилактики резус-сенсibilизации // Материалы 8-го Всероссийского научного форума «Мать и дитя». – Москва, октябрь 2006.

ПОСТУПИЛА: 29.11.2009



Г.И. Кулжинская, М.И. Козлова, Г.В. Круцких

ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНТИОКСИДАНТОВ В ЛЕЧЕНИИ ПРИБРЕТЕННОЙ БЛИЗОРУКОСТИ

*Ростовский государственный медицинский университет,
кафедра глазных болезней № 2 ФПК ППС,
Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29.
E-mail: masha_k2003@mail.ru*

Цель: оценка эффективности применения препарата «Стрикс» в комплексном лечении близорукости у детей школьного возраста.

Материалы и методы: под наблюдением находилось 77 детей, разделенных на 3 группы. В основных группах 1 и 2 пациенты получали медикаментозную терапию, включающую «Стрикс» по 1 таблетке 2 раза в день, курс 2 месяца. Мониторинг всех детей проходил в течение 6 месяцев.

Результаты: острота зрения на фоне лечения «Стрикс» в 1-й группе повысилась на 71,6%, во 2-й группе – на 62%, резерв аккомодации повысился в 1-й группе на 78,6 %, а во 2-й группе – на 75 %. В контрольной группе за время наблюдения снизилась острота зрения и уменьшился резерв аккомодации.

Заключение: применение в комплексном лечении прогрессирующей миопии у детей биологически активной пищевой добавки «Стрикс» положительно влияет на аккомодационный аппарат глаза и остроту зрения.

Ключевые слова: миопия, антиоксиданты, стрикс, острота зрения.

G.I. Kulzhinskaya, M.I. Kozlova, G.V. Krutskih

EFFICIENCY OF ANTIOXIDANTS IN TREATMENT OF THE GOT SHORT-SIGHTEDNESS

*Rostov State Medical University,
Department of Eye Illnesses № 2 of Professional and Training Development Department
29 Nakhichevansky st., Rostov-on-Don, 344022, Russia.
E-mail: masha_k2003@mail.ru*

Purpose: Estimation of application efficiency of preparation «Striks» in complex myopia treatment for the children of school age.

Materials and Methods: There were 77 children under a supervision parted on 3 groups. In basic groups 1 and 2 patients got medicinal therapy including «Striks» for to a 1 pill 2 times per a day, course 2 months. Monitoring of all children passed during 6 months.

Results: The sharpness of sight on a background treatment of «Striks» in the group 1 rose on 71,6%, in the group 2 on in 62%, reserve of accommodation rose in the group 1 on 78,6 %, and in the group 2 on 75%. In a control group in times of supervision the sharpness of sight went down and reserve of accommodation diminished.

Summary: Application in complex treatment of making progress miopii for the children of biologically active food addition «Striks» positively influences on the accommodation vehicle of eye and sharpness of sight.

Keywords: myopia, antioxidants, striks, visual acuity.



Введение

В последние десятилетия частота миопии среди школьников в целом увеличилась повсеместно, составляя 30-40% в странах Европы и в России и более в Юго-Восточной Азии [1]. Заболеваемость детей миопией возросла с 734,4 до 1175,0, а подростков с 1333,0 до 1720,5 на 100000 населения [2], что связано с более ранним возникновением приобретенной миопии. Миопия часто прогрессирует в школьные годы, особенно в последнее время, когда интенсивная зрительная нагрузка в учебном процессе сочетается с широким применением компьютеров. В структуре инвалидности по стране миопия занимает III место (18%), детской инвалидности – II [2].

Прогрессирующая миопия является одной из ведущих причин слепоты и слабовидения в большинстве развитых стран мира. В проблеме заболеваемости миопией выделяют два основных обстоятельства: высокая частота распространенности и склонность к развитию осложнений [3]. В ряде случаев снижение зрения при миопии является результатом развития дегенеративных и дистрофических процессов в сетчатке. По данным Тапо У. в 6-18% случаев у пациентов миопия приобретает со временем осложненную форму [4].

Лечение аномалий рефракции у детей и подростков – одна из актуальных проблем офтальмологии. С нарушением рефракции связаны трудности адаптации ребенка в условиях социальной жизни (учеба, выбор будущей профессии). Среди слабовидящих детей основной контингент (78,8%) составляют дети с аномалиями рефракции [4,5]. При этом наибольший удельный вес приходится на миопию, которая характеризуется быстрым прогрессированием.

В прогрессировании близорукости важное значение имеет слабость аккомодационного аппарата, из-за чего происходит спазм аккомодации с относительным повышением внутриглазного давления, а вследствие этого происходит увеличение размеров глазного яблока. При этом нарушаются обменные процессы в хориоидальном комплексе, вследствие чего начинается дистрофия сетчатки и снижение остроты зрения [6,7]. Сетчатка глаза ребенка постоянно подвергается воздействию света, который сам по себе вызывает окислительный стресс и способствует образованию свободных радикалов в тканях глаза, оказывающих повреждающее действие на клеточные мембраны и нарушающих метаболические процессы.

Наличие у детей с прогрессирующей миопией метаболических нарушений и сопутствующих заболеваний (хронические очаги инфекции, системные и эндокринологические заболевания и т. д.) сопровождается снижением антиоксидантных резервов организма. При этом присоединение неблагоприятных факторов, связанных с повышенной растяжимостью склеры, усиливает нарушение метаболических процессов в сосудистой оболочке и сетчатке глаза. Таким образом, одним из важных факторов развития прогрессирующей миопии и ее осложненных форм является окислительно-антиоксидантный дисбаланс, в нормализации которого большую роль играют антоцианоиды, каротиноиды, микроэлементы и витамины [8, 9].

Цель исследования: оценка эффективности применения препарата «Стрикс» в комплексном лечении близорукости у детей школьного возраста.

Материалы и методы

Под наблюдением находилось 77 детей, разделенных на 3 группы: 1-я группа с миопией слабой степени (38 детей, 76 глаз), 2-я группа – с миопией средней степени (24 ребенка, 48 глаз) в возрасте 13-15 лет и 3-я группа – контрольная (15 детей, 30 глаз) с миопией слабой и средней степени. Группы 1-я и 2-я получали медикаментозную терапию, включающую в себя «Стрикс». Мониторинг всех групп проходил в течении 6 месяцев.

Критерии эффективности: определение остроты зрения, резерва аккомодации до и после назначения медикаментозной терапии.

Комплексная медикаментозная терапия включала в себя: «Стрикс» по 1 таблетке 2 раза в день, курс 2 месяца. «Стрикс» – источник витаминов, минералов, растительных антиоксидантов – разработан и выпускается датской фармацевтической компанией «Ферросан Интернейшнл А/С» в виде жевательных таблеток для детей и представляет собой комплекс стандартизированного экстракта черники (25 мг, что соответствует 5,4 мг антоцианоидов), бета-каротина (1,2 мг), витаминов С (50 мг) и Е (5 мг), а также минералов – селена (10 мкг) и цинка (3 мг). Антоцианоиды экстракта черники – мощные растительные полифенольные антиоксиданты – активно защищают клетки эндотелия от окислительного стресса; оказывают противовоспалительное действие посредством предупреждения негативного влияния гистамина, простагландинов и лейкотриенов на ткани; укрепляют сосудистую стенку и предупреждают тромбообразование; ускоряют процессы регенерации родопсина; повышают активность эндотелиальной NO-синтетазы. Бета-каротин (провитамин А) – достаточно мощный антиоксидант и иммуномодулятор – оказывает антиксерофтальмическое действие, вызывает регенерацию светочувствительных клеток. Витамин С (аскорбиновая кислота) – мощный антиоксидант, способствующий восстановлению окислительно-антиоксидантного равновесия, энергетическому обеспечению тканей глаза и организма в целом, синтезу коллагена склеральной капсулы глаза; усиливающий антиоксидантный эффект микроэлемента селена и витамина Е; повышающий активность эндотелиальной NO-синтетазы и нейтрализующий метаболиты NO. Витамин Е (токоферол) обладает выраженной антиоксидантной, антигиперлипидной и иммуномодулирующей активностью, предупреждает прогрессирование миопии. Известно, что снижение его активности усиливает прогрессирование миопии. Витамин Е модулирует метаболизм NO, повышая активность эндотелиальной NO-синтетазы, ингибирует образование супероксида в сетчатке глаза. Селен обладает мощным антиоксидантным, иммуномодулирующим, противовоспалительным и ангиопротекторным действием. Цинк – антиоксидант репаративного действия – индуцирует биосинтез защитных белков клетки, усиливает синтез коллагена в тканях, участвует в транспорте ретинола в ткани глаза.

Результаты

Результаты наблюдения в течение 6 месяцев показали, что отмечалась стабилизация миопии у пациентов 1-й и 2-й группы, которые получали комплексное лечение с включением препарата «Стрикс». В процессе наблюдения не отмечалось каких-либо жалоб и проявлений ал-



лергических реакций на дополнительный прием препарата «Стрикс». Пациенты отмечали уменьшение признаков спазма аккомодации, дискомфорта, некоторые школьники отмечали даже повышение работоспособности и уменьшение головных болей.

В 1-й группе в начале наблюдения, без коррекции, низкая острота зрения (0,08) – у 12 детей, острота зрения (0,1) – у 15 детей и наибольшая острота зрения (0,3) – у 11 детей. Через 6 месяцев наблюдения после приема «С

трикс» отмечалось повышение остроты зрения у всей группы следующим образом: острота зрения (0,1) – у 11 детей, у 14 детей острота зрения поднялась до 0,2 и наибольшая острота зрения (0,4) – у 13 детей. По результатам наших наблюдений острота зрения на фоне лечения «Стрикс» в 1-й группе повысилась на 71,6%. Во 2-й группе отмечалось так же повышение остроты зрения, но в меньшей степени – в 62% случаев, что наглядно видно на рис. 1.

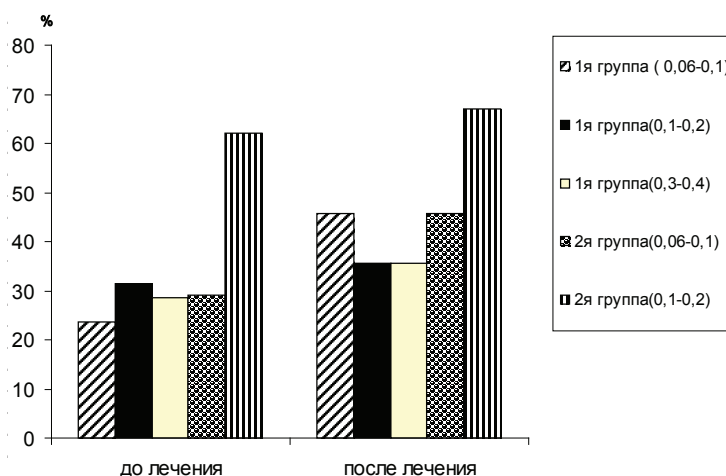


Рис. 1. Динамика остроты зрения до и после лечения в первой и второй группе

Отмечалась положительная динамика резерва аккомодации на фоне проведенной медикаментозной терапии в двух группах: эффективность повысилась в 1-й группе – на 78,6%, а во 2-й группе со средней миопией – на 75%, что отображено на рис. 2.

В контрольной группе за время наблюдения снижалась острота зрения и уменьшился резерв аккомодации. Наблюдалась медленно прогрессирующая форма близорукости, за 6 месяцев степень миопии выросла на 1,5–2 Дптр.

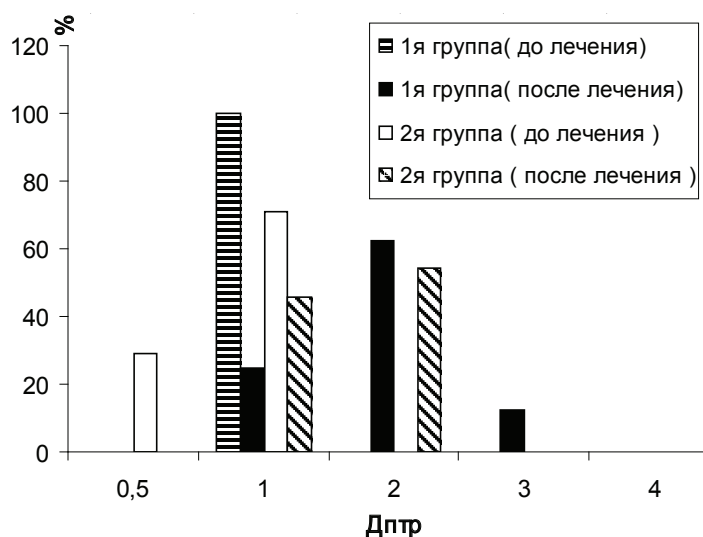


Рис. 2. Динамика резерва аккомодации на фоне приема «Стрикс» в 1-й и 2-й группах

В группе контроля наблюдалось прогрессирование миопии, особенно переход слабой степени в среднюю степень близорукости.



Выводы

1. Применение в комплексном лечении прогрессирующей миопии у детей биологически активной пищевой добавки «Стрикс» положительно влияет на аккомодационный аппарат глаза и остроту зрения.
2. Комплексное лечение с включением препарата «Стрикс» повышает резерв аккомодации в 75–78% случаев при миопии слабой и средней степени.
3. Добавление в комплексное лечение препарата «Стрикс» активизирует электрогенез сетчатки, повышает исходную остроту зрения на 0,1–0,2 у 62–71% детей с миопией слабой и средней степени.
4. Рекомендуются включать препарат «Стрикс» в комплексное лечение детям, страдающим миопией слабой и средней степени, особенно при прогрессирующем течении.

