

ISSN 0514 - 7484

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ АРМЕНИЯ
NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE REPUBLIC OF ARMENIA

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ԲԺՇԿԱԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆ
МЕДИЦИНСКАЯ НАУКА АРМЕНИИ
MEDICAL SCIENCE OF ARMENIA

ԵՐԵՎԱՆ, ԵՐԵՎԱՆ, YEREVAN

Журнал основан в 1961 году и до 1995 года издавался под названием “Экспериментальная и клиническая медицина”.
Периодичность издания 4 номера в год

Գլխավոր խմբագիր Յու. Թ. Ալեքսանյան
Գլխավոր խմբագրի տեղակալ Գ.Ա. Գևորգյան
Պատասխանատու քարտուղար Գ.Ռ. Ստամբոլցյան

Խմբագրական կոլեգիա՝ Ռ.Ա. Աբրահամյան, Կ.Գ. Ադամյան, Ա.Վ. Ազնաուրյան,
Վ.Պ. Այվազյան, Մ.Բ. Աղաջանով, Լ.Հ. Բարսեղյան, Ա. Բրեխեր (ԱՄՆ), Հ.Մ. Գալստյան,
Լ. Դինի (Իտալիա), Դ.Հ. Դումանյան, Ի.Բ. Զինկովիչ (Ուկրաինա), Ռ. Մ. Խանամիրյան,
Վ.Պ. Հակոբյան, Ն. Մ. Հովհաննիսյան, Մ.Ա. Մելիք-Փաշայան, Ռ.Ս. Միրզոյան
(Ռուսաստան), Լ.Մ. Մկրտչյան, Ա.Վ. Պրոխորով (Բելառուս), Հ.Վ. Սարուխանյան,
Ս.Բ. Սերեդենին (Ռուսաստան), Զ.Ա. Տեր-Ավետիքյան, Ռ.Գ. Օգանով (Ռուսաստան)

Главный редактор Ю.Т. Алексанян
Заместитель главного редактора Г.А. Геворкян
Ответственный секретарь Г.Р. Стамболцян

Редакционная коллегия: Р.А. Абрамян, М.И. Агаджанов, К.Г. Адамян,
А.В. Азнаурян, В.П. Айвазян, В.П. Акопян, Л.Г. Барсегян, А. Брехер
(США), А.М. Галстян, Л. Дини (Италия), Д.Г. Думанян, И.И. Зинкович (Украина),
М.А. Мелик-Пашаян, Р.С. Мирзоян (Россия), Л.М. Мкртчян, Н.М. Оганесян,
Р.Г. Оганов (Россия), А.В. Прохоров (Беларусь), О.В. Саруханян, С.Б. Середенин (Россия),
З.А. Тер-Аветикян, Р.М. Ханамирян

Editor-in-Chief Yu.T.Aleksanyan
Assistant Editor G.A. Kevorkian
Secretary-in-Chief G.R. Stambolsian

Editorial Board: R.A. Abrahamian, K.G. Adamyan, M.I. Agajanov, V.P. Ayvazyan,
A.V. Aznauryan, L.G. Barsegryan, A. Brekher (USA), L. Dini (Italy), D.H. Dumanyan, H.M. Galstyan,
V.P. Hakopian, N.M. Hovanissian, R.M. Khanamirian, M.A. Melik-Pashayan., R.S. Mirzoyan
(Russia), L.M. Mkrtchian, R.G. Oganov (Russia), A.V. Prokhorov (Belarus), H.V. Sarukhanian,
S.B. Seredenin (Russia), Z. A. Ter-Avetikyan, I.I. Zinkovich (Ukraine)

© Издательство “Гитутюн” НАН РА
© Медицинская наука Армении
2014 г.

Обзоры

УДК 616.12

**Прогностическая значимость шкалы риска GRACE
в краткосрочном и долгосрочном прогнозировании
острого коронарного синдрома****К. Г. Адамян, А. Л. Чилингарян, М. Д. Мартиросян***НИИ кардиологии им. Л.А. Оганесяна
0014, Ереван, ул. П. Севака, 5*

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, ишемическая болезнь сердца, острый коронарный синдром, острый инфаркт миокарда

XXI век ознаменовался ростом продолжительности жизни во всем мире, главным образом за счет стран Южной Азии и Африки, а также резким увеличением заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Данная тенденция отчетливо прослеживается на примере Сингапура, где за 30 лет (1948-1979 гг.) продолжительность жизни увеличилась с 40 до 70 лет, а процент ассоциированной с ССЗ смертности соответственно с 5 до более чем 30% [22]. В прошлом веке ведущей причиной заболеваемости и смертности являлись инфекционные заболевания, тогда как конец XX и начало XXI вв. отличались тенденцией к снижению частоты инфекционных заболеваний и резким увеличением частоты ССЗ (главным образом за счет ишемической болезни сердца (ИБС), артериальной гипертензии (АГ) и инсультов) и новообразований, что было отчетливо показано на примере США [7]. В 2005 г. только в США зарегистрировано примерно 450 000 новых случаев ИБС и более 150 000 инфарктов миокарда (ИМ) [24]. Одна из трех зарегистрированных в США смертей обусловлена ССЗ, что составляет примерно 800 000 в год [29]. ССЗ обуславливают собой огромные финансовые затраты. В 2011 г. прямые и опосредованные затраты США на ССЗ составили соответственно 237 и 444 миллиардов долларов [19].

Вышесказанное также актуально для Армении. По данным ВОЗ за 2008 г., из 864 зарегистрированных смертей (в возрастной группе 30-70 лет, на 100 000 населения) 378 (44%) приходилось на сердечно-сосудистую смертность (ССС) [8].

Таким образом, несмотря на успехи в сфере первичной и вторичной профилактики, развитие новых методов диагностики и лечения, ССЗ все

еще остаются ведущей причиной смертности во всем мире [4, 19, 24].

В развитых странах смертность от ИБС и, в частности, заболеваемость и смертность от острого ИМ (ОИМ) неуклонно уменьшались с началом 70-х гг., что связано с появлением таких классов препаратов, как статины, низкомолекулярные гепарины, ингибиторы гликопротеиновых рецепторов, и с распространением реваскуляризации в остром периоде ИМ (как медикаментозной, так и интервенционной) [3, 32]. По данным последних публикаций, улучшилась 30-дневная выживаемость при ОИМ. По данным Smolina K. et al., с 2002 по 2010 гг. заболеваемость ОИМ уменьшилась на 33% среди мужчин и на 31% среди женщин. 30-дневная смертность от ОИМ уменьшилась с 42 до 32,1% у мужчин в том же периоде и с 42,2 до 29,2% у женщин соответственно [33]. По данным Johansen H. et al., в Канаде 30-дневная смертность от ОИМ уменьшилась от 13,5% в 1995 г. до 10,6% в 2003 г. [21]. В то же время в долгосрочном плане СССР после перенесенного ИМ все еще остается достаточно высокой. Terkelsen C.J. et al. провели ретроспективный анализ в одном из регионов Дании среди лиц, перенесших ОИМ в 1999-2001 гг., по данным которого смертность в течение первого года составляла 32, 21 и 55% в группах ОИМ без элевации сегмента ST, ОИМ с элевацией сегмента ST и ОИМ с блокадой левой ножки пучка Гиса соответственно [34]. По данным Коек Н.Л. et al., 5-летняя смертность после перенесенного первого ИМ была 58% у женщин с диабетом и соответственно 42% у женщин без диабета [23].

В течение последних нескольких лет на базе НИИ кардиологии нами проводятся активные исследования в сфере прогнозирования исходов ОКС и ИМ, определения факторов кратко- и долгосрочного риска и определения соответствия разработанных шкал риска популяции больных, проходивших лечение в отделении острого ИМ. 5-летняя ССС после перенесенного ОИМ (2005–2006 гг.) составляла 35% (соответственно 28% в группе ИМ с элевацией сегмента ST и 44,1% в группе ИМ без элевации сегмента ST) [2]. Последующие исследования показали, что в долгосрочном плане постинфарктная смертность выше в группе ИМ без элевации сегмента ST, чем в группе ИМ с элевацией сегмента ST (36,7 и 23,9% соответственно) [1].

Таким образом, долгосрочный прогноз острого ИМ все еще остается неблагоприятным, несмотря на весь имеющийся прогресс, в особенности это касается ОИМ без элевации сегмента ST. Вышесказанное делает необходимым активную разработку и внедрение в клиническую практику соответствующих шкал по определению как краткосрочного, так и долгосрочного прогноза ОИМ. Это, в частности, касается групп больных высокого риска с наименьшим процентом выживаемости, что делает раннюю стратификацию риска жизненно важной при выборе наилучшей тактики лечения.

В последние годы проведена большая работа в сфере прогнозирования исходов ОКС и, в частности, ОИМ. Определен ряд факторов, обуславливающих худший краткосрочный и долгосрочный прогноз после перенесенного ОИМ; к таким факторам, в частности, относятся сахарный диабет (в том числе и уровень гипергликемии при поступлении), уровень креатинина в крови (как маркера почечной функции), возраст, пол, анамнез и т.д. [12, 28, 30, 31]. С целью раннего определения групп больных с наихудшим кратко- и долгосрочным прогнозом были разработаны несколько шкал, путем группирования отдельных факторов риска, к числу которых относятся, в частности, GRACE, PURSUIT, TIMI и др.; но только некоторые из них были внедрены в клиническую практику, что, в основном, связано с простотой и быстротой использования и достоверностью полученных результатов [5, 9, 11, 14, 16, 18, 20, 35].

В 1999 г. был организован *Глобальный регистр по острым коронарным синдромам* (GLOBAL REGISTRY OF ACUTE CORONARY EVENTS – GRACE), который является международной базой данных по слежению за исходами больных, поступивших с ОКС (ОИМ и нестабильная стенокардия – НС). Целью было создание многонационального регистра по ОКС с включением в исследование 10 000 больных ежегодно из разных демографических групп. На начальном этапе в регистр вошли 14 стран из 4 континентов (Аргентина, Австралия, Австрия, Бельгия, Бразилия, Канада, Франция, Германия, Италия, Новая Зеландия, Польша, Испания, Великобритания, США). Впоследствии число стран, включенных в исследование, было увеличено до 30 [36]. В регистр вошли больные (≥ 18 лет), поступившие в соответствующие отделения с диагнозом ОКС. На сегодняшний день в данный регистр уже вошли более 100 000 больных, что делает его одним из крупнейших регистров по ОКС.

Шкала риска GRACE довольно проста в использовании и позволяет быстро и достоверно рассчитать и определить риск для каждого конкретного больного. Для расчета риска по данной шкале используют следующие данные: возраст больного, систолическое артериальное давление и частоту сердечных сокращений при поступлении, уровень креатинина в сыворотке, выраженность острой сердечной недостаточности по Киллип (I-IV), наличие или отсутствие эпизодов остановки сердца и вид ОКС, отклонение сегмента ST от изолинии, уровень биохимических маркеров некроза в крови (тропонин Т и ферменты) [6, 15, 17]. По суммарному баллу больной распределяется в соответствующую группу риска: низкого, среднего и высокого (<108 – низкий риск, $109-140$ – средний риск, >140 – высокий риск).

Для облегчения работы была создана специальная программа-калькулятор, которая за считанные секунды рассчитывает риск при вводе соответствующих данных, тем самым делая весь процесс легким в использовании и достаточно быстрым [36].

В 2003 г. Grander C.B. et al. опубликовали работу на основе регистра GRACE, целью которой были определение факторов риска внутрибольничной смертности больных, поступивших с ОКС (всего спектра ОКС), и разработка простой модели (шкалы) по оценке этого риска. В исследование вошли 11 389 больных с ОКС, с или без элевации сегмента ST (в том числе 509 внутрибольничных смертей), которые вошли в данный регистр с 01.04.1999 по 31.03.2001 гг. и на основе которого была разработана мультивариантная модель логистической регрессии. Исследование показало, что следующие 8 независимых прогностических факторов риска, рассчитанных для когорты больных, – возраст, выраженность острой сердечной недостаточности по Киллип, систолическое артериальное давление при поступлении, наличие или отсутствие смещения сегмента ST от изолинии, наличие остановки сердца при поступлении, уровень креатинина в крови, наличие и увеличение уровня сердечных ферментов и частота сердечных сокращений, имеют наибольшее прогностическое значение для определения риска внутрибольничной смертности для всего спектра ОКС (нестабильная стенокардия, ОКС с и без подъема сегмента ST), на основе которого была разработана шкала риска GRACE [10, 18, 27].

В 2006 г. было опубликовано проспективное мультинациональное исследование Fox K.A.A. и др. В исследование вошли (04.1999 – 09.2005 гг.) примерно 44 000 больных с ОКС из 94 больниц (14 стран) из регистра GRACE. Целью данной работы была разработка шкалы по определению риска повторного ИМ и ССС после перенесенного ИМ в течение 6 месяцев. Конечными точками исследования были смерть и повторный ИМ. Было зарегистрировано 1989 внутрибольничных смертей, 1466 смертей и 2793 нефатальных повторных ИМ в период наблюдения. Независимыми предикторами риска являлись, кроме вышеперечисленного, и заболевания периферических сосудов [15]. Двумя годами ранее подобные результаты были опубликованы Eagle K.A. и др. [13]. По данным исследований было предложено включить в список факторов риска, определяющих риск ССС и повторного ИМ после ОИМ в течение 6 месяцев, кроме вышеперечисленных, и анамнестические данные перенесенных ИМ, проведенное аорто-коронарное шунтирование (АКШ) и первичную ангиопластику при поступлении (рисунок).

Изначально данная шкала риска была разработана для прогнозирования внутрибольничной смертности и ССС и повторного ИМ в течение 6 месяцев наблюдения. Однако последующие работы показали, что шкала может быть использована также для долгосрочного прогнозирования (5 лет).

GRACE ACS Risk Model
Global Registry of Acute Coronary Events

At Admission (in-hospital/to 6 months) | At Discharge (to 6 months)

Years Age
bpm HR
mmHg SBP
μmol/L Creatinine

Yes No In-hospital PCI
Yes No In-hospital CABG
Yes No Past history of MI
Yes No ST-segment depression
Yes No Elevated cardiac enzymes/markers
Yes No Congestive heart failure

Probability of Discharge To 6 months | Death | Death or MI
-- | --

US SI Risk Score

Reset

Рисунок. Программа по расчету риска после перенесенного ОИМ в периоде до 6 месяцев по GRACE (GRACE-Web Version)

В 2010 г. опубликована работа Fox K.A.A. et al., которая была проведена на основе данных о больных, включенных в регистр GRACE из центров в Великобритании и Бельгии. Общее число больных было 3721 (2065 из Великобритании и 1656 из Бельгии). Период наблюдения составил примерно 5 лет (1797 дней). Целью данного исследования были определение долгосрочного исхода ОКС и проверка гипотезы о том, что шкала риска GRACE является достоверным предиктором ССС и повторных ИМ после перенесенного ИМ в 5-летний период. Первичными конечными точками исследования были ССС и повторный ИМ; вторичными – инсульт и повторная госпитализация по причине ОКС. Было зарегистрировано 736 (19,8%) смертей (482 ССС (13%), 347 (9,3%) ИМ, 261 (7,7%) инсульт). Данная работа показала, что шкала GRACE является достоверным предиктором долгосрочного прогнозирования ОКС (С – статистический индекс был в пределах 0,70-0,77) [15, 26].

За последние несколько лет нами были проведены работы (общее число больных более 300), которые подтвердили, что шкала GRACE, разработанная главным образом для внутрибольничного и краткосрочного прогнозирования, может также быть использована для долгосрочного прогнозирования ОИМ [1,2].

За последние 10 лет опубликовано более 100 работ, где показано, что шкала риска GRACE имеет высокую прогностическую значимость в плане ИМ и НС (тем самым охватывая весь спектр ОКС) и позволяет с

достоверностью прогнозировать ССС и повторные случаи нарушения кровообращения (повторный ИМ и инсульт) после ОКС как на больничном этапе, так и в краткосрочном, и долгосрочном периодах. Разработанная на основе данного регистра шкала GRACE является на сегодняшний день единственной шкалой риска, в основе которой лежит многонациональная когорта больных ОКС, охватывающая весь спектр ОКС. Эта шкала очень проста в использовании, что позволяет применять ее уже на этапе отделения интенсивной терапии при поступлении больного и оказывать адекватную риску медицинскую помощь [16, 36].

Поступила 06.09.13

GRACE ռիսկի սանդղակի պրոգնոստիկ նշանակությունը սուր կորոնար համախտանիշի կարճաժամկետ և երկարաժամկետ կանխատեսման ժամանակ

Վ.Գ. Աղամյան, Ա.Լ. Չիլինգարյան, Մ.Դ. Մարտիրոսյան

Վերջին տարիներին գրանցվել է զգալի առաջընթաց սիրտ-անոթային հիվանդությունների կանխարգելման բնագավառում, մշակվել և ներդրվել են ախտորոշման և բուժման նորագույն մեթոդներ, սակայն սիրտ-անոթային հիվանդությունների մահացությունը շարունակում է մնալ բարձր զարգացած և զարգացող երկրներում (գլխավորապես սրտի իշեմիկ հիվանդության (ՄԻՀ) և ՄԻՀ սրացման՝ սուր կորոնար համախտանիշի (ՄԿՀ) հաշվին):

Կատարվել են բազմաթիվ հետազոտություններ ՄԿՀ-ի կարճաժամկետ և երկարաժամկետ ռիսկը գնահատելու և ռիսկի հնարավոր գործոնները հայտնաբերելու նպատակով: Կատարված աշխատանքների արդյունքում ստեղծվել են մի շարք սանդղակներ (GRACE, TIMI, PURSUIT և այլն), որոնք հնարավոր են դարձնում ռիսկի մի շարք գործոնների հանրագումարի արդյունքում կանխատեսել սուր կորոնար համախտանիշի հնարավոր ելքը: GRACE ռիսկի սանդղակը մշակվել է 1999 թ. ստեղծված GLOBAL REGISTRY OF ACUTE CORONARY EVENTS (30 երկիր, ավելի քան 100.000 հիվանդ) ռեգիստրի հիման վրա, նախատեսված լինելով որպես ՄԿՀ-ի կարճաժամկետ կանխատեսման սանդղակ (6 ամիս): Հետագա աշխատանքները հաստատեցին, որ նշված սանդղակը հանդիսանում է նաև երկարատև կանխատեսման՝ 5 տարի, հավաստի սանդղակ: Այսպիսով, GRACE սանդղակը հանդիսանում է ՄԿՀ-ի (անկայուն կրծքահեղձուկ, սրտամկանի սուր ինֆարկտ ST-հատվածի բարձրացմամբ և առանց) կարճաժամկետ և երկարաժամկետ կանխատեսման հավաստի սանդղակ:

Prognostic value of GRACE risk score as a predictor of short- and long-term events in patients with acute coronary syndrome

K.G. Adamyan, A.L. Chilingaryan, M.D. Martirosyan

Despite of the dramatic progress in the sphere of prevention of cardiovascular diseases, the availability of modern methods to diagnose and treat them, mortality and morbidity of cardiovascular diseases is still high in developed and developing countries (mainly because of ischemic heart disease – IHD and acute coronary syndrome – ACS).