ЛИТЕРАТУРА

1. Либман Е.С., Шахова Е.В. Слепота, слабовидение и инвалидность по зрению в Российской Федерации //Материалы Российского межрегионального симпозиума «Ликвидация устранимой слепоты: всемирная инициатива». – 22–23 апреля 2003 г., Уфа. – С. 38–42.
2. Тарутта Е.П. Осложненная близорукость как причина инвалидности и возможности ее профилактики в детском возрасте //Материалы II Российского межрегионального симпозиума. – М., 2004.
3. Тарутта Е.П. Дальнейшее развитие патогенетически обоснованной системы диагностики, прогрессирования, профилактики и склерореконструктивного лечения патологической миопии //Труды международной конференции Э.С. «Рефракционные и глазодвигательные нарушения». – М., 2007. – С. 163–166.
4. Волкова Л.П. О профилактике близорукости у детей //Вестн. Офтальмол. – 2006. – № 2. – С. 24.
5. Tano Y. Pathologic myopia: where are we now? //Am. J. Ophth. – 2002. – v.134, 5. – P. 645–660.
6. Винецкая М.И., Иомдина Е.Н., Кушнаревич Н.Ю., Тарутта Е.П., Лазук А.В. Значение показателей перекисного окисления липидов и антирадикальной защиты слезной жидкости для прогнозирования и лечения осложненной близорукости //Вестник офтальмологии. – 2000. – № 5. – С. 54–55.
7. Нащенкова О.В. Применение биологически активных веществ в лечении возрастной макулодистрофии //Клиническая офтальмология. – 2004. – № 2. – С. 82–84.
8. Ставицкая Т.В. Применение экстракта черники в офтальмологии //Клиническая офтальмология. – 2002. – № 2. – С. 86–87.
9. Lee J., Lee U.K., Kirn C.Y., Hong Y.J., Choe C.M., You T.W., Seong G.J. Purified high-dose anthocyanoside oligomer administration improves nocturnal vision and clinical symptoms in myopia subjects //Br. J. Nutr. – 2005. – V. 93. – № 6. – P. 895–899.

ПОСТУПИЛА: 06.12.2009



А.А. Борщева, Г.М. Перцева

ИЗУЧЕНИЕ ФАРМАКОКИНЕТИКИ ФЕНИБУТА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

*Ростовский государственный медицинский университет,
кафедра акушерства и гинекологии № 1
Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер.Нахичеванский, 29.
E-mail: aborsheva@ctsnet.ru*

Цель: провести оценку соотношений между содержанием фенибута в плазме крови и мозге крыс и его содержанием в плаценте и организме эмбрионов крыс.

Материалы и методы: экспериментальные исследования проведены на 124 беременных самках крыс. Препарат вводили в брюшную полость однократно, в дозах 100 и 200 мг/кг массы животного. Через 5, 10, 20, 40 мин., 1 ч. 20 мин., 2 ч. 40 мин., 6 и 12 часов после введения препарата брали пробы крови, мозга, плаценты, эмбрионов и околоплодных вод.

Результаты: максимальная концентрация фенибута во всех органах и тканях достигается на 40 минуте, затем на протяжении 6 часов наблюдается стабильный уровень препарата с постоянным плавным снижением, что вполне устраивает акушерскую клинику, так как в процессе регулирования родового акта особенно важны стабильность, длительность и отсутствие резких скачков в концентрации препарата.

Заключение: наибольшее количество препарата концентрируется в основном органе приложения – мозге. Наименьшее количество фенибута проникает к плоду. Полученные данные подтверждают целесообразность использования фенибута в акушерской клинике.

Ключевые слова: фенибут, фармакокинетика, беременность, эмбрионы крыс.

A.A. Borscheva, G.M. Pertseva

PHARMACOKINETICS STUDYING FENIBUT IN EXPERIMENT AT PREGNANCY

*Rostov State Medical University
Department of Obstetrics and Gynaecology №1
29 Nakhichevansky st., Rostov-on-Don, 344022, Russia.
E-mail: aborsheva@ctsnet.ru*

Purpose: To spend an estimation of parities between the maintenance fenibut in plasma of blood and a brain of rats and its maintenance in a placenta and an organism of embryos of rats.

Materials and Methods: Experimental researches are spent on 124 pregnant females of rats. The preparation was entered in a stomach, unitary in doses of weight of an animal by of 100 and 200 mg/kg. Through 5, 10, 20, 40 mines, 1 h 20 min, 2 h 40 min., 6 and 12 hours after preparation introduction took samples of blood, a brain, a placenta, an embryos and waters about an embryo.

Results: The maximum concentration fenibut in all bodies and fabrics is reached on 40 minute, then throughout 6 hours stable level of a preparation with constant smooth decrease is observed that quite arranges obstetrics clinic as in the course of regulation of the patrimonial certificate are especially important stability, duration and absence of sharp jumps in concentration of a preparation.

Summary: The preparation greatest quantity concentrates in the basic body of the appendix – a brain. The least quantity fenibut gets to an embryo. The obtained data confirms expediency of use fenibut in obstetrics clinic.

Keywords: fenibut, pharmacokinetics, pregnancy, embryos of rats.



Введение

Проблема переноса лекарственных препаратов через плаценту сложна, малоизучена и остается актуальной и на сегодняшний день. Серьезные изменения, происходящие в организме во время беременности, существенно отражаются на особенностях распределения и фармакокинетики препаратов [1,2,3]. Большое количество работ посвящено этой проблеме, однако такой важный вопрос, как возможность оценить концентрацию лекарственного вещества в организме плода по известным концентрациям в организме матери, до конца не решен. Нами изучена фармакокинетика транквилизатора фенибута, обладающего широким диапазоном и многогранностью фармакологического действия и нашедшего широкое применение в акушерской практике.

Цель исследования – провести оценку соотношений между содержанием фенибута в плазме крови и мозге крыс и его содержанием в плаценте и организме эмбрионов крыс.

Материалы и методы

Экспериментальные исследования проведены на 124 беременных самках крыс. Опыты проводились на 20–22 день беременности. К этому сроку плоды были доношенными и жизнеспособными, что подтверждалось их физической активностью, размерами и массой (в среднем 4200 мг), которые не отличались от таковых у новорожденных. Препарат вводили в брюшную полость однократно, в дозах 100 и 200 мг/кг массы животного. Через 5, 10, 20, 40 мин., 1 ч. 20 мин., 2 ч. 40 мин., 6 и 12 часов после введения препарата крыс декапитировали и брали пробы крови, мозга, плаценты, эмбрионов и околоплодных вод. Содержание фенибута определялось по методике, разработанной на кафедре клинической и экспериментальной фармакологии РОДНМИ под руководством Н.Н. Каркищенко (2001) [4].

Результаты и обсуждение

Изучив фармакокинетику фенибута в эксперименте на беременных животных, а именно в специфических для беременности органах и тканях, мы выявили, что максимальная концентрация препарата, независимо от дозировки, во всех изучаемых нами органах и тканях, наблюдалась через 40 минут после введения препарата в брюшную полость. Так, в плазме крови она составила $34,21 \pm 4,17$ мкг/мл ($D=100$ мг/кг) и $45,84 \pm 12,51$ мкг/мл ($D=220$ мг/кг); в плаценте – $25,30 \pm 2,83$ мкг/г и $55,41 \pm 15,08$ мкг/г; в эмбрионах – $13,33 \pm 2,65$ мкг/г и $39,11 \pm 10,72$ мкг/г; в мозге – $17,73 \pm 2,19$ мкг/г и $45,10 \pm 12,32$ мкг/г соответственно. Затем концентрация препарата во всех изучаемых органах и тканях постепенно снижалась и через 6 часов становилась в 3,8 – 12,6 раз меньше, причем при введении дозы 100 мг/кг наибольшее, в сравнении с другими тканями, количество фенибута обнаруживалось в мозге ($p < 0,01$), наименьшее – в эмбрионах ($p < 0,01$).

При введении дозы 200 мг/кг распределение фенибута приближалось к равномерному ($p > 0,05$ во всех случаях). На основании нахождения препарата в тканях эмбрионов можно считать, что плацента не обладает выраженной барьерной функцией по отношению к фенибуту. Объяснить это можно его фармакологическими свойствами – большой липофильностью (хорошей способностью растворяться в липидах) и, благодаря этому, высокой способностью проникать через гематоэнцефалический барьер. Плацентарный барьер в функциональном отношении почти не отличается от гематоэнцефалического и в период внутриутробной жизни заменяет плоду недостающие функции недоразвитого гематоэнцефалического барьера. Хорошая проницаемость фенибута через плацентарный барьер становится ясной, если учесть, что он хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер. Однако, учитывая низкую токсичность препарата и небольшие его количества, обнаруживаемые в разное время (после введения самкам крыс) в тканях эмбрионов, можно предположить, что фенибут не должен оказывать вредного влияния на плод.

В околоплодных водах фенибут нами не обнаружен. Это можно объяснить следующим образом. Попадание в околоплодные воды любого препарата возможно в том случае, если он метаболизируется и теряет липотропность (способность растворяться в липидах), приобретая при этом гидрофильность (водорастворимость). При этом метаболиты препарата лишаются возможности проникать в обратном направлении из крови плода через плаценту в кровь матери и выделяться почками в амниотическую жидкость. Отсутствие фенибута в околоплодных водах свидетельствует об отсутствии возможности метаболизироваться, благодаря чему он проникает в обратном направлении в кровь матери и не попадает в околоплодную жидкость. Отсутствие метаболизма фенибута в организме плода следует рассценивать как положительный момент его фармакокинетики, так как в процессе метаболизма многих препаратов образуются токсические соединения, что было бы весьма нежелательно в плане воздействия на плод. Кроме того, метаболиты препарата выключают его из кровотока и дальнейшего воздействия на организм, что требовало бы постоянного введения поддерживающих доз препарата, потому что метаболиты не обладают свойствами исходного продукта.

В целом фармакокинетика фенибута в организме беременных животных представляется таковой: максимальная концентрация во всех органах и тканях достигается на 40 минуте, независимо от вводимой дозы, затем на протяжении достаточно длительного времени (до 6 часов) наблюдается стабильный уровень препарата с постоянным плавным снижением (рис. 1). Эти временные соотношения фармакокинетической модели фенибута вполне устраивают акушерскую клинику, так как в процессе регулирования родового акта важна не столько скорость наступления действия препарата, сколько его стабильность, длительность, отсутствие резких скачков в концентрации.

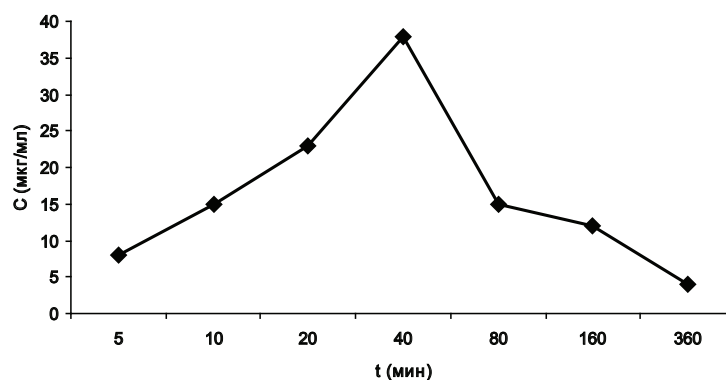


Рис 1. Изменение концентрации фенибута в организме беременных животных

Заключение

Представленные исследования по фармакокинетике фенибута, проведенные на беременных животных, показали, что наибольшее количество препарата концентрируется в основном органе приложения – мозге. Наи-

меньшее количество фенибута проникает к плоду и в перерасчете на 1 кг массы оказывается в пределах абсолютно безвредной дозы. Полученные данные подтверждают целесообразность использования фенибута в акушерской клинике.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белоусов Ю.Б., Гуревич К.Г. Клиническая фармакокинетика: практика дозирования лекарств. – М.: Литтера, 2005.
2. Клиническая фармакокинетика: теоретические, прикладные и аналитические аспекты. Руководство. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.
3. Сергиенко В.И., Джеллифф Р., Бондарева И.Б. Прикладная фармакокинетика: основные положения и клиническое применение. – М.: Издательство РАМН, 2003.
4. Каркищенко Н.Н., Хоронько В.В., Сергеева С.А. и др. Фармакокинетика. – Ростов-на-Дону, 2001. – 381с.

ПОСТУПИЛА: 07.12.2009



О.А. Каплунова

ЮКСТАМЕДУЛЛЯРНЫЙ ПУТЬ КРОВОТОКА

*Ростовский государственный медицинский университет,
кафедра нормальной анатомии
Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29.
E-mail: kaplunova@bk.ru*

Цель - установить основные черты организации кровоснабжения почек у представителей пяти классов позвоночных (в том числе у человека), изучить источники кровоснабжения, оценить адаптационную перестройку интраорганный артериального русла почек и юкстамедуллярный путь кровотока.

Материалы и методы: исследованы 484 почки представителей пяти классов позвоночных животных и 400 почек людей различного возраста. Исследования проведены с помощью комплекса морфологических методов.

Результаты: получены качественные и количественные характеристики артериальных сосудов в сравнительно-анатомическом, возрастном аспекте, а также при сердечно-сосудистых заболеваниях.

Заключение: полученные данные позволили оценить адаптационную перестройку интраорганный артериального русла почек и юкстамедуллярный путь кровотока.

Ключевые слова: артерии почек, юкстамедуллярный шунт, возрастная норма.

O.A. Kaplunova

THE JUXTAMEDULLARY WAY OF THE BLOOD-GROOVE

*Rostov State Medical University,
Department of General Anatomy
29 Nakhichevansky st., Rostov-on-Don, 344022, Russia.
E-mail: kaplunova@bk.ru*

Purpose: To determine the main trait of kidney's blood supply of the representatives of five vertebrates (including people), to study blood supply sources, to estimate adaptation reorganization of intraorgan kidney's arterial race and the juxtamedullary way of the blood-groove.

Materials and Methods: 484 kidneys of representatives of five classes of vertebrate animals and 400 kidneys of people of various ages are investigated. The complex of morphological research methods was used.

Results: Qualitative and quantitative characteristics arterial vessels in rather-anatomic, age aspect are received, and also at cardiovascular diseases.

Summary: These data have allowed estimating adaptable reorganization of an arterial channel of kidneys and juxtamedullary shunt.

Keywords: renal arteries, juxtamedullary shunt, age aspect.



Введение

Изучение строения и кровоснабжения почек в филогенезе и онтогенезе облегчает понимание многих анатомических фактов.

Цель работы – установить основные черты организации кровоснабжения почек у представителей пяти классов позвоночных (рыбы, амфибии, рептилии, птицы, млекопитающие, в том числе у человека), изучить источники кровоснабжения, оценить адаптационную перестройку интраорганный артериального русла почек и юкстамедуллярный путь кровотока.

Материалы и методы

Исследования проведены на 484 почках представителей пяти классов позвоночных животных (рыб, амфибий, рептилий, птиц и млекопитающих). Возрастные особенности архитектоники внутриорганных артериальных сосудов изучены на 400 почках людей различного возраста, в том числе и при ишемической болезни сердца.

При исследовании использовали комплекс методов: препараточный, макромикроскопический, гистологический и морфометрический.

Результаты и обсуждение

На основании изучения данных литературы и собственных исследований [1] установлено, что у низших позвоночных животных (рыб, амфибий, рептилий) функционирует воротная венозная система почек. Воротная вена почки образуется от слияния подвздошной, хвостовой и семенной вен, несет кровь к почечным капиллярам синусоидного типа. Эти капилляры связаны также с выносящими артериолами клубочков и с выносящими почечными венами. По мнению некоторых авторов [2], воротная система почек решает проблему водного баланса организма этих животных. У птиц воротная система почек существует в редуцированном виде, а у млекопитающих полностью исчезает. Фрагментами остаточной воротной системы почек у эмбрионов человека являются субкардинальные вены, отводящие кровь из мезонефросов в задние кардинальные вены и извилистые сосуды между мезонефрическими канальцами [3].

Итак, у низших позвоночных животных кровь от хвоста и задних конечностей оттекает по воротной вене почек. Нам представляется, что это не простое отведение венозной крови от этих частей тела. Очевидно, что, как и почки высших позвоночных животных, почки низших наделены некоторыми эндокринными функциями. Подтверждение тому – исследование эндокринных функций почек у рыб [4]. Возможно, что гормоны, вырабатываемые почками низших позвоночных животных при стрессе, с кровью по воротной системе, минуя фильтрацию в клубочках почечных телец, попадают в общее кровеносное русло и влияют на общую гемодинамику.

У млекопитающих животных, в том числе и у человека, в антенатальном периоде развития исчезновение элементов воротной венозной системы почек совпадает

с редукцией мезонефроса, задних кардинальных вен и началом плацентарного кровообращения. Можно предположить, что остатки воротной венозной системы почек преобразуются в эмбриональном периоде развития в элементы юкстамедуллярного пути кровотока. У человека в норме юкстамедуллярный путь кровотока усиливается при волнении, тяжелой физической нагрузке, стрессе. Большая часть крови при этом быстро возвращается в общее кровеносное русло через этот путь, минуя фильтрацию. Срабатывают и эндокринные системы почек, восстанавливающие почечную и общую гемодинамику. Усиление юкстамедуллярного пути кровотока обеспечивает адаптацию к изменяющимся условиям почечной и общей гемодинамики.

Установлено, что у изученных нами представителей хрящевых и костистых рыб, как в краниальных – кроветворных частях почек, состоящих из лимфоидной ткани, так и в каудальных – мочевых, располагаются широкие, овально-округлые тонкостенные венозные синусы. Синусы впадают в выносящие вены почек и выполняют, очевидно, роль депо крови. Отношение почек к кроветворению прослеживается и у млекопитающих, в том числе у человека. Это известный эритропоэтин, образующийся в юктагломерулярных клубочках и стимулирующий эритропоэз.

По нашим данным в процессе филогенеза наблюдается изменение характера распределения капиллярных клубочков, которые связаны с формированием ткани почки и дифференцировкой её на корковое и мозговое вещество (рис. 1). В почках представителей низших позвоночных животных клубочки располагаются равномерно (у рыб) или группируются в ряды, параллельные поверхности почки (у амфибий). У рептилий и птиц с началом формирования коркового и мозгового вещества наблюдается концентрация клубочков в середине долек почки. У млекопитающих животных происходит четкое разделение почечной ткани на корковое и мозговое вещество. Нами было отмечено, что у человека в мезонефросе нет деления на корковое и мозговое вещество, которое появляется только у постоянной почки. С дифференцировкой почечной ткани на корковое и мозговое вещество у млекопитающих и в том числе у человека, очевидно, связано появление кортикального и юкстамедуллярного путей кровотока (рис. 2).

Нами выявлено, что у млекопитающих животных по сравнению с представителями других классов позвоночных животных имеются самые большие клубочки, хотя их меньше на 1 мм² почечной ткани, чем у амфибий, рептилий и птиц. У рыб число клубочков на 1 мм² почечной ткани минимально, по сравнению со всеми другими позвоночными животными, встречаются и агломерулярные почки у морских рыб. У всех изученных нами млекопитающих животных особенно хорошо развиты юкстамедуллярные клубочки. Капилляры в почках млекопитающих животных не имеют синусоидального характера, как у рыб, амфибий, рептилий; они в 2-3 раза крупнее таковых у птиц. Число капилляров на 1 мм² почечной ткани у млекопитающих животных больше, чем у рыб (в 4 раза), у амфибий и рептилий (в 2 раза), но несколько меньше, чем у птиц.

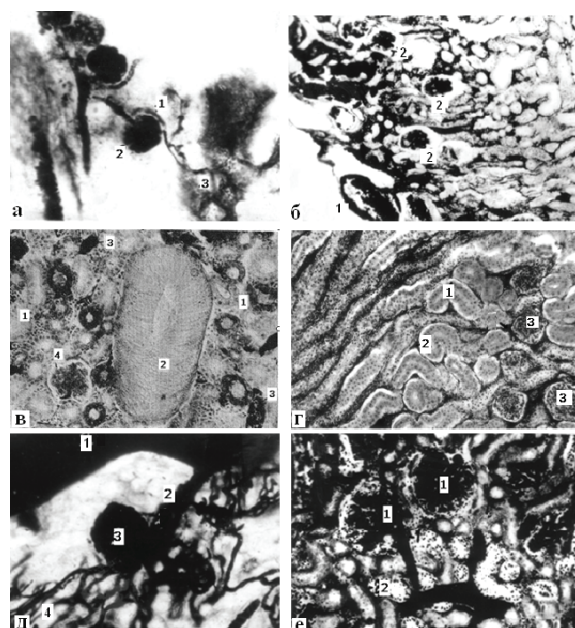


Рис. 1. Кровоснабжение почек позвоночных животных:

- а – толстошкура: 1 – выносящая артериола, 2 – клубочек, 3 – капилляры;
 б – прудовой лягушки: 1 – выносящие вены на вентральной поверхности почки;
 2 – клубочки; в – обыкновенного ужа: 1 – каналцы коркового вещества, 2 – каналцы мозгового вещества,
 3 – капилляры, 4 – клубочки; г – сизого голубя: 1 – каналцы, 2 – капилляры, 3 – клубочки;
 д – домашней собаки: 1 – дуговая артерия, 2 – приносящая артериола, 3 – юкстамедуллярный клубочек,
 4 – прямые артериолы мозгового вещества, е – лисы: 1 – кортикальные клубочки, 2 – капилляры.

Инъекция сосудов черной тушью. Окраска гематоксилин-эозином (в, г). Импрегнация азотнокислым серебром по G.Gömöri (е). Об. 8, ок. 15 (а, б, д). Об. 16, ок. 10 (в, е).

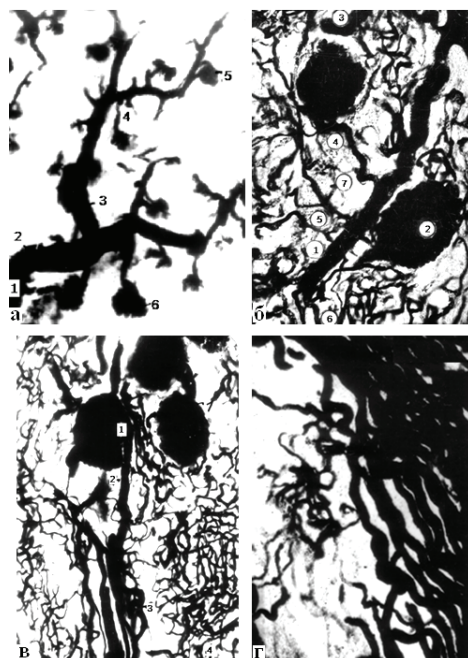


Рис. 2. Артериальные сосуды почки:

- а – плода девочки 5 месяцев: 1 – междольковая артерия, 2 – дуговая артерия, 3 – междольковая артерия,
 4 – приносящая артериола, 5 – кортикальный клубочек, 6 – юкстамедуллярный клубочек;
 б – мужчины 33 лет: 1 – междольковая (транзитная), артерия, 2 – субкапсулярные клубочки,
 3 – сосуды фиброзной капсулы, 4 – приносящая артериола, 5 – боковая веточка междольковой артерии,
 6 – капилляры, 7 – сосуд Людвига; в – мужчины 40 лет: 1 – юкстамедуллярный клубочек, 2 – выносящая артериола,
 3 – ложные прямые артериолы; г – женщины 88 лет: извилистость, сужения и расширения прямых артериол,
 запустение капилляров.

Инъекция сосудов черной тушью. Об.8, ок.15 (а). Об. 15, ок. 7 (б, в, г).



Установлено, что в почках плодов человека 3 месяцев имеются все элементы артериальной и венозной сети, характерные для взрослых. В почках плодов и новорожденных в субкапсулярной зоне коркового вещества располагается слой нефрогенной ткани, состоящей из незрелых клубочков. К концу периода внутриутробного развития формирование гемомикроциркуляторного русла почек не заканчивается и продолжается после рождения. Количество клубочков на 1 мм² почечной ткани уменьшается с увеличением возраста, а общее количество клубочков в корковом веществе уменьшается от $2,3 \pm 0,2$ млн в юношеском до $1,5 \pm 0,2$ млн в старческом возрасте.

Основной функцией юкстамедуллярных клубочков является сброс крови через выносящие артериолы (их диаметр равен или больше диаметра приносящих артериол) в прямые артериолы мозгового вещества. В почках плодов и новорожденных наблюдается преимущественное развитие элементов юкстамедуллярного пути кровотока по сравнению с интракорткальным (рис. 2, а). Об этом свидетельствуют большие диаметры юкстамедуллярных клубочков, недоразвитость клубочков средней и особенно субкапсулярной зон коркового вещества почки. Это обстоятельство, очевидно, связано с тем, что основным выделительным органом плода является плацента, а по юкстамедуллярному пути сбрасывается большая часть крови, минуя фильтрацию.

С увеличения возраста от юношеского до пожилого обнаружено увеличение диаметров интракорткальных и юкстамедуллярных клубочков и уменьшение их в пожилом и старческом возрасте. Именно юкстамедуллярные клубочки как самые «старые» первыми подвергаются склерозированию.

При определении относительного содержания артериальных сосудов в корковом и мозговом веществе почек максимальное значение этого показателя установлено в юношеском возрасте. С увеличением возраста этот показатель уменьшается как в корковом, так и в мозговом веществе почки и, особенно, в юкстамедуллярной зоне начиная с пожилого возраста. В старческом возрасте и у долгожителей, по сравнению с юношеским возрастом, относительное содержание артериальных сосудов в корковом веществе уменьшается в 6 раз, в юкстамедуллярной зоне – в 4 и в мозговом веществе – в 2 раза.

Бóльшие диаметры юкстамедуллярных клубочков и бóльший показатель относительного содержания артериальных сосудов в юкстамедуллярной зоне, чем в других зонах коркового вещества, создают предпосылки для возможного юкстамедуллярного шунтирования при срочной адаптации в норме (рис. 3, а, б, г). Очевидно, уменьшение этих показателей в юкстамедуллярной зоне в пожилом и старческом возрасте определяют уменьшение адаптационных возможностей интраорганного артериального русла почек после 60 лет.

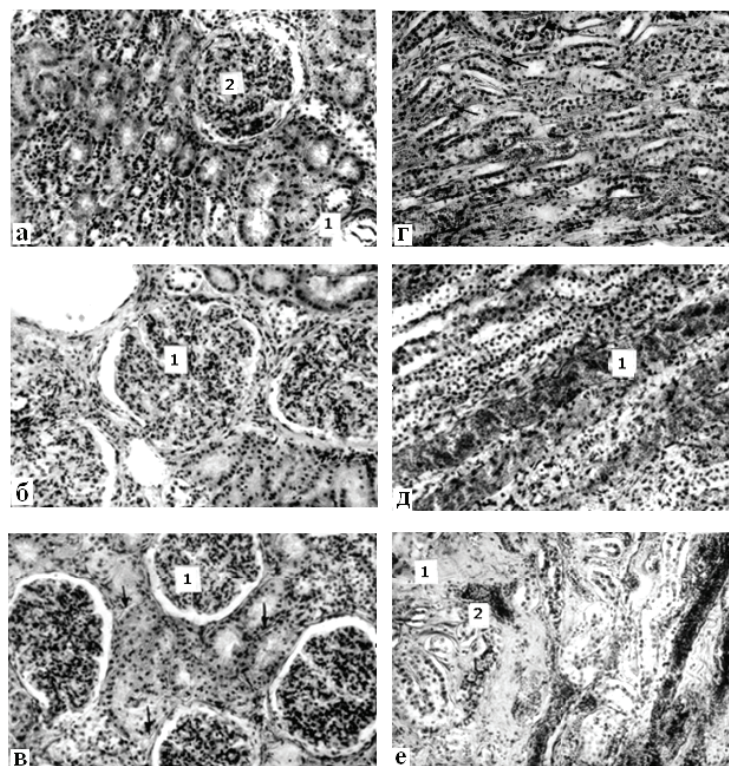


Рис.3. Кровоснабжение коркового вещества почки мужчины 32 лет, контрольная группа:

а, 1 – междольковая артерия, 2 – клубочек; б, 1 – юкстамедуллярный клубочек;
в – мужчины 68 лет с хронической ишемической болезнью сердца: 1 – ишемизированные клубочки, стрелками показаны спавшиеся капилляры; кровоснабжение мозгового вещества почки: г – мужчины 32 лет, контрольная группа, стрелками показаны умеренно наполненные кровью прямые артериолы; д – мужчины 49 лет с острой ишемической болезнью сердца, видны расширенные и переполненные кровью прямые артериолы; е – женщины 71 года с хронической ишемической болезнью сердца, вторичной гипертензией: 1 – очаги склероза мозгового вещества, 2 – деформация прямых артериол.