There are a lot of studies aimed to find the risk factors of adverse events in patients with acute coronary syndrome. Recently there have been represented several risk scores (GRACE, TIMI, PURSUIT, etc.) to predict adverse events (death, recurrent myocardial infarction, stroke, etc.) in patients with ACS by summarizing different risk factors. The basis of the GRACE risk score is a GLOBAL REGISTRY OF ACUTE CORONARY EVENTS (GRACE, more than 30 countries and 100.000 involved patients), which was launched in 1999 with the purpose to involve approximately 10.000 patients per year with ACS (unstable angina – UA, acute myocardial infarction with ST-segment elevation – STEMI acute myocardial infarction without ST-segment elevation – NSTEMI). During the last 10 years there were published a number of studies which showed that GRACE risk score, which was developed as a short-term predictor of ACS, is a reliable predictor of short- (6 months) and long-term (5 years) outcomes of ACS.

Литература

1. Адамян К. Г., Мартirosян М. Д. и др. Шкала риска GRACE, как предиктор краткосрочных и долгосрочных исходов после острого инфаркта миокарда. Научные труды VIII Конгресса Ассоциации кардиологов Армении, май, 2011 г.
2. Мартirosян М. Д. Долгосрочный прогноз у больных инфарктом миокарда с elevацией сегмента ST и без нее. Научные труды IX Конгресса Ассоциации кардиологов Армении, май, 2013 г.
3. Allender S., Scarborough P., Peto V. et al. European cardiovascular disease statistics. European Heart Network, 2008.
4. Anderson J.L., Adams C.D., Antman E.M. et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines.
5. Antman E.M., Cohen M., Bernink P.J. et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: A method for prognostication and therapeutic decision making. JAMA, 2000;284:835–42.
6. Backus B.E., Six A.J., Kelder J.H. et al. Risk scores for patients with chest pain: evaluation in the emergency department. Curr. Cardiol. Rev., 2011 February; 7(1): 2-8.

7. Baldwin Wendy H. Population Bulletin 1977, Courtesy of the Population Reference Bureau, Inc., Washington, DC.
8. Black R.E. et al. Global Health Observatory, World Health Organization, 2008 report.
9. Boersma E., Pieper K.S., Steyerberg E.W. et al. for the PURSUIT Investigators Predictors of outcome in patients with acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation: Results from an international trial of 9461 patients. *Circulation*, 2000;101:2557–67.
10. Bradshaw P.J. et al. Validity of the GRACE acute coronary syndrome prediction model for six month post-discharge death in an independent data set. *Heart*, 2006;92:905-909.
11. Calvin J.E., Klein L.W., Vandenberg B.J. et al. Risk stratification in unstable angina. Prospective validation of the Braunwald classification. *JAMA*, 1995;273:136–41.
12. Collinson P.O. et al. Prospective audit of incidence of prognostically important myocardial damage in patients discharges from emergency department. *Br. Med. J.*, 2000;320:1702-5.
13. Eagle K.A., Lim M.J., Dabbous O.H. et al. A Validated Prediction Model for All Forms of Acute Coronary Syndrome: Estimating the Risk of 6-Month Post discharge Death in an International Registry. *JAMA*, June 9, 2004;291:2727-2733.
14. Florira M. et al. GRACE risk score in patients with acute coronary syndrome: the practical utility at hospital admission. *Acta Cardiologia*, 2009;64(1):133-134.
15. Fox K.A.A., Dabbous O.H., Goldberg R.J. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *Br. Med. J.*, 2006;333: 1091-1094.
16. Gale C.P. et al. Evaluation of risk scores for risk stratification of acute coronary syndromes in the Myocardial Infarction National Audit Project (MINAP) database. *Heart*, 2009;95:221-227.
17. Goldberg R.J., Currie K., White K. et al. Six-month outcomes in a multinational registry of patients hospitalized with an acute coronary syndrome (The Global Registry of Acute Coronary Events [GRACE]). *Am. J. Cardiol.*, 93, 288–293. doi: 10.1016/j.amjcard., 2003.10.006.
18. Granger C.B., Goldberg R.J., Dabbous O. et al. Predictors of hospital mortality in the Global Registry of Acute Coronary Events. *Arch. Intern. Med.*, 2003;163:2345–53.
19. Heidenreich P.A., Trogon J.G., Khavjou O.A., et al. Forecasting the future of cardiovascular disease in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circulation*, 2011;123:933–44.
20. Jacobs D.R., Kroenke C., Crow R. et al. PREDICT: A simple risk score for clinical severity and longterm prognosis after hospitalization for acute myocardial infarction or unstable angina: The Minnesota heart survey. *Circulation*, 1999;100:599–607.
21. Johansen H., Brien S.E., Fines P. et al. Thirty-day in-hospital revascularization and mortality rates after acute myocardial infarction in seven Canadian provinces. *Can. J. Cardiol.*, 2010, Aug-Sep;26(7):e243-8.
22. Karger S., Basel A.G. Emergence of Cardiovascular Diseases in Developing Countries, SRA Dodu, Cardiology, 1988, Vol. 75.
23. Koek H.L., Soedamah-Muthu S.S., Grobbee D.E. et al. Short- and long-term mortality after acute myocardial infarction: comparison of patients with and without diabetes mellitus. *Eur. J. Epidemiol.*, 2007 December; 22(12):883-888.
24. Lloyd-Jones D., Adams R., Carnethon M. et al. American Heart Association Heart and Stroke Statistical Update; May 25, 2009.
25. McLean S. et al. Use of the GRACE score by cardiology nurse specialists in the emergency department. *Br. J. Cardiac Nurs.*, 2010;5(2):91-95
26. Park Kl. et al. Risk-prediction model for ischemic stroke in patients hospitalized with an acute coronary syndrome (from the Global Registry of Acute Coronary Events). *Am. J. Cardiol.*, 2012;111950:628-635.
27. Pieper K.S., Gore J.M., Fitzgerald G. et al. Validity of a risk-prediction tool for hospital mortality: the Global Registry of Acute Coronary Events. *Am. Heart J.*, 2009, Jun;157(6):1097-105.

-
28. Reddan D.N. *et al.* Renal function, concomitant medication use and outcomes following acute coronary syndromes. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2005;20:2105-12.
 29. Roger V.L., Go. A.S., Lloyd-Jones D.M. *et al.* Heart disease and stroke statistics-2011 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*, 2011;123:e18-209.
 30. Santopinto J.J. *et al.* Creatinine clearance and adverse hospital outcomes in patients with acute coronary syndromes: findings from the global registry of acute coronary events (GRACE). *Heart*, 2003 Sep; 89(9):1003-8.
 31. Savonitto S. *et al.* Prognostic value of the admission ECG in acute coronary syndromes. *JAMA*, 1999;281:707-13.
 32. Scarborough P., Bhatnagar P., Wickramasinghe K. *et al.* Coronary heart disease statistics. British Heart Foundation, 2010.
 33. Smolina K., Wright F.L., Rayner M. *et al.* Determinants of the decline in mortality from acute myocardial infarction in England between 2002 and 2010: linked national database study. *BMJ*, 2012;344:d805.
 34. Terkelsen C.J., Lassen J.F., Norgaard B.L. *et al.* Mortality rates in patients with ST-elevation vs. non-ST-elevation acute myocardial infarction: observations from an unselected cohort. *Eur. Heart J.*, 2005;26:18-26.
 35. Yan A.T. *et al.* Risk scores for risk stratification in acute coronary syndrome: useful but simpler is not necessarily better. *Eur. Heart J.*, 2007.
 36. www.outcomes-umassmed.org/GRACE/confidentially.aspx

УДК 577.1+616-006.3.04+616.008

**Ժամանակակից պատկերացումները երեխաների մոտ
սարկոմայի որոշ տեսակների ախտաճնության,
ախտորոշման ու բուժման մեթոդների և դրանց
հեռանկարների վերաբերյալ**

Ս.Ս. Դադբաշյան^{1,2}, Պ.Ա. Ղազարյան^{1,3}, Ա. Հ. Զաքարյան^{1,2}

¹ՀՀ ԱՆ Պրոֆ. Ռ. Յոլյանի անվ. արյունաբանական կենտրոն

*² Երևանի Մխիթար Հերացու անվ. պետական բժշկական
համալսարան*

*³Երևանի պետական համալսարան
0014, Երևան, Ներսիսյանի փ., 7*

Բանալի բառեր. սարկոմայի տեսակներ, Յուինգի սարկոմա, բուժում,
երեխաներ

Վերջին տարիներին փափուկ հյուսվածքի և ոսկրային համա-
կարգի չարորակ նորագոյացությունների հետերոգեն տարբեր խմբերի
մոտ կլինիկական և լաբորատոր ախտորոշման ժամանակակից մե-
թոդների օգտագործմամբ հաջողվել է առանձնացնել միանման հատ-
կություններ ունեցող ուռուցքների խումբ: Այսպես, օրինակ՝ Ասկինի
պարզ նեյրոէկտոդերմալ ուռուցքը (primitive neuroectodermal tumor-
PNET) և էսթեզիոնեյրոբլաստոման իրենց բջջագենետիկական, կենսա-
քիմիական մորֆոլոգիական, իմունահյուսվածքաքիմիական, ուռուց-
քագենետիկական և մոլեկուլային կենսաբանական բնութագրմամբ
նման են Յուինգի սարկոմային [30]:

Հատուկ ուշադրության են արժանի կողերի չարորակ ուռուցք-
ները (ԿՉՈւ), որոնք բնութագրվում են ագրեսիվ ընթացքով, հիվանդու-
թյան վաղ շրջանում մետաստազների առաջացման բարձր հաճախա-
կանությամբ և ռեցիդիվով: Երեխաների մոտ Յուինգի սարկոմայի
ուռուցքի ընտանիքը (ՅՍՈւ) կազմում են ԿՉՈւ-ի բոլոր դեպքերի մինչև
95%-ը: Մնացած 5%-ը կազմում են խոնդրոսարկոման, օստեոսար-
կոման, ֆիբրոսարկոման, ոսկորների առաջնային լիմֆոման, որոնք
երեխաների մոտ հազվադեպ են հանդիպում:

Յուինգի սարկոմայով հիվանդների կեսից ավելին 10-20 տարեկան են [4]: Հիվանդությունը տղաների մոտ 2,5 անգամ ավելի հաճախ է հանդիպում, քան աղջիկների մոտ: Հիվանդության ի հայտ գալու ռիսկը մեծանում է կմախքի ակտիվ աճման և սեռական հասունացման շրջանում [13]: Յուինգի սարկոման կլինիկորեն բնութագրվում է մշտապես աճող ցավով, ախտահարված հատվածի այտուցով և վերջույթների ֆունկցիայի խանգարմամբ: Ծայրամասային նյարդերի ներգրավումը ախտաբանության մեջ ուղեկցվում է որոշակի նյարդային ախտանշանների առաջացմամբ [23]: Մոտ 40% դեպքերում առաջնային օջախները գտնվում են կմախքի կենտրոնական (տափակ), ավելի հաճախ կոնքի ոսկրերում, կողերում, ողնաշարում: Յուինգի սարկոման 20-30% դեպքերում տեղակայվում է պրոքսիմալ վերջույթներում և 30-40% դեպքերում՝ դիստալ մասերում [17]:

Յուինգի «ատիպիկ» կամ «խոշոր բջջային» սարկոմայի դեպքում ուռուցքային բջիջները ունեն մեծ չափեր, կլոր պոլիմորֆ կորիզներ և արտահայտված նուկլեոլներ: Ֆիտոպլազման ունի մեծ չափեր և արտահայտված սահմաններ, բարձր միտոտիկ ինդեքսը կարող է լինել թվացյալ:

1969թ. առաջին անգամ երեխաների մոտ նկարագրվեց արտակամախքային Յուինգի սարկոման (Ադյուսակ), որպես պարավերտեբրալ կլոր բջիջներով ուռուցք, որն առաջանում է փափուկ հյուսվածքներում և չի ուղեկցվում հարևան ոսկորների ախտահարմամբ: Ուռուցքը կարող է ի հայտ գալ ցանկացած տարիքում, ավելի հաճախ կյանքի 2-3-րդ տասնամյակում, երկու սեռի մարդկանց մոտ հավասարաչափ: Հաճախ այն տեղակայվում է պարավերտեբրալ շրջանում (ներառելով կրծքավանդակի պատը), որովայնից դուրս՝ հետին միջնապատում և ստորին վերջույթներում: Ուռուցքը հարուստ է անոթներով, կազմափոխված հատվածներում ունի հաստ պատեր, իսկ գալարուն անոթների առկայությունը բերում է հեմանգիոպերիցիտոմայի կամ չարորակ հեմանգիոէնդոթելիոմի կառուցվածքի նմանեցմանը: Կոլագենային և ռետիկուլային թելիկները ձևավորվում են ուռուցքը մասերի բաժանող ֆիբրոզային միջնորմում: Ուռուցքային բջիջներում՝ հատկապես ուռուցքի ծայրամասային մասերում պարունակվում է գլիկոգեն [6,21]:

PNET (primitive neuroectodermal tumor) հավաքական տերմին է, որը ներառում է նոզոլոգիական ձևերի շարք. Ասկինի ուռուցք, էսթեզիոնեյրոբլաստոմա և ծայրամասային պարզ նեյրոէկտոդերմալ ուռուցք [1,3]: Ծայրամասային պարզ նեյրոէկտոդերմալ ուռուցքը (Ադյուսակ) հանդիպում է 20 տարեկանից փոքր մարդկանց մոտ, ընդ որում հիվանդների 75%-ը կանայք են: Ուռուցքը հաճախ տեղակայված

է լինում նստատեղի հատվածում, ազդրի վերին երրորդական մասում և վերին վերջույթներում:

Աղյուսակ

ՅՄՈւ-ի ուռուցքային հյուսվածքի մանրադիտակային բնութագրիչները

Սարկոմայի անվանումը	Ուռուցքային հյուսվածքի բնութագրիչներ
	մանրադիտակային
Յուինգի սարկոմա	փոքր կլոր կամ օվալաձև բջիջներ, բազոֆիլային նուկլեոլների միջոցով արտահայտված կորիզ, անգույն, ոչ արտահայտիչ սահմաններով ցիտոպլազմա
Արտակմախքային Յուինգի սարկոմա	խոշոր կլոր կամ օվալաձև մոնոմորֆ բջիջներ, ցրված քրոմատինով կորիզներ, ցիտոպլազման աղքատիկ է և ունի վատ ուրվագծված սահմաններ
PNET	փոքր կլոր կամ օվալաձև մոնոմորֆ բջիջներ, մեծ չափի կորիզ, PAS ռեակցիան բացասական է
Ասկինի սարկոմա	միջին կլոր կամ օվալաձև մոնոմորֆ բջիջներ, մեծ չափի կորիզ, PAS ռեակցիան բացասական է
Էսթեզիոնեյրոբլաստոմա	ուռուցքների տարբերակման մակարդակից կախված լինում են 3 տիպի կառուցվածքներ. 1) Էսթեզիոնեյրոցիտոմա 2) Էսթեզիոնեյրոբլաստոմա 3) Էսթեզիոնեյրոէպիթելոմա

Դեռևս 1970-ական թթ. Ասկինը [10] նկարագրեց կրծքավանդակի պատի ուռուցքի մի քանի դեպք, որը ներկայումս հայտնի է Ասկինի ուռուցք անվանումով: Այդ ուռուցքի կլինիկական պատկերը պայմանավորված է կրծքավանդակի շրջանում տարածված, ինչպես նաև թոքերի, պլիրայի, կրծքավանդակի պատի ախտաբանական պատկերում ներգրավված մեծ ուռուցքային գոյացություններով (Աղյուսակ): Վաղ շրջանում հիվանդությունը զարգանում է առանց ախտանիշների դրսևորման: Ավելի ուշ դիտվում է պլիրալ արտահոսություն, շնչառության անբավարարություն, արյունախիտում, ինքնաթունավորման երևույթներ [8]:

Էսթեզիոնեյրոբլաստոման (Աղյուսակ) նեյրոէկտոդերմալ ուռուցք է, որը գտնվում է քթմաշանում և կլինիկորեն ի հայտ է գալիս շնչառության խանգարմամբ, քթից արյունահոսությամբ, քթարմատի այտուցմամբ, երբեմն նաև հոտառության խանգարմամբ [11]:

Ժամանակակից պատկերացումների համաձայն ուռուցքի վերջնական ախտորոշման համար էլնում են Յուինգի սարկոմայի և PNET-ի մորֆոլոգիայի առանձնահատկություններից: Վերջիններիս բջիջների բնորոշ է վիմենտինի էքսպրեսիան: Սակայն, ի տարբերություն Յուինգի սարկոմայի, PNET-ը բնութագրվում է հստակ նեյրոէկտոդերմալ տարբերակումով, որը արտահայտվում է նեյրոսպեցիֆիկ էնոլազի էքսպրեսիայով, սինապտոֆիզինով, CD57, S-100-ով, ինչպես նաև Leu-7-ով [9]:

Յուինգի սարկոման բջջագենետիկորեն բնութագրվում է $t(11;22)$ ($q24;q12$) դարձելի տրանսլոկացիայով [14]: 11-րդ քրոմոսոմում գտնվող FLI1 գենը կապվում է 22-րդ քրոմոսոմի EWS գենի հետ, ինչի արդյունքում ստացվում է FLI1/EWS ընդհանուր գենը:

Յուինգի սարկոմայով հիվանդների 85%-ի մոտ հանդիպում է տրանսլոկացիայի տվյալ ձևը: ԴՆԹ-ի կլոնավորված հաջորդականությունները թույլ են տալիս հայտնաբերել Յուինգի սարկոմայի քիմերային գենը, որը ստացվել է $t(11;22)$ ($q24;q12$) դարձելի տրանսլոկացիայի ժամանակ [12]: Այդ դեպքում առաջացած օլիգոնուկլեոտիդային հաջորդականությունների խախտումը բերում է ուռուցքային բջիջների մահվան, որն էլ կարող է դիտվել որպես Յուինգի սարկոմայի թերապևտիկ բուժման մեթոդների կատարելագործման գործոն [27]:

Յուինգի սարկոմայի ժամանակ $t(11;22)$ տրանսլոկացիայից բացի հանդիպում է (մոտ 10% դեպքերում) 21 և 22-րդ քրոմոսոմների միջև ընթացող այլընտրանքային տրանսլոկացիա՝ $t(21;22)$: Վերջերս հայտնաբերվել է տրանսլոկացիայի ևս մեկ ձև՝ $t(7;22)(p22;q12)$, որը նկարագրվել է Յուինգի սարկոմայի դեպքում: Բացի դրանից Յուինգի սարկոմայի բջիջներում հայտնաբերվել են բջջագենետիկ խանգարումներ՝ $t(1;16)$, $der(16) t(1;16)$ 1q մասնիկի տրիսոմիա, $der(16) t(1;16)$ ($q21;q13$) [14], 8-րդ քրոմոսոմի տրիսոմիա [18]:

Հիվանդության զարգացման ընթացքը գնահատելու համար մինչ բուժումը և բուժումից հետո իրականացվում է համակարգչային և մագնիսառեզոնանսային տոմոգրաֆիա, որպեսզի բացահայտվի ուռուցքի զարգացման փուլը և նրա զարգացման դինամիկան [5]:

Բուժման արդյունքները շատ հաճախ կախված են ուռուցքի տարածվածությունից: Սովորաբար հետազոտողները առանձնացնում են PNET-ի տեղակայված և տարածված ձևերը նշանակելով M0 և M1: Հիվանդների խմբավորումը ըստ փուլերի առաջարկվել է ԱՄՆ-ի Ազ-