Окраска по ван Гизон (а, е). Окраска гематоксилин-эозином (б, в, г, д). Об. 16, ок. 10.



При острых сердечно-сосудистых заболеваниях возрастает значение юкстамедуллярного пути кровотока, наблюдается юкстамедуллярное шунтирование (рис. 3, д). При хронических сердечно-сосудистых заболеваниях (рис. 3, в) вначале усиливается юкстамедуллярное шунтирование, а на поздних стадиях заболевания склероз мозгового вещества почек (рис. 3, е) вызывает редукцию и блок юкстамедуллярного пути кровотока, ухудшается как юкстамедуллярный, так и кортикальный путь кровотока, что приводит к срыву адаптации интраорганный артериального русла почек.

Выводы

1. У млекопитающих, в том числе и у человека, дифференцировка почечной ткани на корковое и мозговое вещество объясняет появление кортикального и юкстамедуллярного путей кровотока.
2. В антенатальном периоде развития человека в поч-

ках юкстамедуллярный путь кровотока преобладает над кортикальным. Это связано с тем, что основным выделительным органом плода является плацента и по юкстамедуллярному пути кровотока сбрасывается большая часть крови, минуя фильтрацию.

3. В постнатальном периоде развития человека с увеличением возраста значение юкстамедуллярного пути кровотока уменьшается.

4. Уменьшение значения юкстамедуллярного пути кровотока в пожилом и старческом возрасте определяет уменьшение адаптационных возможностей интраорганный артериального русла почек в норме.

5. При острых сердечно-сосудистых заболеваниях возрастает значение юкстамедуллярного пути кровотока, наблюдается юкстамедуллярное шунтирование.

6. При хронических сердечно-сосудистых заболеваниях ухудшается как юкстамедуллярный, так и кортикальный путь кровотока, что приводит к срыву адаптации интраорганный артериального русла почек.

ЛИТЕРАТУРА

1. Каплунова О.А. Кровеносные сосуды почек. – Ростов-на-Дону: Наука-Спектр, 2008. – 272с.
2. Giersberg H., Rietschel P. Vergleichen de Anatomie der Wirbeltiere. Zweiter Band. – Yena, 1968. – 233s.
3. Б.М. Карлсон. Основы эмбриологии по Пэттену. Т.2. – М.: Мир, 1983. – 389 с.
4. Grassi Milano E., Basari F., Chimenti C. Adrenocortical and adrenomedullary homologs in eight species of adult and developing teleosts: morphology, histology and immunohistochemistry // General and comparative Endocrinology. – 1997. – № 108 (3). – P. 483–496.

ПОСТУПИЛА: 12.12.2009

**В.С. Грошин, М.Ф. Черкасов**

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ КОМПЛЕКСНОГО ПОДХОДА В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С АНАЛЬНЫМИ ТРЕЩИНАМИ

*Ростовский государственный медицинский университет,
кафедра хирургических болезней № 4 ФПКУППС*

Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29. E-mail: groshilin@yandex.ru

Цель работы: улучшить отдаленные результаты лечения больных с анальными трещинами путем формирования дифференцированного подхода в выборе лечебной тактики.

Материалы и методы: проведены обследование, лечение и ретроспективный анализ 387 клинических наблюдений пациентов с острыми и хроническими анальными трещинами. Экспертиза эффективности лечения проводилась на основании клинических данных, результатов амбулаторного наблюдения, эндоректальной ультрасонографии, электромиографии, показателей до- и послеоперационной аноректальной манометрии. Сроки послеоперационного мониторинга составили от 6 до 32 месяцев.

Результаты: заживление трещин у 93,3% больных показало, что дифференцированный подход к выбору способа лечения пациентов с анальными трещинами позволяет улучшить функциональные результаты. Дозированная сфинктеротомия является необходимым компонентом хирургического лечения анальных трещин при наличии гипертонуса сфинктера. Применение оригинальной методики модифицированной сфинктеротомии (патент РФ №2293529) создает условия для скорейшего заживления операционных ран и ранней реабилитации.

Ключевые слова: анальная трещина, сфинктеротомия, аноректальная манометрия, инконтиненция.

V.S. Groshilin, M.F. Cherkasov

PRACTICE OF A COMPLEX APPROACH IN TREATMENT OF PATIENTS WITH ANAL FISSURES

Rostov State Medical University,

*Surgical Pathology Department № 4 of Professional and Training Development Department
29 Nakhichevansky st., Rostov-on-Don, 344022, Russia. E-mail: groshilin@yandex.ru*

Purpose: In order to improve the follow-up results of the treatment of patients with anal fissures a complex therapeutic approach was suggested and a number of criteria defining the choice of management methods were worked out.

Materials and Methods: 387 clinical cases with acute and chronic anal fissures were examined, treated and analyzed in retrospect.

Results: Fissures were healed in 93,3% of patients. It proved that a differential approach to the choice of the method of treatment of patients with anal fissures allows to improve the functional results. A calibrated sphincterotomy is a necessary component of the surgical management of anal fissures in case of the sphincter hypertone. The original method of modified sphincterotomy (Patent RF #2293529) ensures the necessary conditions for a speedy recovery of operative wounds and an early rehabilitation of patients.

Keywords: anal fissure, sphincterotomy, spincteromanometry, anal incontinence.

Введение

Анальные трещины в структуре колоректальной патологии занимают третье место, уступая по частоте встречаемости лишь геморрою и колитам [1]. Несмотря на относительную эффективность и доступность широкого спектра применяемых методик хирургической коррекции и консервативного лечения анальных трещин, продолжается поиск новых методов, направленных на сокращение продолжительности лечения, улучшение функциональных результатов и профилактику рецидивов заболевания [2,3]. Наиболее постоянными проявлениями трещин заднего прохода являются скудное выделение крови при дефекации, спазм анального сфинктера и связанная с ним боль [1,4]. Основными проблемами в лечении анальных трещин являются необходимость своевременного определения показаний к

хирургическому лечению и сфинктеротомии (либо аргументированный отказ от них) [5,6]. При наличии показаний к сфинктеротомии определяющее влияние на исход лечения оказывает выбор способа операции [3,6,7].

Цель работы: улучшить отдаленные результаты лечения больных с анальными трещинами путем формирования дифференцированного подхода в выборе лечебной тактики и разработки определяющих лечебную тактику критериев.

Материалы и методы

Проведено обследование, лечение и ретроспективный анализ 387 клинических наблюдений пациентов с острыми и хроническими анальными трещинами. Мужчин было 128, женщин – 259.



Таблица 1

Распределение больных по возрастным группам и полу.

Возраст/ Пол	До 20 лет	21–30 лет	31–40 лет	41–50 лет	51–60 лет	>	Итого
Мужской	4	26	23	38	21	16	128
Женский	7	50	48	78	44	32	259
Всего	11	76	71	116	65	48	387
В том числе, оперированных больных							
Мужской	3	23	21	33	19	15	114
Женский	6	46	44	72	39	28	235
Всего	9	69	65	105	58	43	349

Трещины задней локализации на 6 часах условного циферблата выявлены у 84,2% больных, передние трещины (на 12 часах) отмечены у 9,6% обратившихся, а сочетание «передней» и «задней» трещин – у 6,2%. У 84 пациентов (21,7%) выявлены сопутствующие проктологические заболевания, потребовавшие симультанной хирургической коррекции (геморрой, хронический парапроктит, ректальные свищи, полипы толстой кишки). Экспертиза эффективности лечения проводилась на основании клинических данных, результатов амбулаторного наблюдения оперированных пациентов, эндоректальной ультрасонографии, электромиографии, показателей до- и послеоперационной аноректальной манометрии. Сроки послеоперационного мониторинга составили от 6 до 32 месяцев, при этом повторные функциональные исследования запирающего аппарата вне зависимости от примененного способа лечения проводились в рамках клинического мониторинга спустя 1-2 месяца после заживления трещин и эпителизации дефекта слизистой анального канала. Контрольные осмотры – через 6 и 12 месяцев.

Результаты и обсуждение

Анализ результатов лечения показал, что у 38 из 49 пациентов (77,6%) с острыми трещинами (с анамнезом заболевания до 3 месяцев) достигнуто заживление трещин без операции при применении комплекса консервативной терапии, включавшего миотропные спазмолитики, средства, улучшающие микроциркуляцию, нестероидные противовоспалительные препараты, местное применение глицерина тринитрата.

Оперировано 349 больных (90,1%). У 40 пациентов (11,5% из числа оперированных) при отсутствии данных о стойком повышении тонуса внутреннего сфинктера проведено иссечение трещин без сфинктеротомии. Из 309 больных, перенесших сфинктеротомию: 127 пациентам произведена латеральная «закрытая» сфинктеротомия, в 65 случаях выполнена задняя «открытая» дозированная сфинктеротомия. При анамнезе заболевания более полугода, стойком болевом синдроме на фоне гипертонуса внутреннего сфинктера, у 117 пациентов применена оригинальная техника дозированной сфинктеротомии (патент РФ № 2293529), включающая частичную денервацию сфинктера с учетом индивидуальных анатомических параметров [8].

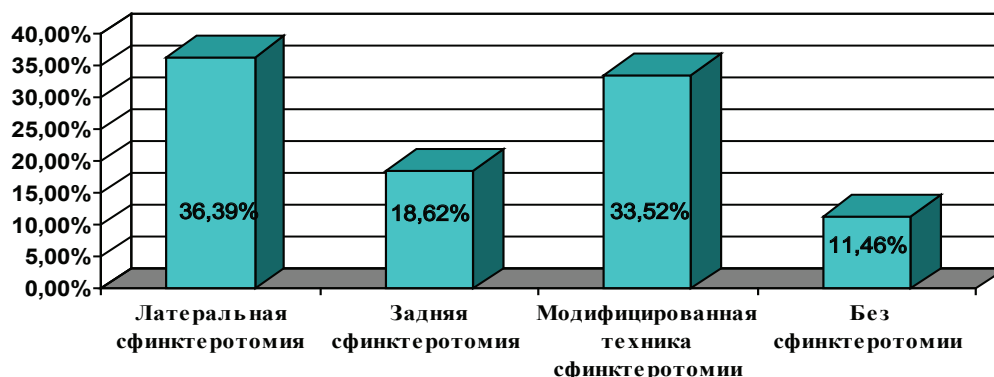


Рисунок 1. Распределение оперированных пациентов по характеру хирургического воздействия на внутренний сфинктер

Техника разработанной нами операции заключалась в следующем [8]. Анальную трещину, причинную крипту и «сторожевой» бугорок иссекали двумя полулунными разрезами. Производили кожный разрез в перианальной области на 4 часах условного циферблата, в проекции меж-

финктерной борозды, длиной 1,5–2,0 см. При базальном давлении в анальном канале в проекции внутреннего сфинктера от 60 см вод. ст. до 120 см вод. ст., у лиц долихоморфного типа телосложения для достижения селективной денервации сфинктеры разъединяли по меж-



сфинктерной борозде на участке от 3 до 5 часов условного циферблата, у лиц мезо- и брахиоморфного типов телосложения – на участке от 4 до 6 часов. Лезвием скальпеля, введенным в рану и обращенным к просвету кишки, продольно рассекали внутренний сфинктер от дистального края на 50–60% длины. При базальном давлении в анальном канале в проекции внутреннего сфинктера выше 120 см вод. ст., у лиц всех типов телосложения, дополнительно производили кожный разрез с контралатеральной стороны, в проекции межсфинктерной борозды, длиной 1,0–1,5 см, сфинктеры разъединяли по межсфинктерной борозде на участке от 9 до 7,5 часов.

При применении традиционных методов сфинктеротомии, при отсутствии характерных жалоб и клинических проявлений недержания, у 14 пациентов (9 женщин и 5 мужчин) отмечено снижение среднего давления в анальном канале в покое и при волевом сокращении. При этом 6 больных из 14 относились к старшим возрастным группам, а у 7 женщин имели место неоднократные роды, ректоцеле, опущение тазового дна. У 36 пациентов (18,75%) не отмечено признаков рецидива, однако сохранялись жалобы на незначительные или умеренной интенсивности боли, анальный зуд, дискомфорт, отмечались явления криптита, проктита. У 28 из них (14,58%) жалобы были купированы консервативными мерами в сроки до 3 месяцев, у 8 больных (4,17%) сохранялись прокталгии, зуд, жжение. В 19 случаях (9,89%) после применения общепринятых методик сфинктеротомии в сроки от 3 до 12 месяцев после операции отмечен рецидив трещины.

Наилучшие функциональные результаты получены после выполнения модифицированной боковой «закрытой» дозированной сфинктеротомии. Сроки эпителизации ран анального канала соответствовали таковым после латеральной «закрытой» сфинктеротомии. Среднее давление в анальном канале в покое у 93 больных соответствовало возрастной физиологической норме, у 14 – превышало норму менее, чем на 12%, составляя 90,7–100,8 мм вод.ст. Давление в анальном канале при волевом сокращении составляло 79,67–127,9 см вод. ст. В 10 наблюдениях (8,54%) имело место относительное снижение давления на уровне внутреннего сфинктера, но не более, чем на 7% (минимальное значение – 62 см вод.ст.). Признаков инконтиненции у них не было, при контрольном обследовании спустя 3 месяца манометрические значения у 8 из 10 пациентов соответствовали норме. У 18 больных (15,38%) из числа оперированных по оригинальной методике, при отсутствии рецидива, отмечались жалобы на незначительные боли, анальный зуд, дискомфорт, отмечались явления криптита, проктита. У 12 из них (10,25%) жалобы купированы консервативными мерами в сроки до 3 месяцев, у 6 больных (5,12%) сохранялись прокталгии, зуд, жжение. В 6 случаях (5,12%), в сроки от 6 до 12 месяцев после операции отмечен рецидив трещины. Клинически манифестированных форм инконтиненции ни в одной из рассматриваемых групп не было.

Всем пациентам вне зависимости от наличия послеоперационных жалоб и функциональных расстройств

проводилась комплексная восстановительная терапия. Послеоперационное ведение больных, оперированных по поводу анальных трещин, было направлено на регуляцию стула, купирование местных воспалительных изменений, устранение болевого синдрома, снижение тонуса внутреннего сфинктера, улучшение микроциркуляции в зоне анальной трещины и геморроидальном сплетении. Длительность терапии и кратность приема анальгетиков и спазмолитиков определялись индивидуально.

Комплексная амбулаторная реабилитация позволила:

Увеличить число стойких положительных результатов до 84,9% (срок наблюдения более года)

Достичь коррекции отдельных жалоб, вызванных функциональными расстройствами запирающего аппарата прямой кишки, моторно-эвакуаторными нарушениями, сопутствующими воспалительными заболеваниями.

Выздоровление достигнуто у 92,7% оперированных больных при эпителизации или рубцевании дефекта слизистой анального канала без рецидива в течение года и более, при отсутствии инконтиненции, других осложнений. С учетом консервативного лечения острых трещин, стойкое излечение констатировали у 93,3% больных. После выполнения модифицированной дозированной латеральной сфинктеротомии данный показатель был наивысшим, составив 94,9%.

Выводы

1. Показанием к хирургическому лечению анальных трещин является неэффективность комплексного консервативного лечения в течение более 2 недель при анамнезе заболевания свыше 3 месяцев. Дооперационное функциональное и клинко-анатомическое обследование позволяет определить хирургическую тактику.

2. Заживление трещин у 93,3% больных показало, что дифференцированный подход к выбору способа лечения пациентов с анальными трещинами дает возможность улучшить функциональные результаты.

3. Дозированная сфинктеротомия является необходимым компонентом хирургического лечения анальных трещин при наличии гипертонуса сфинктера.

4. Применение оригинальной методики модифицированной сфинктеротомии [8] за счет дозированного рассечения и частичной денервации внутреннего сфинктера позволяет создать условия для скорейшего заживления операционных ран, достичь снижения интенсивности болей, ранней реабилитации. Новая методика учитывает конституциональные особенности строения запирающего аппарата прямой кишки и исключает инфицирование ран сфинктера из просвета кишки.

5. Индивидуальное обоснование показаний и соблюдение техники выполнения сфинктеротомии позволяют снизить вероятность развития послеоперационной инконтиненции. Группу риска составляют больные старших возрастных групп, пациентки с ректоцеле и опущением тазового дна.



ЛИТЕРАТУРА

1. Воробьев Г.И. Основы колопроктологии. 2-е изд., дополненное – М: «Медицинское информационное агентство», 2006. – 432 с.
2. Lubowski D.Z. Anal fissures (review article) //Australian Family Physician. – 2000. – № 29(9). – P. 839–844.
3. Bhardwaj R., Parker M.C. Modern perspectives in the treatment of chronic anal fissures //Annals of the Royal College of surgeons of England. – 2007. – №89 (5). – P. 472–478.
4. Rattan S.B. Sympathetic (Adrenergic) Innervation Modulates But Does Not Generate Basal Tone in the Internal Anal Sphincter Smooth Muscle //Gastroenterology. – 2008. – № 134(7). – P. 2179–2181.
5. Tjandra J.J., Lubowski D.Z. Anorectal physiological testing in Australia //ANZ Journal of Surgery. – 2002. – № 72. – P. 757–759.
6. Steele S.R., Madoff R.D. Systematic review: the treatment of anal fissure //Alimentary Pharmacology & Therapeutics. – 2006. – № 24 (2). – P. 247–257.
7. Matsufuji H., Yokoyama J. Neural Control of the Internal Anal Sphincter Motility //Journal of Smooth Muscle Research. – 2003. – № 39 (1-2). – P.11-20.
8. Грошилин В.С., Черкасов М.Ф., Татьянченко В.К. Способ хирургического лечения анальной трещины. Федеральный патент России № 2293529 от 20.02.07 г. // Бюллетень № 5. – С. 111.

ПОСТУПИЛА: 10.05.2010



З.И. Микашинович¹, Е.В. Олемпиева², Е.И. Шаповалова¹

МОНИТОРИНГ СИСТЕМЫ «МАТЬ-ПЛАЦЕНТА-ПЛОД» В НОРМЕ И ПРИ ПАТОЛОГИИ

¹Ростовский государственный медицинский университет,
кафедра общей и клинической биохимии №1

Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер.Нахичеванский, 29.

²Межведомственный учебно-методический центр УФСБ России по Ростовской области
Россия, 344082, г. Ростов-на-Дону, ул. Б. Садовая, 31.

E-mail: olempieva@yandex.ru

Цель: оценка свободнорадикального окисления и антиоксидантного статуса функциональной системы «мать-плацента-плод» при физиологическом и осложненном течении беременности.

Материалы и методы: эритроциты и гомогенаты плацентарной ткани, полученные от 75 беременных женщин. Определена активность супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионпероксидазы, глутатионредуктазы, концентрация малонового диальдегида, восстановленного глутатиона.

Результаты: осложненное течение беременности характеризуется окислительным стрессом, нарушается метаболическая активность разных зон плацентарной ткани.

Заключение: определение изучаемых показателей может быть использовано в акушерско-гинекологической практике для оценки степени тяжести фетоплацентарной недостаточности.

Ключевые слова: окислительный стресс, антиоксидантный статус, беременность, фетоплацентарная недостаточность.

Z.I. Mikashinowich¹, E.V. Olempieva², E.I. Shapovalova¹

DYNAMIKS OF «MOTER-PLACENTA-FOETUS» SYSTEM AT PHYSIOLOGICAL AND PATHOLOGICAL CONDITIONS

¹Rostov State Medical University,

General and Clinic Biochemistry Department №1.

29 Nakhichevansky st., Rostov-on-Don, 344022, Russia.

²Interdepartmental Study and Methodology Centre UFSB of Rostov Region

31 B.Sadovaya st., Rostov-on-Don, 344082, Russia.

E-mail: olempieva@yandex.ru

Purpose: Estimation of free radicals oxidation and antioxidant status of «moter-placenta-foetus» functional sestem at physiological and complicated by cardiovascular pathology pregnancy.

Materials and Methods: Erythrocytes and homogenates of placenta tissue taken from 75 pregnant was chosen as material for our investigation. There were estimated the activity of superoxide dismutase, catalase, glutathione peroxidase, glutathione reductase, the concentration of malondialdehyde, reduced glutathione.

Results: It was estalished that pregnansy compicated by cardiiovacslar pathology was characterized by oxidative stress and disorder of different type of placental tissue metabolic activity/

Summary: Estimation of these rates can be used in obstetrics and gynecology for the fetoplacental insufficiency severity degree.

Keywords: oxidative stress, antioxidant status, pregnancy, foetoplacental insufficiency.



Введение

С января 2008 года Министерство здравоохранения и социального развития РФ приступило к реализации приоритетного национального проекта «Здоровье», одной из задач которого является снижение смертности новорождённых. В этой связи для оценки состояния репродуктивного здоровья женщин г. Ростова-на-Дону в рамках данного проекта проведено клинико-биохимическое исследование параметров функциональной системы «мать-плацента-плод».

Известно, что связующим звеном между матерью и развивающимся плодом является плацента. От её метаболической активности и структурной целостности во многом зависит состояние плода и новорождённого. Наиболее частой причиной дисфункции фетоплацентарного комплекса является экстрагенитальная патология беременных.

Фетоплацентарная недостаточность (ФПН) – синдром, представляющий собой результат сложной поликаузальной реакции плода и плаценты, возникающий при различных патологических состояниях материнского организма. В основе данного синдрома лежит комплекс нарушений транспортной, трофической, защитной, эндокринной и метаболической функции плаценты и её структур, приводящих к изменению компенсаторно-приспособительных механизмов всего фетоплацентарного комплекса [1, 2].

Частота фетоплацентарной недостаточности достигает 700%, а смертность от 24 до 177%. Очевидно, что именно ФПН с учётом её определяющего влияния на развитие потомства остаётся одной из важнейших проблем здоровья нации в целом. Имеются данные, что длительно существующая при ФПН дисфункция плаценты приводит к нарушению нормального функционирования системы «мать-плацента-плод» со значительным изменением основных видов обмена веществ между матерью и плодом. Однако молекулярные механизмы такой дисфункции, а также её биохимические маркёры на сегодняшний день до конца не установлены и по-прежнему остаются объектом исследования врачей многих специальностей.

Важную роль в патогенезе кислород-дефицитных состояний, сопровождающих фетоплацентарную недостаточность, играют процессы свободнорадикального окисления. Для оценки глубины гипоксии и прогнозирования неблагоприятных последствий для новорождённого мы использовали определение интенсивности процессов перекисного окисления как показателя деструкции клеточных мембран и состоятельность антиоксидантной защиты как свидетельство клеточной адаптации.

Цель исследования – оценка свободнорадикального окисления и антиоксидантного статуса функциональной системы «мать-плацента-плод» при физиологическом и осложнённом течении беременности в сроке гестации 38–42 недели.

Материалы и методы

Материалом для исследования выбраны эритроциты материнской и пуповинной крови, а также гомогенаты материнской части плацентарной ткани и плодовых оболочек при физиологическом (контрольная группа 30 пациенток) и осложнённом кардиоваскулярной патологией (клиническая группа 45 пациенток) течении беременности.

Определяли активность супероксиддисмутазы (СОД) [3], каталазы [4], глутатионпероксидазы (ГПО) [5] и глутатионредуктазы (ГР) [6], а также концентрацию малонового диальдегида (МДА) [7] и восстановленного глутатиона (GSH) [8].

Статистическую обработку экспериментальных данных проводили согласно общепринятым методам с определением средней арифметической, ошибки средней с использованием программы STADIA, версия 6.0. О достоверности показателей контрольной и клинической групп судили по величине t-критерия Стьюдента после проверки распределения на нормальность. Статистически достоверными считали отличия, соответствующие оценке ошибки вероятности $p < 0,05$ [9].

Результаты и обсуждение

В ходе исследования установлено, что осложнённое течение беременности сопровождается ростом концентрации молекулярных продуктов ПОЛ, в частности МДА на 24,4% ($p < 0,05$) в эритроцитах беременных и в эритроцитах пуповинной крови – на 18,8% ($p < 0,05$), относительно контрольной группы. Необходимо указать, что концентрация МДА в плацентарной ткани значительно превышает его значения в материнской и пуповинной крови. Так в материнской части плаценты отмечается рост данного показателя на 154,4% ($p < 0,05$), а в плодовой части – рост на 111,0% ($p < 0,05$) относительно контрольной группы.

Можно полагать, что процессы свободнорадикального окисления более значительно протекают в материнской части плаценты, что свидетельствует о наличии более выраженной тканевой гипоксии в плацентарной ткани при ФПН.

Изучение процессов липидной пероксидации мы осуществляли совместно с оценкой уровня антиоксидантной защиты крови. В ходе проведённого исследования нами установлено, что у пациенток клинической группы отмечается достоверный рост активности СОД на 102,6% ($p < 0,05$) при параллельном угнетении активности каталазы на 25,6% ($p < 0,05$) относительно контрольной группы. Такие изменения свидетельствуют о дисбалансе первой линии антиоксидантных ферментов и формировании окислительного стресса у беременных, что сопровождается не только повышением продукции супероксид-анион радикала, но и нарушением процессов утилизации перекиси водорода. Очевидно, избыточная продукция супероксид-анион радикала тормозит экспрессию и активность NO-синтазы, а, следовательно, подавляет опосредованное NO сосудорасширяющее действие эндотелий зависимых вазодилататоров.

В пуповинной крови нами отмечено увеличение активности СОД на 30,9% ($p < 0,05$) при одновременном снижении активности каталазы на 19,1% ($p < 0,05$) относительно контрольной группы. Несмотря на одинаковую направленность изменений исследуемых параметров в материнской и пуповинной крови, нами зарегистрирована разная степень выраженности данных изменений. В этой связи можно полагать, что у плодов синтезируется меньшее количество перекиси водорода, чем у беременных женщин. Важно указать, что низкие концентрации перекиси водорода являются эндотелий независимым фактором релаксации сосудистой стенки. Следовательно, в ответ на вазоконстрикцию у беременных, в организме плода формируется компенсаторно-приспособительная



реакция в виде улучшения процессов микроциркуляции. Чем же вызвана такая неравнозначность? Для установления данного факта мы определяли активность этих же ферментов в материнской и плодовой частях плацентарной ткани. Так установлено, что активность СОД в материнской части плаценты достоверно увеличивается на 257,0% ($p < 0,05$), тогда как активность каталазы увеличивается лишь на 19,7% ($p < 0,05$) относительно контрольной группы. Важно подчеркнуть, что в плодовой части плаценты отмечается менее значимый рост активности СОД – на 87,0% ($p < 0,05$), при этом рост активности каталазы составил 39,7% ($p < 0,05$) относительно той же группы.

По-видимому, такие изменения свидетельствуют о том, что окислительный стресс при осложнённом течении беременности способствует тому, что плацентарная ткань принимает на себя основной “удар” со стороны активных форм кислорода и защищает развивающийся организм от их повреждающего действия. Заметим, что имеет место неоднозначная метаболическая активность разных зон плацентарной ткани. Возможно, благодаря разной функциональной активности клеток плацентарной ткани формируется “зональный” антиоксидантный барьер, который включает в себя более мощную систему “мать – материнская часть плаценты – плодовая часть плаценты – плод”.