զային ուռուցքաբանական ինստիտուտի կողմից: I փուլ՝ առանց մետաստազների, առաջնային օջախի տրամագիծը < 5 սմ (հնարավոր է ամբողջությամբ հեռացվի), II փուլ՝ նման է նախորդին, բայց ուռուցքի մանրադիտակային տարրեր են մնում, III փուլ՝ ուռուցքը > 5 սմ (վիրահատելի չէ), IV փուլ՝ հայտնաբերվում են փոքր մետաստազներ: Ուռուցքի հեռացումից հետո ռեցեդիվները բավականին բնորոշ են և հաճախ տեղակայվում են վիրահատական գոտում և թոքերում: Կմախքում, գլխուղեղում, երիկամներում երբեմն հայտնաբերվում են մետաստատիկ օջախներ [7]:

Հիվանդների 10-20%-ի մոտ հնարավոր է իրականացնել ուռուցքի ռադիկալ հեռացում [7]:

Չնայած շատ հեղինակներ նշում են քիմիոթերապիայի նկատմամբ ուռուցքների ցածր զգայունությունը, այնուհանդերձ որոշ հիվանդների մոտ հաջողվում է հասնել ուռուցքային պրոցեսի մասնակի ռեմիսիայի կամ վերջին հաշվով՝ կայունացման [7,19]:

ՅՄՈւ-ի բարձր զգայունությունը ճառագայթային բուժման նկատմամբ հաստատվել է J. Ewing-ի (Յուինգի) կողմից, որը հանդիսանում է այդ հիվանդության առաջին հետազոտողը և բնութագրողը [28]: 50-60 Գր գումարային դոզայով ճառագայթային բուժումը (ՃԲ) երկար ժամանակ (անցյալ դարի 20-60-ական թթ.) համարվել է ԿՉՈւ-ի բուժման միակ մեթոդը: Այն դեպքերում, երբ Յուինգի սարկոման տեղակայված է կողերում, ելնելով ստորեւ ներկայացված պատճառներից, համապատասխան վիրահատական միջամտություն չէր կիրառվում.

1. Չնայած ՃԲ-ի բարձր դոզաների կիրառմանը հազվադեպ էր հաջողվում ուռուցքի չափերը փոքրացնել և իրականացնել վիրահատություն,
2. ՃԲ-ի ավարտից անմիջապես հետո հաճախ դիտվում էր ուռուցքի չափերի արագ վերականգնում,
3. XX դարի առաջին կեսին երեխաների մոտ տեխնիկապես հնարավոր չէր իրականացնել կրծքավանդակի պատի ընդարձակ մասնահատում:

Ինտենսիվ թերապիայի և վիրաբուժական մեթոդների կատարելագործումը հնարավորություն տվեց իրականացնել կողերում տեղակայված ուռուցքների վիրահատություններ, սակայն նույնիսկ ՃԲ-ից հետո վիրահատության միջոցով ուռուցքի հեռացման փորձերը վատ ավարտ են ունենում: Հատկանշական է, որ վիրահատական նյութերի հյուսվածքաբանական հետազոտությունների ժամանակ գործնականում՝ 100% դեպքերում, հայտնաբերվում են տեղային ռեցիդիվների զարգացմանը նպաստող ուռուցքային բջիջներ, ինչպես նաև մեծ թվով տեղային և մետաստատիկ ռեցիդիվներ [15]: Մոնոքիմիոթերապիան,

հետազայում ցիտոստատիկների կոմբինացված կիրառումը ՅՄՈւ-ով երեխաների մոտ տվեց բուժման արդյունավետության բարձրացում: Առանց ռեցիդիվների կենսակայունությունը (ԱՌԿ) 10%-ից բարձրացավ մինչև 40-70%: Կատարված հետազոտություններով հաստատվել են ՅՄՈւ-ի բուժման ակտիվ ցիտոստատիկներ՝ վինկրիստին, դակտինոմիցին, ադրիամիցին: Բոլորի կողմից ընդունվեց VAC (վինկրիստին+ադրիամիցին+ցիկլոֆոսֆամիդ) կոմբինացիան, որի մեջ հաճախ ներառում են նաև դակտինոմիցինը [15,20]: Այդ հետազոտություններով էլ հաստատվեց բարձր դոզաներով ցիտոստատիկների ցիկլային պոլիքիմիոթերապիայի (ՊՔԹ) կիրառման արդյունավետությունը (բուժման կուրսերի միջև ընկած ժամանակահատվածը 3 շաբաթ է)՝ ստանդարտ դոզայով պրեպարատների ամեն շաբաթ նշանակումների համեմատ: Սակայն վերջույթներում ՅՄՈւ-ի առանցքային կմախքի (կոնքոսկր, ողեր, կողեր, ուս, անրակ) ախտահարման ժամանակ ԱՌԿ-ի ցուցանիշը ցածր է [15,20,28]: Հիմք ընդունվեցին Յուինգի սարկոմային բնորոշ հետևյալ հիմնական առանձնահատկությունները.

1. Մեծ չափի (100-200 սմ³) ուռուցքի բարձր հաճախականություն, որով զիջում են միայն կոնքոսկրի ՅՄՈւ-ին [26]:
2. Ուռուցքի տեղակայումը սրտի, թոքերի, ստոծանու, երիկամի, ողերի շրջանում տեխնիկապես դժվարեցնում է վիրահատական միջամտությունը և ՃԲ-ի անցկացումը: Որոշ հետազոտողներ [2,20,26] ընդգծում են, որ անգամ կրծքավանդակի պատի, ստոծանու, թոքերի և սրտապարկի մեծ ռեզեկցիայի պայմաններում չէր հաջողվում ուռուցքի ռադիկալ հեռացում: Քննարկվում են հյուսվածքների վրա ՃԲ-ի ախտահարող ազդեցության որոշ հիմնախնդիրներ՝ կապված զարգացող բարդության (կարդիոմիոպատիա, պսակային զարկերակների կարծրացում, թոքերի ֆիբրոզ և այլն) հետ:
3. Նկարագրված դեպքերում պլևրալ խոռոչի առկայությունը ապահովում է նրանում պատվաստման ճանապարհով ուռուցքային բջիջների տարածումը: Այդ դեպքում անհնար է դառնում ռադիկալ վիրահատություն իրականացնել: ՊՔԹ-ի ստանդարտ ռեժիմի կիրառումը թույլ չի տալիս ապահովել պլևրալ հեղուկում ուռուցքային բջիջների ոչնչացման համար ցիտոստատիկների բավարար կոնցենտրացիա:

Պլևրալ խոռոչում հիվանդության վերահսկման միակ միջոց է համարվում ՃԲ-ի իրականացումը ամբողջ հեմիտորաքսով մեկ:

Երեխաների մոտ ՅՄՈւ-ի խնդիրների բուժմանը նվիրված առաջին աշխատանքները ներկայացվել են P. R. Thomas-ի աշխատություններում [28]: 1973-1978թթ. IEES-I (ԱՄՆ) հետազոտման շրջանակ-

ներում գնահատվել են ՅՄՈւ-ով 36 հիվանդների բուժման արդյունքները, երբ դիտվել է ռադիկալ վիրահատությունների իրականացման ցածր հաճախականություն (25 վիրահատվածներից 8-ը, 32%), որը թույլ է տալիս վիրահատության իրականացումը ՊՔԹ-ից առաջ: Հատկանշական է, որ "second look" տիպի կրկնվող վիրահատություններ չեն կատարվել: ՃԲ իրականացվել է կողի ամբողջ երկարությամբ, ինչպես կրծքավանդակի պատի վիրահատության դեպքում: Տեղային վերահսկման նման մոտեցման դեպքում նկատվել է ոչ մետաստատիկ ռեցիդիվների բարձր հաճախականություն՝ 5 (20%), այդ թվում 4 (16%) տեղային և 1 (4%) ռեգիոնալ (ռեցիդիվ պլերալ դաշտում): ՅՄՈւ-ի մետաստատիկ ձևերը ունեցել են մահացու ելք: ՅՄՈւ-ի տեղային տարածվածության ձև ունեցող հիվանդների բուժման արդյունքները լավ են ստացվել: 5-ամյա ԱՌԿ-ը կազմում է 50%, ինչը կարող է բացատրվել հիվանդների փոքր թվով: Հետազոտություններում նկատվել է ՃԲ բարդացման բարձր հաճախականություն: Բերվել են J.L. Grosfeld-ի [15] և աշխատակիցների տվյալները 1974-1987 թթ. James Whitcomb Riley (ԱՄՆ) մանկական հիվանդանոցում ՅՄՈւ-ով 7 երեխաների բուժման արդյունքների մասին: Բոլոր հիվանդները անցել են կոմբինացված տեղային վերահսկում (վիրահատություն + ՃԲ), իսկ վիրահատությունը իրականացվել է ՊՔԹ-ից առաջ: Վիրահատությունը իր մեջ ներառում է ախտահարված կողերի պարտադիր հեռացում (էկզարտիկուլյացիա), ինչպես նաև հարևան կողերի/կրծքավանդակի պատի ռեզեկցիա: Բոլոր դեպքերում կիրառվել է սինթետիկ նյութերով կոմբինացված պրոթեզային պլաստիկա (Marlex, Prolen, Gortex): Հեղինակների կարծիքով ամենալավ արհեստական նյութը Gortex-ն է: Վիրահատությունից և ՃԲ-ից հետո ի հայտ է գալիս արտահայտված սկոլիոզ, որը հիվանդների 28%-ի մոտ պահանջում է վիրահատական շտկում: Տեղային ռեցիդիվներ չեն եղել, իսկ հիվանդների 6-ամյա ԱՌԿ-ը կազմում է 57%:

Հետաքրքիր են նաև B. Rao-ի [22] կողմից հրատարակված 1971-1986 թթ.-ին St Jude Children Research Hospital-ում (ԱՄՆ) ՅՄՈւ-ով 23 հիվանդ երեխաների բուժման արդյունքները: Նախավիրահատական ՊՔԹ իրականացրել են հիվանդների 30%-ի մոտ: Հեղինակները ուսումնասիրել են ինտենսիվ ՊՔԹ-ի արդյունքները 14 երեխաների մոտ: Ցիտոստատիկների մեծ դոզաների ներմուծումը թույլ տվեց 4 հիվանդների մոտ հրաժարվել կրծքավանդակի պատի ռեզեկցիայից և սինթետիկ նյութերով պլաստիկայից, իսկ 8 հիվանդների մոտ՝ ՃԲ-ից, դրանով իսկ փոքրացնելով բարդությունների զարգացման հաճախականությունը (սկոլիոզ, թոքերի ֆիբրոզ, կարդիոմիոպատիա): Կողերի հետին մասի ախտահարման դեպքում իրականացվում է նրա էկզար-