Оценивая активность ферментов второй линии антиоксидантной защиты нами были получены результаты, которые свидетельствуют о том, что при формировании хронической плацентарной недостаточности имеют место неоднозначные нарушения работы АОЗ как матери, так и плода. В частности, в эритроцитах материнской крови выявлено достоверное уменьшение количества восстановленного глутатиона на 24,2% ($p < 0,05$) на фоне снижения активности ГПО на 30,2% ($p < 0,05$) относительно контрольной группы. При этом активность ГР, напротив, увеличилась на 26,0% ($p < 0,05$) относительно той же группы. Такой характер глутатионзависимых ферментов материнской крови направлен на избыточную продукцию и депонирование восстановленного глутатиона. Однако в ходе исследования мы получили снижение его концентрации. Истощение пула восстановленного глутатиона в эритроцитах беременных является неблагоприятным фактором, поскольку повышается риск окислительного повреждения глобина и возможность образования телец Гейнца, а также нарушается процесс детоксикации метилглиоксала, что служит молекулярной основой формирования эндогенной интоксикации. Поэтому снижение концентрации восстановленного глутатиона мы склонны рассматривать как свидетельство усиления процессов де-

токсикации эндопероксидов на фоне активного течения процессов ПОЛ у беременных клинической группы или имеет место его транспорт к плацентарной ткани или плоду в условиях нарушения структурной целостности фетоплацентарного комплекса.

Что касается пуповинной крови, то имеется незначительный рост количества восстановленного глутатиона на 10,9% ($p < 0,05$) при таком же, как у беременных, характере изменения активности ГПО и ГР: активность ГПО снижается на 33,9% ($p < 0,05$), а активность ГР – увеличивается на 18,5% ($p < 0,05$). Выявленный характер метаболического обеспечения в пуповинной крови можно считать компенсаторно-приспособительным, так как он предохраняет клеточные мембраны от воздействия окислителей.

В плацентарной ткани нами выявлены следующие изменения. Так концентрация восстановленного глутатиона и активность ГПО в материнской части плаценты увеличилась на 30,0% и 28,0% ($p < 0,05$) соответственно. При этом активность ГР, напротив, снижалась на 16% ($p < 0,05$) относительно контрольной группы. В плодовой части плаценты отмечается сходная картина: увеличение концентрации восстановленного глутатиона и активности ГПО на 14,7% и 16,8% ($p < 0,05$) соответственно и уменьшение активности ГР на 22,4% ($p < 0,05$) относительно той же группы. Возможно, такие изменения обусловлены усилением синтеза восстановленного глутатиона в плацентарной ткани, так как процессы регенерации окисленного глутатиона нарушены либо являются результатом трансплацентарного потока данного метаболита от матери к плоду. Очевидно, что такие изменения обеспечивают мембранопротекцию и приводят к уменьшению процессов липидной перекисидации в пуповинной крови, что направлено на сохранение жизнеобеспечения плода и новорождённого при фетоплацентарной недостаточности.

Заключение

Таким образом, при кардиоваскулярной патологии у беременных формируется компенсированная форма вторичной фетоплацентарной недостаточности, так как ещё сохраняются компенсаторно-приспособительные механизмы защиты новорождённого от повреждающего действия активных форм кислорода. Проведённое исследование свидетельствует о том, что данные биохимические показатели могут быть использованы в акушерско-гинекологической практике в качестве биохимического скрининга оценки степени тяжести фетоплацентарной недостаточности у беременных высокого риска.

ЛИТЕРАТУРА

1. Микашинович З.И., Олемпиева Е.В., Шлык С.В. и др. Метаболические аспекты внутриутробной гипоксии плода при сердечно-сосудистой патологии у беременных. – Ростов-на-Дону, 2008. – 158 с.
2. Радзинский В.Е., Смалько П.Л. Биохимия плацентарной недостаточности. – М.: РУДН, 2001. – 273 с.
3. Misra H.P., Fridovich J. The Univalent Reduction of Oxygen by Reduced Flavins and Quinones //J. Biol. Chem. – 1972. – № 247(1). – Р. 188–192.
4. Королюк Н.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г. и др. Метод определения каталазы //Лабораторное дело. – 1981. – № 1. – С. 16–19.
5. Моин В.М. Простой и специфический метод определения активности глутатионпероксидазы в эритроцитах //Лабораторное дело. – 1986. – № 12. – Р. 724–727.
6. Юсупова Л.В. О повышении точности определения активности глутатионредуктазы эритроцитов //Лабораторное дело. – 1989. – № 4. – С. 19–21.
7. Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г. Современные методы в биохимии. – М.: Медицина, 1977. – С. 66–68.
8. Ellman G.L. Tissue sulfhydryl groups //Arch. Biochem. Biophys. – 1959. – № 82. – С. 70–77.
9. Кулайчев А.П. Методы и средства анализа данных в среде Windows Stadia 6.0. – М., 1996. – С. 147–203.



¹Н.И. Волкова, ²Ю.В. Спасская

ЛЕЧИТЬ ИЛИ НЕ ЛЕЧИТЬ, ИЛИ КАК ТРАКТОВАТЬ РЕЗУЛЬТАТЫ ДОПОЛНИТЕЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

¹Ростовский государственный медицинский университет,
кафедра внутренних болезней № 3,

Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер.Нахичеванский, 29. E-mail: n_i_volkova@mail.ru

²МЛПУЗ «Городская больница № 4»

Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пр. Богатыновский Спуск, 27.

У больной С. изначально были нормальные показатели артериального давления, и даже наблюдалась склонность к гипотензии при повышенном в разы уровне альдостерона, что является нетипичным для картины первичного гиперальдостеронизма, так как для этого заболевания характерно в 100% случаев высокие цифры артериального давления. Но изначально необоснованное обследование пациентки привело к удалению надпочечника, что в итоге не сопровождалось нормализацией уровня альдостерона. В Ростовском-на-Дону городском эндокринологическом центре проведена ортостатическая проба. Результат пробы показал адекватный ответ надпочечников на перемену положения тела, вынесено предположение, что повышенные цифры альдостерона являются индивидуальной особенностью пациентки и в дальнейшем лечении больная С. не нуждается.

Ключевые слова: инциденталомы надпочечников, первичный гиперальдостеронизм, альдостерома, гиперальдостеронемия.

¹N.I. Volkova, ²U.V. Spasskaya

TO TREAT OR NOT TO TREAT, OR HOW TO INTERPRET THE RESULTS OF THE BACKGROUND STUDY (MEDICAL CASE)

¹Rostov State Medical University,

Department of Internal Medicine № 3,

29 Nakhichevansky st., Rostov-on-Don, 344022, Russia. E-mail: n_i_volkova@mail.ru

²Municipal Hospital № 4»

27 Bogatyanovskiyi Spusk, Rostov-on-Don, 344022, Russia.

The patient C. initially had normal numbers of blood pressure, and even observed a tendency to hypotension with increased many times the level of aldosterone, which is atypical for a picture of primary hyperaldosteronism, since this disease is characterized by 100% of the high numbers of blood pressure caused by the action of aldosterone. But initially unwarranted patient survey led to the removal of healthy adrenal gland, which ultimately was not accompanied by normalization of the level of aldosterone. In Rostov-on-Don city endocrinology center in accordance with the standards of diagnosis and treatment of primary hyperaldosteronism held orthostatic test, which showed an adequate adrenal response to a change in body position, made the assumption that increased numbers of aldosterone are individual character, and the patient's further treatment the patient C. does not need.

Key ords: adrenal incidentaloma, aldosteroma, primary hyperaldosteronism, hyperaldosteronemiya.



На современном этапе развития медицины результаты научных исследований в кратчайшие сроки должны внедряться в клиническую практику. В развитых странах мира регулярно создаются и обновляются национальные рекомендации по диагностике и лечению больных, которые базируются на данных многоцентровых рандомизированных контролируемых исследований, отвечающих принципам доказательной медицины. В частности, для ведения больных с первичным гиперальдостеронизмом (ПГА) международным эндокринологическим обществом, европейским эндокринологическим обществом, международным обществом по артериальной гипертензии, в 2008 году обновлены клинические рекомендации [1,2,3]. К сожалению, игнорирование современных достижений медицинской науки может в реальной практической деятельности приводить как к гипо-, так и гипердиагностике.

Цель работы - на примере собственного клинического наблюдения обратить внимание на проблему своевременной диагностики первичного гиперальдостеронизма.

Больная С., 50 лет, обратилась в городской эндокринологический центр (ГЭЦ) МЛПУЗ «Городская больница №4» г. Ростова-на-Дону с жалобами на умеренную слабость, периодически возникающее чувство жара, эмоциональную лабильность, запоры, частые судороги в ногах, изменение фигуры (увеличение окружности талии). Также больная акцентировала внимание на повышенном уровне альдостерона, который, согласно анализу с места жительства составил > 2000 (норма 25-315) пг/мл.

Из анамнеза известно, что в 2006 году пациентка пережила стресс (внезапно умер муж от онкопатологии). Сын, обеспокоенный здоровьем матери, попросил ее обследоваться. При ультразвуковом исследовании органов брюш-

ной полости выявлено опухолевое образование левого надпочечника. В дальнейшем пациентке была выполнена спиральная компьютерная томография (СКТ) органов брюшной полости и забрюшинного пространства. Описание: «...надпочечники обычной формы и размеров, однородной структуры. В латеральной ножке левого надпочечника округлое образование низкой плотности (6 ед.Н) размерами до 14 мм достоверно не накапливающее контрастное вещество при болюсном контрастном усилении... Заключение: КТ-картина объемного образования латеральной ножки левого надпочечника».

Обратите внимание! В связи с широким внедрением в медицинскую практику высокоточных визуализирующих методов исследования возросло число выявляемых образований надпочечников [4]. Достаточно часто это происходит при обследовании пациента не по поводу надпочечниковой патологии, а в связи с другими заболеваниями. Следует отметить, что определяемое таким образом образование может иметь, а может и не иметь органную принадлежность к надпочечнику, может быть гормонально-активным, а может и не продуцировать гормоны, может быть как злокачественным, так и доброкачественным и т.д. [5]. В связи с этим предложено опухоль надпочечника(-ков), выявленную при томографическом обследовании не по поводу надпочечниковой патологии, называть инциденталомой (англ. *incidental* – внезапный, случайный). При обнаружении инциденталомы надпочечника(-ков) (ИН) целью диагностического поиска является уточнение генеза опухоли и выставление окончательного диагноза, поскольку «инциденталома» может фигурировать только в качестве предварительного диагноза. В 2007 г. Young W.F.Jr предложил алгоритм диагностики и лечения инциденталом [4] (см. рис. 1).



Рис. 1. Алгоритм диагностики и лечения инциденталомы надпочечника.



Как видно из представленного алгоритма, исключение злокачественности основывается на размерах опухоли и ее радиологической семиотике. А гормональная активность оценивается по достаточно простым, но высокочувствительным тестам. Малая дексаметазоновая проба позволяет выявить субклинический гиперкортизолизм (из названия понятно, что клинически он никак не будет проявляться, поэтому проведение этой пробы показано всем пациентам с ИН). Определение суточной экскреции метанефрина и норметанефрина также необходимо во всех случаях ИН, так как, вопреки старым представлениям, феохромоцитомы не всегда может проявляться артериальной гипертензией (АГ). В тоже время, исключение гиперальдостеронизма (определение соотношения альдостерон/ренин) показано только при наличии облигатного (лат. *obligatus* – обязательный, непременный) признака – АГ.

Таким образом, у пациентки С. была обнаружена инциденталомы, требующая уточнения диагноза. На момент обнаружения ИН больная С. была нормального телосложения, ИМТ 25 кг/м², имела артериальное давление 110/70 мм рт.ст., ЧП=ЧСС=70 уд.в мин., каких-либо иных отклонений выявлено не было. Больной было проведено следующее обследование: определение концентрации в плазме крови свободного тестостерона, тиреотропного гормона, альдостерона, ионов калия и натрия (см. табл. 1). По результатам лабораторного обследования был выставлен диагноз: альдостерома. Рекомендована консультация хирурга-эндокринолога.

Таблица № 1.

**Лабораторные исследования больной С.
после выявления инциденталомы надпочечника**

Исследуемый показатель	Результат	Единицы измерения	Норма
Тестостерон (свобод)	> 100.0	пг/мл	женщины 0.0-4.1
ТТГ	0.97	мкМЕ/мл	0.4-4.0
альдостерон	2199.50	пг/мл	25-315
Натрий	136	ммоль/л	135.0-150
Калий	3.5	ммоль/л	3.6-5.5

Обратите внимание! Так как артериальная гипертензия является обязательным симптомом ПГА, при ее отсутствии обследований, направленных на выявление ПГА, не проводят [1, 2, 3]. Это связано с тем, что вероятность выявления ПГА при нормальном АД и инциденталоме равна нулю, а обследования являются сложными, дорогостоящими, малоинформативными и инвазивными. Так, определение концентрации альдостерона нецелесообразно, необходимо оценивать альдостерон-рениновое соотношение (АРС)[2, 6] и только после исключения всех влияющих на этот показатель факторов. Если получено положительное АРС, то необходимо проведение одного из 4 подтверждающих ПГА тестов (тест с пероральной натриевой нагрузкой, тест с кортинефмом, тест с каптоприлом, тест с физиологическим раствором). И, наконец, если больному показано оперативное лечение, то для окончательного

подтверждения диагноза ПГА (поскольку все предыдущие тесты могут быть ложноположительными) рекомендовано проведение сравнительного селективного венозного забора крови опытным специалистом, после чего должен решаться вопрос об оперативном лечении [2, 7]. Отсутствие в России соблюдения единых подходов к обследованию пациентов с инциденталомой надпочечников привело к огромному числу неоправданных оперативных вмешательств по их удалению [4].

История больной С. наглядно демонстрирует вышеизложенное утверждение. После получения высокого уровня альдостерона, обнаруженное образование, расцененное как альдостерома, было удалено вместе с надпочечником. По данным гистологического исследования – светлоклеточная аденома. Через полтора месяца после адреналэктомии больной повторно проводят определение концентрации альдостерона плазмы крови, и она оказывается еще выше: исходно 2199.50 пг/мл, после операции > 2000 пг/мл.

Далее пациентке в различных медицинских учреждениях определялся уровень практически всех гормонов, в том числе и альдостерона (который по-прежнему был гораздо выше нормы), всего проведено более 50 определений! Больная посетила 5 врачей-эндокринологов, гастроэнтеролога, гинеколога, онколога, в течение 7 месяцев 2 раза проведена СКТ брюшной полости и забрюшинного пространства (заключение: состояние после левосторонней адреналэктомии).