տիկուլյացիա, իսկ առջևի հատվածի ախտահարման ժամանակ՝ կողի ռեզեկցիա մինչև հետին ենթամկանային գծի պրոեկցիան: Այդ պայմաններում տեղային ռեցիդիվներ չեն եղել, տեղակայված ՅՍՈւ-ով հիվանդ երեխաների 5-ամյա կենսակայունության տոկոսը առանց ռեցիդիվների՝ ԱՌԿ հասել է մինչև 100%, իսկ մետաստազների առկայության դեպքում՝ 50%:

Այլ գիտնականների [20] 1918-1991 թթ. ժամանակահատվածին վերաբերող առանց մետաստազների ՅՍՈւ-ով բուժման տվյալներով՝ 31 հիվանդներից 23-ի մոտ բուժումը իրականացվել է ըստ CESS86-ի ինտենսիֆիկացված արձանագրությունների (պրոտոկոլների), որտեղ ցիկլոֆոսֆամիդը փոխարինվել է իֆոսֆամիդով: Բոլոր հիվանդների մոտ իրականացրել են նախափիրահատական ՊՔԹ: Ըստ այդ հեղինակների՝ միանգամայն բավարար էր համարվում կողերի/կրծքավանդակի պատի վիրահատությունը, սակայն ռադիկալ վիրահատություն հնարավոր է իրականացնել միայն հիվանդների 57,6%-ի մոտ: Վիրահատված հիվանդների խմբում դիտվել է 7 (26,9%) տեղային ռեցիդիվներ, իսկ ԱՌԿ-ը կազմել է 61%: Կանխորոշիչ գործոնների ուսումնասիրություններով հաստատվել է, որ կողերի հետին մասում տեղակայված ուռուցքով և ախտահարված կողերով հիվանդների մոտ կանխատեսումները բարեհաջող չեն:

Հետաքրքիր են նաև N. Sirvent-ի [27] խմբի կողմից 1984-1997 թթ.-ին SFOP (EW84, EW88, EW93, Ֆրանսիա) իրականացված առանց մետաստազների ՅՍՈւ-ով 57 հիվանդների բուժման տվյալները: ՊՔԹ-ի տարբեր ծրագրերով բուժման իրականացումը տվել է այլ պատկեր: Նրանց կողմից EW93 արձանագրության շրջանակներում իրականացվել է բարձր դեղաչափային ՊՔԹ՝ ծայրամասային ցողունային բջիջների աուտոփոխպատվաստման հետ միասին: Ինդուկտիվ ՊՔԹ-ն իրականացրել են հիվանդների 91%-ի մոտ: Կատարվել է 55 վիրահատություն, 5-ը՝ ՊՔԹ-ից առաջ (բոլորը՝ ոչ ռադիկալ), 50-ը՝ ՊՔԹ-ից հետո (20%-ը՝ ոչ ռադիկալ): Ոչ ռադիկալ վիրահատությունների դեպքում իրականացվել է հետվիրահատական ՃԲ: Դիտվել է 12 (22%) տեղային ռեցիդիվներ, իսկ 10-ամյա ԱՌԿ-ը կազմում է 62%: Բացահայտվել է անբարեհաջող կանխորոշման մեկ գործոն՝ ցածր կամ միջին բուժական պաթոմորֆոզ, որի առկայության դեպքում հիվանդների 10-ամյա ԱՌԿ-ը կազմում է 39%: Պարզվել է, որ պլևրալ հեղուկի բջջաբանական հետազոտությունների ժամանակ մեծածավալ պլևրիտի և/կամ ուռուցքային բջիջների բացահայտման դեպքում անհրաժեշտ է ՃԲ: Տեղային տարածվածությամբ ՅՍՈւ-ով հիվանդների 15,7%-ի մոտ հայտնաբերվել են տեղային ռեցիդիվներ:

Ըստ R.C. Shamberger-ի և համահեղինակների [24-26]՝ պետք է

կիրառել վիրաբուժական հատուկ մոտեցում: Կողերի Էկզարտիկուլյացիան կատարել այնպես, որ ՅՄՈւ-ի դեպքում ոսկրածուծի ամբողջ դաշտը դիտվի որպես ուռուցքային բջիջների տարածման տեղամաս, որի հետ կապված գոյություն ունի «ցատկող» և skip-մետաստազների բարձր ռիսկ [24]: Հեղինակները [25] տվյալներ են ներկայացնում նաև առանց մետաստազների ՅՄՈւ-ով 98 հիվանդների բուժման վերաբերյալ: Կիրառել են ինտենսիվ ՊՔԹ՝ իֆոսֆամիդ+էտոպոզիդ համակցումով: Նման համակցումը ԱՌԿ-ը բարձրացրել է մինչև 64%: Նախավիրահատական ՊՔԹ կիրառվել է հիվանդների 72%-ի մոտ, ինչն էլ թույլ է տվել իրականացվող ռադիկալ վիրահատությունների քանակը մեծացնել մինչև 77%: Հետվիրահատական ՃԲ-ն անհարաժեշտ էր նախավիրահատական ՊՔԹ անցած հիվանդների 40%-ին, իսկ 70,8% դեպքերում, երբ վիրահատությունը իրականացվել է մինչ ՊՔԹ-ն ($p=0,016$): 5-ամյա ԱՌԿ-ը կազմում է 56%: Հեղինակները հաստատում են ինդուկտիվ ՊՔԹ-ից հետո վիրահատության անհրաժեշտությունը:

Վերոհիշյալ աշխատանքների արդյունքների ամփոփումից հետևում է, որ հեղինակների մեծ մասի կարծիքով ՅՄՈւ-ով հիվանդ երեխաների մոտ անհրաժեշտ է իրականացնել նախավիրահատական ՊՔԹ, այնուհետև՝ ախտահարված կողերի ամբողջությամբ հեռացում: Դեռևս լիովին մշակված չէ մետաստազներով հիվանդ երեխաների բուժման ստրատեգիան՝ այդ ոլորտում մեծ կլինիկական նյութի հիման վրա բազմակողմանի հետազոտությունների արդյունքների բացակայության պատճառով:

Поступила 26.03.13

Современные представления о патогенезе, методах диагностики, терапии некоторых видов сарком у детей и их перспективах

С.С. Дагбашян, П.А. Казарян, А.Г. Захарян

В обзоре представлены современные литературные данные о патогенезе, диагностике и перспективах лечения некоторых видов сарком Юинга у детей. Даны рекомендации к применению эффективных методов их терапии. Однако в связи с малым числом наблюдений оптимальных программ лечения злокачественной опухоли ребер детского возраста не существует, требуется дальнейшее изучение данной проблемы.

Modern conceptions on the pathogenesis, methods of diagnosis, treatment and their perspectives at Ewing's sarcoma in children

S.S. Daghbashyan, P.A. Ghazaryan, A.H. Zakaryan

The review presents the current literature data about pathogenesis, diagnosis and treatment perspectives of Ewing's sarcoma in children. Recommendations for application of effective methods of therapy are given. However, an optimal treatment program for malignant tumors of ribs in children has not been developed yet due to a small number of observations.

Գրականություն

1. Алиев М.Д., Мехтиева Н.И., Бохан Б.Ю. Факторы прогноза саркомы мягких тканей. *Вопр. онкол.*, 2005, 46 (3), с. 47–52.
2. Глеков И.В., Иванова Н.М., Пашков Ю.В. и др. Лучевая терапия в комплексном лечении саркомы Юинга у детей. Тезисы докладов III съезда детских онкологов России. М., 2004.
3. Давыдов М.И., Мачаладзе З.О., Полоцкий Б.Е. и др. Мезенхимальные опухоли средостения (обзор литературы). *Сибирск. онкол. журнал*, 2008, 1 (25), с. 64–74.
4. Дурнов Л.А., Голдбенко Г.В., Курмашов В.И. *Детская онкология*, М., 1997.
5. Карташова О.М., Анненкова И.В., Карташов М.В. Лучевая диагностика периферической примитивной нейроэктодермальной опухоли у детей. *Детская больница*, 2010, 3, с. 47–52.
6. Краевский Н.А., Смольянинникова А.Г., Саркисова Д.С. Патологоанатомическая диагностика опухолей человека. М., 1993, т.1, с. 338-339; 433-436.
7. Кузьмин И.В. Незрелая периферическая нейроэктодермальная опухоль. М., *Онкология легких*. 2008. <http://www.remedium.ru/drugs/doctor/oncology/detail.php>.
8. Махсон А.Н., Попов М.С., Кузьмин В.П. и др. Незрелая периферическая нейроэктодермальная опухоль (Аскина) 2012. <http://www.ikzm.narod.ru/new/pnet.htm>
9. Семенова А.И. Саркома Юинга: характеристика заболевания, особенности диагностики, лечебная тактика. *Практ. онкол.*, 2010, 11, (1), с. 45–52.
10. Askin F.B., Rosai J., Sibley R.K. et al. Malignant small cell tumor of the thoracopulmonary region in childhood: a distinctive clinicopathology entity of uncertain histogenesis. *Cancer*, 1979;43:2438-2451.
11. Banerjee A.K., Sharma B.S., Vashista R.K. et al. Intracranial olfactory neuroblastoma: evidence for olfactory epithelial origin. *J. Clin. Patol.*, 1992;45:299-302.
12. Dellattre O., Zucman J., Plougastel B. et al. The Ewing family of tumors - A subgroup of small-round-cell tumors defined by specific chimeric transcripts. *Nature*, 1992;359:162-165.
13. Dos Santos Silva I., Swerdlow A.J. Sex differences in the risks of hormone-dependent cancers. *Am.J.Epidemiol.*, 1993; 138: 10-28.
14. Douglass E.C., Valentine M., Green A.A. et al. t(11;22) and other chromosomal rearrangements in Ewing's sarcoma. *JNCI*, 1986; 77:1211-1215.
15. Grosfeld J.L., Rescorla F.J., West K.W. et al. Chest wall resection and reconstruction for malignant conditions in childhood. *J. Ped. Surg.*, 1988, Vol. 23, 7, p. 667–673.
16. Huvois A.G. Bone tumor. Diagnosis, treatment and prognosis. Saudenders. Philadelphia, 1991.

17. *Jurgens H., Exner U., Gadner H. et al.* Multidisciplinary treatment of primary Ewing's sarcoma of bone. A 6-year experience of a European cooperative trial. *Cancer*, 1988;61:349-357.
18. *Mugneret F., Lizard S., Aurias A. et al.* Chromosomes in Ewing's sarcoma. II. Nonrandom additional changes, trisomy 8 and der(16)t(1;16). *Cancer Genet.Cytogenet.*,1988;32:239-245.
19. *Neef H.* The role of surgery in diagnosis and treatment of mediastinal malignance. *Lung*, 2010; 168, (Suppl 1): 1153–61.
20. *Ozaki T., Lindner N., Hoffmann A. et al.* Ewing's sarcoma of the ribs. A report from the Cooperative Ewing's sarcoma Study. *Eur. J. Can.*, 1995, Vol. 31A, 134/14, p. 2284–2288.
21. *Perentes E., Rubinstein L.J.* Immunohistochemical recognition of human neuroepithelial tumors by anti-Leu 7 (HNK-1) monoclonal antibody. *Acta Neropathol.(Berl.)*, 1986;69:227-233.
22. *Rao B., Ann Haves F., Thompson E.I. et al.* Chest wall resection for Ewing's sarcoma of the rib: an unnecessary procedure. 1988. Updated in 1995. *Ann. Thorac. Surg.*, 1995, Vol. 60, 5, p. 1454–1455.
23. *Rosen G.* Management of malignant bone tumors in children and adolescents. *Pediatr. Clin. North. Am.*, 1976;23:183-213.
24. *Shamberger R., Grier H.* Ewing's sarcoma. Primitive neuroectodermal tumor of the chest wall. *Sem. Ped. Surg.*, 2001, Vol. 10, 3, p. 153–160.
25. *Shamberger R., LaQuaglia M., Gebhardt M. et al.* Ewing's sarcoma. Primitive neuroectodermal tumor of the chest wall: impact of initial versus delayed resection on tumor margins, survival, and use of radiation therapy. *Ann. Surg.*, 2003, Vol. 238, 4, p. 563–568.
26. *Shamberger R.C., LaQuaglia M.P., Krailo M.D. et. al.* Ewing sarcoma of the rib: results of an Intergroup study with analysis of outcome by timing of resection. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 2000, Vol. 119, 6, p. 1154–1161.
27. *Sirvent N., Kanold J., Levy C. et al.* Nonmetastatic Ewing's sarcoma of the ribs: the French Society of pediatric oncology experience. *Eur. J. Can.*, 2002, Vol. 38, p. 561–567.
28. *Thomas P.R., Foulkes M.A., Gilula L.A. et al.* Primary Ewing's sarcoma of the ribs: a report from the Intergroup Ewing's sarcoma Study. *Cancer*, 1983, Vol. 51, p. 1021–1027.
29. *Toretsky J.A., Connell Y., Neckers L. et al.* Inhibition of EWS-FLI-1 fusion protein with antisense oligodeoxynucleotides. *J.Neurooncol.*,1997 Jan;31(1-2):9-16.
30. *Workman M.L., Soukup S.W., Neely J.E. et al.* Biologic characteristics of four Ewing's sarcomas. *Cancer Genet. Cytogenet.*, 1985;15:215-225.

УДК 6/6.72-018.3

Современные методы восстановления суставного гиалинового хряща при остеоартрите

**А.Л. Торгомян, А.К. Гамбарян, А.А. Асратян,
Д.Н. Худавердян**

*Кафедра физиологии ЕГМУ им. М.Гераци
0025, Ереван, ул. Корюна, 2*

Ключевые слова: остеоартрит, гиалиновый хрящ, хондроцит, регенерация хряща

Одной из актуальных и недостаточно разработанных проблем современной артрологии является лечение локальных травматических повреждений и заболеваний суставного хряща. Известно, что независимо от генеза повреждения хряща не обладают способностью спонтанного излечения, что может привести в дальнейшем к распространенному дегенеративному поражению сустава, прогрессивной потере хрящевой ткани и возникновению необратимых вторичных артрозных изменений [20]. Несмотря на значительные достижения в замене пораженных суставов, т.е. их эндопротезировании, бесспорным остается тот факт, что искусственные суставы не в состоянии в полной мере обеспечить долговечность и нормальную функцию синовиального сустава. Сложные структуры синовиального сустава, которые развивались и совершенствовались сотни миллионов лет, были сформированы в результате взаимодействия множества различных тканей: капсулы сустава, связок, менисков, субхондральной кости, синовиальной оболочки, гиалинового хряща. Все эти ткани в разной степени обладают способностью самовосстанавливаться и приспосабливаться к различным изменениям в функции сустава, обеспечивая в нем движения с меньшим уровнем трения, чем в любом самом совершенном искусственном механизме, включая эндопротезы суставов. Тканью, которая вносит наибольший вклад в функцию сустава и обладает экстраординарными функциональными возможностями, является гиалиновый хрящ [18].

Почти 250 лет врачи и ученые ищут хирургические пути восстановления суставных поверхностей синовиальных суставов после повреждения хряща. В последние 50 лет наметился некоторый прогресс в исследованиях, посвященных разработке методик хирургического восстановления суставного хряща при его повреждениях и заболеваниях. Основной зада-

чей при этом является обеспечение оптимальных условий для регенерации или репарации хрящевой ткани. Репарация подразумевает восстановление поврежденной суставной поверхности путем замещения дефекта хряща новой тканью, представляющей собой волокнистый хрящ, не способный полностью восстановить структуру и функцию нормального гиалинового суставного хряща. При регенерации формируется новая суставная поверхность, которая по существу представляет собой оригинальный гиалиновый хрящ [19]. Многочисленные экспериментальные и клинические исследования показали возможность лечения хряща с приостановлением его дальнейшего разрушения и даже с восстановлением.

Как известно, суставной хрящ обладает слабо выраженной регенераторной способностью. Являясь аваскулярной тканью, хрящ содержит единственный тип клеток, хондробласт-хондроцит, которые образуют три зоны: поверхностную, среднюю и глубокую. До сих пор были предприняты многочисленные попытки для разработки доступных терапевтических подходов, направленных на устранение воспаления и восстановление поврежденной хрящевой ткани. Данный обзор посвящен обсуждению проблемы регенерации суставного гиалинового хряща, который, являясь аваскулярной тканью, полностью лишен и нервных окончаний. Мы попытаемся разобраться в различных процедурах, используемых в настоящее время для активации регенерации суставного хряща, и определиться в вопросе перспектив таких исследований.

Трансплантация мягких тканей

Трансплантации надкостницы и надхрящницы в области дефектов в полную толщину суставного хряща нашли широкое применение на опытных животных и в клинических испытаниях на человеке. При этом были получены разнообразные результаты, и в некоторых случаях отмечалось образование гиалинового хряща, как ткани, восстанавливающей область дефекта. Было также показано, что нет существенной разницы между рубцовой тканью, которая формировалась из надхрящницы или надкостницы [49, 64]. Надкостница, однако, является доступной для трансплантации и, следовательно, нашла более широкое использование в экспериментах такого рода.

Надкостница обладает выраженным хондрогенным потенциалом, что проявляется в процессе развития скелета и при заживлении переломов костей [50]. Способность надкостницы образовывать хрящевую ткань объясняется наличием в камбиальном слое молодых клеток-предшественников хондроцитов. Как известно, снаружи кость покрыта надкостницей (периост), состоящей из наружного волокнистого слоя и внутреннего остеогенного (камбиального). Наружный слой образован волокнистой соединительной тканью. Внутренний – содержит молодые клетки различ-

ной степени дифференцировки – камбиальные стволовые клетки, преостеобласты, прехондробласты и остеобласты. Камбиальные клетки веретеновидной формы имеют небольшой объем цитоплазмы и умеренно развитый синтетический аппарат. Преостеобласты, прехондробласты – энергично пролиферирующие клетки овальной формы. *In vitro* исследования показали, что процесс дифференцировки хондроцитов начинается в зоне камбиального слоя периоста, находящейся в непосредственном соприкосновении с костной тканью, и прогрессирует в сторону волокнистого слоя. Однако при этом волокнистый слой надкостницы не трансформируется в хрящевую ткань. Рост новообразованного хряща направлен в сторону от волокнистого слоя, т.е. является аппозиционным, предполагая, что клетки-предшественники хондроцитов находятся в камбиальном слое непосредственно под волокнистой частью периоста [36]. Использование надкостницы для восстановления дефектов в полную толщину суставного хряща экспериментально включает в себя несколько этапов: в первую очередь, создание дефекта в полную толщину хряща и диаметром 4 мм и удаление 1-2 мм субхондральной кости. Затем периостальный трансплантат имплантируется в область дефекта, при этом камбиальный слой направлен кверху, т.е. в сторону гиалинового хряща противоположной суставной поверхности, трансплантат удерживается на месте фибриновым клеем [22]. Предполагается, что глубина сформированного дефекта имеет решающее значение для предотвращения артикуляции камбиального слоя с противоположной хрящевой поверхностью сустава до полного формирования матрикса гиалинового хряща [39]. Наиболее важным представляется тот факт, что при данной процедуре имеются два потенциальных источника молодых клеток: надкостница, содержащая молодые клетки, предшественники хондроцитов в камбиальном слое, и мезенхимные стволовые клетки, полученные из субхондральной кости, которая получает соответствующую обработку до трансплантации. Данный факт был доказан в экспериментах, проведенных на кроликах. Так, в случаях трансплантаций только надкостницы, лишь в 33% случаев наблюдалось полное восстановление тканей, у остальных 67% восстановление хрящевой ткани было результатом сочетания трансплантации периоста и поступления мезенхимных стволовых клеток из костного мозга субхондральной кости [64]. Клинически же было показано, что учет возраста пациентов и использование непрерывного пассивного движения в послеоперационном периоде являются важными факторами для успешного исхода периостальной трансплантации [2, 42].