На момент обращения в ГЭЦ общее состояние пациентки удовлетворительное, в то же время обращает на себя внимание выраженная эмоциональная лабильность пациентки, канцерофобия. При объективном обследовании: удовлетворительного питания, индекс массы тела – 25 кг/м², окружность талии – 88 см.; кожные покровы чистые, видимые слизистые оболочки без особенностей; частота сердечных сокращений – 67 ударов в минуту, АД 90/60 мм.рт.ст., тоны сердца ясные, ритмичные, дыхание в легких везикулярное, хрипов нет; щитовидная железа мягко-эластической консистенции, не увеличена. Общеклинические лабораторные показатели в пределах нормы. Поскольку пациентка была уверена, что у нее «есть либо опухоль, либо метастазы, продуцирующие альдостерон», ей был проведен тест с постуральной (ортостатической) нагрузкой. Концентрация альдостерона лёжа составила 1661,08 (N25-315) пг/мл, а в вертикальном положении тела > 2000 (N25-315) пг/мл, что свидетельствует об адекватном ответе надпочечников на перемену положения тела. Учитывая то, что амбулаторно зафиксирован повышенный уровень свободного тестостерона > 100пгМЕ/мл, в ГЭЦ повторно определён уровень общего тестостерона, так как оценка свободного тестостерона является малоинформативной (нестандартизированный метод исследования). Получена концентрация общего тестостерона в диапазоне нормальных величин: общий тестостерон = 2,24 (норма 0,5-4,3) нг/мл.

На основании полученных данных поставлен **заключительный клинический диагноз. Основной:** Состояние после адреналэктомии слева. Гиперальдостеронемия (лабораторный феномен).

Но пациентка С. не верит в отсутствии у себя болезни, настроена на продолжение поиска опухоли, приняла решение о консультации в г. Москве. Она боится, **она в панике!**

Приведенный клинический случай является, на наш



взгляд, яркой демонстрацией того, как игнорирование современных знаний, несоблюдение уже разработанных клинических рекомендаций по диагностике и лечению

пациентов с инциденталомы надпочечников приводят к необоснованным оперативным вмешательствам и резкому ухудшению качества жизни пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Funder JW et al. Guidelines for Management of Patients with Primary Aldosteronism //J Clin Endocrin Metab. – 2008. – № 93 (9). – P. 3266–81.
2. Бельцевич Д.Г. (перевод) Первичный гиперальдостеронизм. Клинические рекомендации //Эндокрин. хир. – 2008. – № 2 (3). – С. 6–20.
3. Mattsson C, Young JrWF. Primary aldosteronism: diagnostic and treatment strategies //Nature Clin Pract Nephrol. – 2006. – № 2 (4). – P. 198–208.
4. Бельцевич Д.Г., Кузнецов Н.С., Солдатова Т.В., Ванушко В.Э. Инциденталомы надпочечников //Эндокринная хирургия. – 2009. – № 1(4). – С. 19–23.
5. Allolio B. Adrenal Incidentalomas. Adrenal Disorders, ed. C.G. Margioris AN. – Totowa: Humana Press Inc. New Jersey, 2001. – P. 249–61.
6. Tiu SC, Choi CH, Shek CC et al. The use of aldosterone-renin ratio as a diagnostic test for primary hyperaldosteronism and its test characteristics under different conditions of blood sampling //J Clin Endocrinol Metab. – 2005. – № 90. – P. 72–8.
7. Young WF et al. Role for adrenal venous sampling in primary aldosteronomas //Surgery. – 2004. – № 136. – P. 1227–1235.

ПОСТУПИЛА: 03.05.2010



В.Н. Чернов, А.И. Маслов

**НАСЛЕДИЕ М.Г. ЧЕРНЯХОВСКОГО, ПЕРВОГО
ЗАВЕДУЮЩЕГО КАФЕДРОЙ ОБЩЕЙ ХИРУРГИИ
РостГМУ, ПО СЛЕДАМ ЕГО РУКОВОДСТВА
«ХИРУРГИЧЕСКАЯ ПАТОЛОГИЯ И ТЕРАПИЯ»**

*Ростовский государственный медицинский университет,
кафедра общей хирургии
Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29.*

В статье анализируются основные идеи проф. М.Г.Черняховского: значение общей хирургии в подготовке врача любой специальности, о необходимости знания хирургом патогенеза и течения заболеваний человека, об оригинальном названии хирургия: «терапевтическая хирургия», о том, что хирург не должен только удалять органы, но и лечить больного.

V.N. Chernov, A.I. Maslov

**INHERITANCE OF M.G. CHERNYAHOVSKI, THE FIRST
HEAD OF FACULTY OF GENERAL SURGERY, ROSTOV
STATE MEDICAL UNIVERSITY FROM HIS BOOK
«SURGICAL PATHOLOGY AND THERAPY»**

*Rostov State Medical University,
General Surgery Department
29 Nakhichevansky st., Rostov-on-Don, 344022, Russia*

The article analyzes Prof. M.G. Chernyahovski's ideas: the role of general surgery in the training of doctors of various specialties, the need by the surgeon to know the pathogenesis of human illness, the original name of surgery: «therapeutical surgery» that the surgeon should not only remove organs but also treat the patient.



К 80-летию РостГМУ

*Наследие наших предтеч должно
находить развитие в нас и наших учениках.*

В.Н. Чернов



Надо согласиться с мнением редакторов «Руководства...» проф. П.И. Бухмана и проф. П.В. Никольского [1], которые во введении пишут: «Будучи глубоким знатоком хирургической патологии и терапии (пропедевтика хирургии) и собирая в течении многих лет материалы для составления «Руководства», проф. М.Г. Черняховский задался целью написать оригинальный труд, по возможности лишённый недостатков циркулирующих среди врачей и студентов руководств, как оригинальных, так и переводных».

В начале своего «Руководства...» М.Г. Черняховский пишет: «В виду обилия и разнообразия тех уклонений, какие встречаются в нормальном ходе жизнедеятельности организма, учение об этих уклонениях – патология (паѠ – страдание, лоуѠ – слово) – естественно подразделить на ряд более или менее обособленных отделов или частей, из которых каждая ставит своей задачей рассмотрение отдельных категорий заболеваний, объединяемых между собой по тем или иным основаниям. Таким образом, соответственно локализации болезненных поражений по органам тела, выделились отделы нервных, женских, глазных, ушных и прочих болезней; по характеру вызывающих эти поражения причин – болезни заразные, травматические и т.д.; наряду с этим обособились и категории так называемых хирургических заболеваний, рассмотрению которых посвящён специальный отдел патологии, получивший название патологической хирургии».

Как легко, интеллигентно и доступно М.Г. Черняховский говорит о почве, на которой начал прорасти росток хирургии.

«О том, как в интересах врачебного дела необходимы лечебные мероприятия как той, так и другой категории, об этом вряд ли нужно распространяться, так как, если ни у кого не возникает сомнений относительно возможности достигнуть в определённых случаях полезных для больного результатов помощью лечебных мероприятий терапевтического характера и в частности – только

помощью тех или других лекарств, то с другой стороны – для каждого ясно, что при целом ряде разнообразных патологических состояний организма врачебная помощь больному может складываться естественнее всего в виде чисто местно-механического воздействия на пострадавшие части тела; возьмём для примера столь распространённые в повседневной жизни ранения и другие повреждения нашего организма – ушибы, переломы, вывихи и пр.; вспомним о случаях внедрения инородных тел в ткани организма, о новообразованиях, в них развивающихся, о врождённых и приобретённых уродствах, о смещении органов (заворот кишок, перегибы матки), ущемлении последних (ущемление грыж), о сдавлении их соседними, сместившимися или ненормально разросшимися частями и прочее. Без труда можно было бы значительно удлинить данный перечень; однако в этом нет надобности, так как и без того ясно, что медицинской практикой предъявляется широкий спрос на хирургические способы лечения, и спрашивается лишь, как установить сферу применения последних, – вопрос остановиться на котором тем интереснее, что с выяснением его должна разрешиться сама собою и задача о пределах внедрения хирургической патологии, так как естественно, что хирург должен интересоваться всеми теми заболеваниями, при которых хирургическое лечение может оказаться пригодным и полезным для больных».

Простыми словами, понятными для всех, М.Г. Черняховский рассказывает, как росток развивался, с чего он начинал? Это ли не пример необходимой доступности знаний для нас и наших учеников!

«Если обратиться к фактам, которые дает нам на этот счет жизнь, то мы увидим, что практикуемые хирургами способы врачевания нашли свое приложение раньше всего в сфере патологии периферических частей тела: покровов, конечностей, при заболеваниях глаз, зубов и т. д., и не трудно понять, почему это так произошло. Естественно, что тут сыграло роль поверхностное, открытое положение этих частей, дающее возможность свободного доступа к ним для руки хирурга – доступа, который является, как само собою понятно, непременным и основным условием для применения всякого прямого местного лечебного воздействия на подвергшиеся заболеванию части и органы тела. Правда, история хирургии показывает, что на некоторых из внутренних органов известные хирургические операции стали производиться уже в весьма отдаленное время. В этом отношении можно указать на грыжесечение, на операцию камнесечения и особенно на оперативное вскрытие черепной полости, так называемую трепанацию черепа, которая, насколько можно судить



на основании археологических данных, производилась, и притом по каким-то довольно частым, надо думать, показаниям, к удивлению нашему, уже в каменную эпоху существования человека, как производится и теперь некоторыми переживающими каменный период своей культуры – полинезийскими дикарями. Ясно однако, что и в этих случаях к хирургическому вмешательству подкупала относительно легкая доступность соответствующих органов (опустившаяся в мошонку кишечная петля) или возникающих в организме патологических продуктов (образовавшийся в мочевом пузыре камень), почему указанные случаи на ряду с немногочисленными другими, им подобными, не подрывают того общего положения, что применение хирургических способов лечения ограничивалось первоначально почти исключительно одной лишь периферией тела, так что хирургия, естественно, заняла положение, так сказать, наружной медицины в противоположность терапии, как медицине внутренних органов».

Как оригинально М.Г. Черняховский обосновывает не механическое значение хирургии, а необходимость хирургам знать заболевание человека, и то, что недостаточно удалить орган или ткань, а надо думать и учитывать более глубокие проявления болезни и их лечить.

«Равным образом не допускает двух решений и вопрос о том, отвечают ли хирургические способы лечения характеру заболеваний внутренних органов и можно ли от применения их при этих заболеваниях рассчитывать на благоприятные результаты, подобно тому, как и при заболеваниях органов наружных. В настоящее время доказывать это, пожалуй, даже излишне; но, если бы, тем не менее, понадобилось теоретически обосновать наше право на хирургическое вмешательство в течении внутренних болезней, то достаточно было бы указать на то, что какого-либо коренного различия по существу между патологическими процессами, лежащими в основе наблюдающихся заболеваний организма, в зависимости от того, локализируются ли эти процессы на периферии или же в глубине тела, не существует, да и быть не может. Животный организм представляет собою единое гармоническое целое. Хотя в состав его и входит целый ряд отдельных тканей различного строения и состоящих каждая из особого рода форменных элементов, однако все его части теснейшим образом связаны между собою анатомически и, будучи в то же время взаимно соподчинены в своей деятельности, благодаря общему влиянию нервной системы с одной стороны и благодаря химической корреляции при посредстве продуктов внутренней секреции – с другой, управляются одними и теми же общими для всего организма законами физиологии.

К сожалению, даже в наше время, спустя 90 лет после написанного М.Г.Черняховским ещё есть люди, которые утверждают, что хирург должен только оперировать, оперировать и оперировать. Дошло до абсурда отдельных мыслителей, которые говорят, что должен быть конвейер из хирургов – их не должно быть много – которые бы только оперировали. Какие-то врачи им поставляли больных, а они, не видя, не наблюдая и не исследуя, только оперировали. Т.е. это не врачи, а «резак». Чуть позже М.Г. Черняховского С.С.Юдин говорил, что он не сомневается в том, что швея или башмачник может лучше хирурга наложить швы, но вылечить больного они не смогут.

По этому поводу М.Г.Черняховский в своём руководстве пишет: «Перед нами с полной определенностью

выступает тот патологический объект, на который непосредственно может быть направлено наше лечающее «руководство», а с тем вместе ясно обозначается также и место приложения такового, и этим естественно дается прямое указание для хирургического лечения. Какая бы область тела ни оказалась при этом пораженной, в каком бы виде ни проявились развившиеся в ней болезненные тканевые изменения, во всех такого рода случаях сосредоточенность этих изменений в организме дает основание рассчитывать, что с помощью соответствующего хирургического вмешательства мы можем если не радикально излечить больного, удалив из организма его лежащую в основе заболевания причину или устранив вызванные последней тканевые поражения, то можем хотя бы помочь ему по возможности сгладить данные поражения и выровнять наступившие в зависимости от них расстройства в ходе его жизненных отправлений. Даже в тех случаях, когда страдание в силу тех или иных обстоятельств оказывается неизлечимым, и тогда хирургическое вмешательство не редко дает возможность облегчить положение больного или же продлить, на сколько то допустимо, его жизнь; вспомним по этому поводу, напр., хотя бы об операции гастростомии (gaster – желудок и stoma – отверстие, рот) при неустранимых формах непроходимости пищевода, о проколе живота с целью опорожнения скопляющейся в нем водяночной жидкости при сморщивании печени и пр.

Очевидно, таким образом, что по принадлежности заболевания к числу местных или же общих страданий организма мы не в состоянии еще выводить заключение о том, подлежит или не подлежит оно хирургическому лечению, и, следовательно, казавшийся столь правдоподобным расчет найти ключ к определению понятия о хирургических заболеваниях в их характере мы должны признать не оправдывающимся в той, по крайней мере, полноте, какая желательна и в данном случае необходима.

Нельзя базироваться при решении этого вопроса, как в том убеждает клинический опыт, также ни на этиологии, ни на особенностях течения встречающихся нам заболеваний, и если в конце концов поставить вопрос, по каким же основаниям избирается нами в отдельных случаях хирургическое лечение, то мы должны будем сказать, что не руководствуемся при этом ни какой-либо установленной в патологии классификацией, ни какими-либо присущими заболеванию признаками, а исходим из учета тех вероятных последствий, каких можно ожидать от такого лечения при данных условиях в соответствии с общими представлениями нашими относительно патологии и клиники подлежащих заболеваний, – мерило, которым мы вообще пользуемся при выборе лечебных средств у постели больных. Если, приняв во внимание сущность и причину развития болезни, сопровождающие последнюю патологические тканевые изменения, а также то влияние, какое она в течение и исходах своих может оказать на организм, а с другой стороны учитывая те последствия, каких по анатомо-физиологическим данным следует ожидать от того или иного хирургического вмешательства, мы приходим к выводу, что с помощью такого вмешательства известные положительные, т. е. полезные для больного результаты обозначаются вернее и надежнее, чем при применении каких-либо других из имеющихся в нашем распоряжении лечебных средств; в таком случае хирургическое вмешательство нужно считать показанным, и



заболевание должно быть признано подлежащим хирургическому лечению.

Правильнее было бы сказать, что сохранилось подразделение врачей на терапевтов или интернистов, пользующих терапевтическими средствами общие и внутренние болезни, и хирургов, применяющих по преимуществу механические и в частности оперативные способы врачевания; термин же терапия употребляется в настоящее время скорее в смысле учения о способе лечения болезней, так что мы не находим ничего странного в такой терминологии, как хирургическая терапия, терапия кожных, глазных болезней и пр.

Еще не зная этой работы М.Г. Черняховского, я (В.Н. Чернов) на актовой речи в родном университете в 2003 г. сказал: «Сейчас нужен хирург новой формации. Это прежде всего, хорошо думающий хирург, знающий и умеющий лечить и оценить эффективность терапевтических методов применительно к конкретному больному, а затем только принять решение – надо или не надо оперировать данного больного. Т.е. хирург – это лучший терапевт, владеющий оперативными методами лечения.»

В связи с этим приведу рассуждения М.Г. Черняховского: «Ясно, таким образом, что как при лечении терапевтических заболеваний приходится нередко прибегать к хирургическому вмешательству, так и при пользовании заболеваниями хирургическими часто нельзя обойтись без лечебных мероприятий терапевтического характера, и что хирург, следовательно, должен быть, если можно так выразиться, до известной степени терапевтом, т. е. не только не вправе, как было сказано, отстраняться от интересов и задач терапии, но обязан иметь хотя бы и общие только, но все же вполне ясные представления, как относительно изучаемых ею заболеваний организма, так и относительно основ их распознавания и врачевания; другими словами, он должен быть знаком с патологией во всем ее объеме. Только при такой осведомленности и при широкой общей медицинской эрудиции он может стоять на высоте своего призвания, может приносить достижимую пользу своим больным и содействовать научному развитию своей специальности».

В этих рассуждениях и, особенно ярко, в тех, которые мы приведем ниже, М.Г. Черняховский убедительно «ясно» говорит о необходимости научного подхода в хирургии, да и во врачевании вообще. О науке, о необходимости постоянного совершенствования в медицинской науке. Не зря, поэтому, существует летучая фраза: «Если после окончания ВУЗа врач не читает новой медицинской литературы, то через 3 года он превращается в фельдшера, а через 5 лет будет просто дилетантом в медицине». Далее об этом в «Руководстве»: «Мысль эта, которая, надо сказать, относительно недавно лишь получила надлежащее признание со стороны представителей медицинских знаний, далеко не нова. Ясное выражение ее мы находим уже в санскритских письменах Ayur-Veda Susrut'ы, где узкий специалист в области одной лишь хирургии, т. е. владеющий только хирургической техникой и пренебрегающий общими сведениями по медицине, уподобляется птице с одним лишь крылом – образное сравнение, очевидно, указывающее на жалкое положение узко-специализировавшегося хирурга, который никогда не будет в состоянии проявить сколько-нибудь широкий полет мысли, а вме-

сте с тем и должную продуктивность в своей работе, подобно тому, как не в состоянии летать лишенная одного крыла птица».

«Каким же способом следует изучать хирургическую патологию? При первом ознакомлении с хирургией можно бы думать, что для изучения предмета с такими чисто практическими задачами, как, впрочем и вообще для изучения медицины, пригодным должен являться исключительно один лишь путь – путь наблюдения и надлежаше поставленной практической работы у постели больного, где только и возможно видеть, как протекают отдельные заболевания, познакомиться с их признаками, а равно и приобрести необходимую опытность в отношении способов их врачевания. Нисколько не умаляя значение клинического опыта в медицине и, напротив, принимая, как несомненное, что без продолжительной усердной работы у кровати больного никогда не может выработаться дельный врач, мы должны тем не менее сказать, что одной такой работы для этого все же недостаточно и что, во всяком случае, на должную продуктивность ее можно рассчитывать лишь тогда, когда она соединяется с надлежащим запасом научно-теоретических познаний».

«Естественно, что в силу указанных обстоятельств врач-практик сплошь и рядом рисковал бы оказаться несостоятельным у кровати больного, если бы перед ним не открывалась возможность проникнуть в сущность наблюдаемых патологических явлений и в каждом отдельном случае дать себе отчет в том, где и в чем кроется, так сказать, центр тяжести встретившегося ему заболевания, и соответственно этому наметить и свое врачебное отношение к нему».

Путь для этого он имеет в научном анализе болезненных явлений. Если, расчленив представившуюся нам картину заболевания на отдельные патологические явления, из которых она складывается, мы выясним происхождение и способ развития каждого из этих явлений, тогда не представится, можно рассчитывать, особого затруднения и в том, чтобы установить логически внутреннюю связь между ними и ту зависимость, в какой они стоят друг к другу, а в конце концов – определить и исходный пункт данного заболевания.

В виду всего изложенного становится понятным, почему учебный план прохождения курса медицинского факультета предусматривает, чтобы учащийся раньше, чем он будет поставлен лицом к лицу с отдельными случаями заболеваний в клинике, усвоил бы основы патологической анатомии и ознакомился с общей патологией. Первая играет в данном случае ту же роль, какая принадлежит анатомии нормальной при выяснении отправлений организма здорового; значение второй определяется двумя словами: по основным задачам своим она может быть названа физиологией больного организма.

Для того, однако, чтобы облегчить начинающему работу в хирургической клинике, весьма важно наряду с этим сконцентрировать и углубить в его сознании общие сведения по патологии тех болезненных форм, с которыми он встретится в клинике и с которыми обычно приходится встречаться хирургу в его практике; эту задачу и берет на себя общая хирургическая патология, иначе общая или, как ее называли раньше, теоретическая (умозрительная, научная) хирургия, с которой учащемуся и предлагается ознакомиться раньше, чем ему будет открыт доступ к клиническим занятиям по хирургии».



В своей работе мы остановились лишь на нескольких основных моментах мировоззрения профессора М.Г. Черняховского на хирургию. Ключевыми словами были: рождение хирургии, связь хирургии и терапии, наука и хирургия, принципы совершенствования врача-хирурга. По сути эти вопросы стояли с момента зарождения хирургии, её развития. Они стоят и сегодня, и будут стоять ещё много лет. Но уже сегодня хорошо понятно всем, что без основ хирургии, которые даёт общая хирургия,

не может быть полноценного врача любой специальности. Поэтому мы, наследники наших учителей, во исполнении их достижений и совершенствуя их согласно новым условиям развития общества и потребностям, делаем упор на совершенствовании системы преподавания, развития молодёжного творчества, получения стойких теоретических знаний, практических навыков, умения работать с больными, а так же на вопросы медицинской деонтологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Черняховский М.Г. Хирургическая патология и терапия. Руководство для врачей и студентов. Под редакцией профессоров Донского государственного университета П.И. Бухмана и В.П. Никольского. В 2-х т. – Москва-Петроград, 1924 г.

ПОСТУПИЛА: 23.04.2010

Научные форумы и конференции в Ростовском государственном медицинском университете

№	Название конференции	Дата проведения	Контактное лицо
1	VI научно-практическая конференция молодых ученых с международным участием «Завадские чтения»	26 марта 2011 г.	Проф. Терентьев В.П. т. (863) 222-04-25 Секретарь: Гасанов М.З. т. 8-903-472-02-07 E-mail: nskvnboll@rambler.ru
2	Южно-российская конференция по неотложной хирургии	15 апреля 2011 г.	Проф. Чернов В.Н. т. (863) 232-16-25 Отв. секретарь: доц. Маслов А.И. т. 8-903-471-77-10.
3	I Научно-практическая конференция «Муниципальное здравоохранение, современное состояние и пути модернизации»	18–19 апреля 2011 г.	Д.м.н. Дударев И.В. т. (863) 250-40-51. Отв. секретарь Тлепцеришев Р.А. т. 8-918-504-08-30.
4	65-я конференция молодых ученых РостГМУ с международным участием	22 апреля 2011 г.	Доц. Летуновский А.В. т. (863) 201-44-47 Отв. секретарь Павлова Е.Б. т. 8-928-162-88-86
5	Конференция Юга России по хронической сердечной недостаточности	22–23 апреля 2011 г.	Проф. Терентьев В.П., проф. Чесникова А.И. т. (863) 222-04-25 Отв. секретарь асс. Сафроненко В.А. т. 8-952-604-34-72
6	Научно-практическая межвузовская конференция с международным участием	28 апреля 2011 г.	Доц. Елизарова Л.Ю. т. 8-918-528-89-86 Отв. секретарь Сидоренко Т.В. т. 8-950-844-96-90
7	X межвузовская конференция с международным участием «Обмен веществ при адаптации и повреждении. День лабораторной диагностики на Дону»	20 мая 2011 г.	Проф. Микашинович З.И. т. (863) 201-44-17 Отв. секретарь доц. Летуновский А.В.
8	XVII Российская научно-практическая конференция с международным участием «Болевые синдромы в медицинской практике»	2–4 июня 2011 г.	Проф. Балязин В.А. т. (863) 201-44-59 Отв. секретарь Гончарова З.А. т. (863) 250-41-49 E-mail: centrms@mail.ru
9	«Современные рекомендации по лечению, медицинской реабилитации больных с общими и профессиональными заболеваниями органов дыхания»	9–10 июня 2011 г.	Проф. Горблянский Ю.Ю. т. 8-918-554-24-22 Отв. секретарь Просветова О.В.
10	«Психиатрия: быть или не быть?»	15–17 июня 2011 г.	Проф. Бухановский А.О. т. (863) 267-02-08 Отв. секретарь Солдаткин В.А. т. 8-918-563-78-88

Правила оформления рукописей статей в научно-практическом журнале «Медицинский вестник Юга России»

1. Журнал принимает для публикации обзорные статьи по актуальным проблемам медицины, лекции, клинические исследования, рефераты зарубежных изданий, результаты оригинальных клинических и экспериментальных исследований, редкие клинические случаи, информацию о юбилейных и памятных датах, истории медицины.
2. В начале первой страницы в верхнем левом углу указывается УДК, затем по центру фамилии и инициалы авторов, название статьи (заглавными буквами), полное название учреждения и отдела (кафедры, отделения, лаборатории), в котором выполнялась работа, почтовый адрес с индексом учреждения, E-mail или телефон контактного лица.

УДК: 612.23:616.12

Микашинович З.И., Гридасова Р.А., Олемпиева Е.В., Коваленко Т.Д.

НОВЫЕ ЛАБОРАТОРНЫЕ КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ ИНФАРКТА МИОКАРДА

Ростовский государственный медицинский университет,

кафедра общей и клинической биохимии № 1,

Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29. E-mail: olempieva@yandex.ru

3. Далее размещается краткое резюме объемом до 16 строк на русском и английском языках с указанием фамилий и инициалов авторов, названия статьи, учреждения. Текст резюме оригинальных статей следует структурировать с указанием подзаголовков: цель, материалы и методы, результаты, заключение. В резюме обзора и лекции отразить основное содержание. В конце резюме указать не более 5 ключевых слов.
4. Объем оригинальной статьи не должен превышать 10 страниц печатного текста, случая из практики 5 страниц, лекции и обзора 20 страниц.
5. Рукопись печатается в текстовом редакторе Word. Шрифт Times New Roman, размер 12, междустрочный интервал 1,5. Поля: левое – 2 см, верхнее – 2 см, нижнее – 2 см, правое – 2 см.
6. Оригинальные статьи должны содержать следующие разделы: введение (актуальность проблемы, цель исследования), материалы и методы исследования, результаты исследования, обсуждение, краткое заключение или выводы (только по собственному материалу).
7. Таблицы и иллюстрации (рисунки, диаграммы, чертежи, фотографии) размещаются по ходу текста. Фотографии таблиц и диаграмм не принимаются. Каждая таблица и иллюстрация должны иметь порядковый номер, название и пояснение. Все пояснения, включая расшифровку аббревиатур, указываются в примечании.
8. Общее количество таблиц и иллюстраций в оригинальной статье не более трех, в лекции и обзоре не более пяти.
9. Список литературы печатается в конце статьи по требованиям ГОСТ № 7.1-2003. Все работы перечисляются в порядке цитирования, а не в алфавитном порядке. В тексте дается ссылка на порядковый номер литературного источника [в квадратных скобках]. Статья предполагает не более 10 источников, обзор – не более 40. Не допускаются ссылки на работы, которых нет в тексте статьи, на диссертации, авторефераты, неопубликованные работы, а также на работы многолетней давности (> 10 лет). Исключение составляют только редкие высокоинформативные работы.
10. В конце статьи необходимо указать фамилию, имя и отчество автора, с которым редакция может вести переписку, точный почтовый адрес с индексом, телефон, факс, адрес электронной почты.
11. В редакцию статья представляется только в электронном варианте.
12. Все статьи, принятые к рассмотрению, рецензируются независимыми экспертами. Для автора рецензия анонимна. Статья может быть опубликована только при наличии положительной рецензии.
13. Статьи следует направлять по адресу: 344022, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29, редакция журнала «Медицинский вестник Юга России». E-mail: rostgmu-journal@rambler.ru