Остеохондральные трансплантации

Остеохондральные трансплантации аутогенной и аллогенной ткани широко используются для лечения преимущественно больших костно-

хрящевых дефектов. Аллогенный материал, полученный от трупных доноров был использован для лечения костно-хрящевых дефектов с различной степенью успеха [23]. Так, было экспериментально установлено, что использование свежей ткани оказалось более успешным, чем замороженной ткани с точки зрения гибели клеток и их механической устойчивости. Несмотря на то, что суставной хрящ является аваскулярной тканью и с иммунологической точки зрения находится в более привилегированном положении, чем другие ткани, иммунный ответ по-прежнему остается потенциальной проблемой [58]. Данный метод более широко используют с целью функционального и симптоматического лечения обширных дефектов суставного хряща.

Остеохондральные аутооттрансплантации (ОХАТ) применяются для лечения дефектов в полную толщину хряща, имеющих меньшую площадь. Остеохондральная аутооттрансплантация предполагает пересадку сформированного суставного хряща, способного поддерживать жизнедеятельность заключенных в его матриксе хондроцитов [7, 32, 40]. Методика ОХАТ претерпела многочисленные усовершенствования и технологически улучшена Hangody и Bobic [12, 32]. В настоящее время ОХАТ является распространенной операцией, применяемой в клинической практике в 70-80% случаев, при показаниях возможности замещения дефектов суставной поверхности гиалиновым хрящом [12, 33]. При операциях на коленном суставе «донорскими» зонами для забора аутооттрансплантатов являются «ненагруженные» антеролатеральные или антеромедиальные отделы мышечков бедра и его межмышечковая зона (Notch-зона). Места забора аутооттрансплантатов примерно через 12 недель заполняются фиброзно-хрящевой тканью, которая полностью закрывает костно-хрящевой дефект через год [55]. Пространство между аутооттрансплантатами и окружающим хрящом, как правило, заполнено фиброзно-хрящевой тканью с пониженным содержанием протеогликанов. Наряду с этим в некоторых случаях наблюдается полное восстановление дефекта гиалиновым хрящом. Эта процедура может осуществляться либо при открытом оперативном подходе, либо при артроскопии [19, 60]. В результате наблюдалось снижение интенсивности болевого синдрома и улучшение функции суставов и было показано, что наиболее успешный исход данной процедуры наблюдается при замещении дефектов в полную толщину суставного хряща, имеющих малую или среднюю площадь поражения [37]. Однако открытыми остаются некоторые вопросы, в частности не выяснено, как хондроциты из донорского участка, который в норме не является основным несущим тяжесть тела, после пересадки способны выдержать нагрузку полного веса организма. Недостаточно исследована жизнеспособность пересаженных хондроцитов, так в недавнем исследовании сравниваются два различных метода получения аутооттранспланта и, соответственно, жизнеспособность пересаженных хондроцитов в зависимости

от этого [27], так как гибель маргинальных хондроцитов по краям аутотрансплантата может привести к дегенерации ткани и отторжению трансплантата. Кроме того, неизбежно образование пустых промежутков, которые образуются между трансплантатом и исходным хрящом, что может привести к потере жизнеспособности маргинальных хондроцитов и явится помехой для латеральной интеграции трансплантата с исходной тканью, что с течением времени также может привести к дегенерации трансплантата. Также недостаточно изучено состояние донорского участка после забора костно-хрящевого трансплантата, необходимо тщательно исследовать жизнеспособность хондроцитов, находящихся по краям области забора, так как считается, что гибель клеток по краям образованной раны с течением времени может привести к дегенерации ткани. Кроме того, предполагается, что формирование рубцовой хрящевой ткани является нецелесообразным, так как образование фиброзного хряща и его последующая гипертрофия ускоряет анкилоз сустава [1, 41]. Забор ауто-трансплантатов осуществляется из так называемого «ненагруженного» участка сустава, что является довольно неточным определением, так как в исследованиях Simonian et al. было показано, что все области суставной поверхности в той или иной степени являются тяжестью несущими и удаление одного из участков сустава может в дальнейшем привести к гибели донорской области [55].

Трансплантация аутологичных хондроцитов

В 1984 г. была представлена новая методика аутологичной трансплантации хряща (АТХ) в эксперименте на кроликах, при которой культура аутохондроцитов вводилась в дефект хряща надколенника и покрывалась лоскутом периоста [52]. Лоскут периоста служил мембраной, покрывающей культуру хондроцитов, при этом обеспечивались не только механическое удержание хондроцитов в дефекте, но и возможность обмена питательных веществ и метаболизма между хондрокитами и синовиальной жидкостью. В 1987 г. в Швеции после получения разрешения Этического комитета Гетеборгского университета была выполнена первая АТХ у человека. В 1994 г. шведские ученые во главе с Brittberg опубликовали результаты первого опыта клинического применения АТХ при лечении посттравматических дефектов хряща коленного сустава [15]. В последующие годы имеется ряд работ той же группы исследователей, описывающих АТХ процедуру [16, 17]. Процедура включает в себя выделение хондроцитов в результате артроскопической биопсии из здоровых ненагруженных областей суставного хряща. Хондроциты из хрящевой ткани выделяются в результате ферментативного воздействия и содержатся в тканевой культуре, размножаясь в специальных питательных средах. Вторая процедура выполняется при артротомии. Дефект суставного хряща

очищается от дебриса, не достигая при этом субхондральной кости. Периостальный трансплантат, предварительно взятый из медиальной большеберцовой кости, фиксируется над областью дефекта, и затем культура аутологичных хондроцитов вводится под периостальный лоскут. Полученные результаты показали снижение болевого синдрома и восстановление функции сустава у многих пациентов. Проведенный гистологический анализ биопсии, взятой из данного участка, показал наличие гиалиновоподобной регенерационной ткани у 11 из 15 пациентов, страдающих поражением головки бедренной кости, в то время как у больных, страдающих поражением надколенника, только у 1 пациента из 7 было выявлено наличие гиалиновой ткани в области поражения. Согласно данным результатам, можно прийти к заключению, что данная процедура более эффективна для лечения бедренно-большеберцовых дефектов [16]. Однако на собаках было показано, что в обеих группах животных – контрольной и подвергнувшейся АТХ – существенного различия в образованной рубцовой ткани не наблюдалось, это позволяет заключить, что пересаженные дедифференцированные хондроциты не играют особой роли в процессе восстановления поврежденного хряща [14]. В более позднем исследовании Breinan, было изучено состояние репаративной ткани через 3 месяца после лечения. Результаты, полученные после длительного постоперационного периода, также не показали существенных преимуществ АТХ в экспериментальной группе собак по сравнению с контрольной. Трансплантации аутологичных хондроцитов, однако, применяются в клинической практике, и имеется ряд клинических исследований, демонстрирующих удовлетворительные результаты [13]. Так, согласно клиническим данным, полученным Minas при исследовании пациентов, получивших лечение хрящевых дефектов с применением техники АТХ, было выявлено улучшение функции сустава и снижение болевого синдрома через 12 месяцев у 72% пациентов, данные показатели сохранялись или даже улучшались к 24 месяцу [47]. Обследование тех же пациентов в более отдаленные сроки, проведенное Micheli et al., выявило общее улучшение состояние коленного сустава и положительный функциональный результат у 84% пациентов через 3 года после АТХ процедуры [46]. Наиболее продолжительные клинические исследования демонстрируют удовлетворительные результаты у 80% пациентов на период времени от 2 до 9 лет, при этом у 90% пациентов с дефектами бедренных мыщелков были зафиксированы довольно хорошие результаты [46]. Однако надо иметь в виду, что положительный исход АТХ процедуры может быть результатом образования регенерационной ткани из трех возможных источников клеток: пересаженных хондроцитов, клеток-предшественников хондроцитов из пересаженной надкостницы и, наконец, третьим источником регенерации являются мезенхимные стволовые клетки, полученные из субхондрального пространства костного мозга. Хотя АТХ может пред-

ложить долговременное облегчение симптомов остеоартрита и является признанной клинической техникой, еще недостаточно изучена степень участия имплантированных аутологичных хондроцитов в процессе восстановления общей структурной целостности хряща, так как результаты, полученные в предыдущих исследованиях, оказались спорными и не выявляют функциональной роли имплантированных хондроцитов. В опытах, проведенных на собаках и описанных Breinan et al., имплантированные хондроциты, не необходимы для надлежащего восстановления дефектов хряща [13], тогда как отсутствие имплантации аутологичных хондроцитов на кроличьей модели приводит к полной неудаче АТХ процедуры [16]. Dell'Accio провел исследование структурного вклада флуоресцентномеченых хондроцитов, имплантированных в область дефектов в полную толщину хряща латеральных бедренных мыщелков, на козьей модели. Согласно полученным результатам, было выявлено, что имплантированные клетки способны участвовать в образовании регенерационной ткани, и при этом отмечается экспрессия коллагена II типа в тех областях хряща, которые были заполнены флуоресцентномечеными имплантированными хондроцитами, что сохраняется до 14 недель постоперационного периода [24]. Являются ли данные противоречия результатом различий в особенностях строения суставного хряща различных видов животных, еще предстоит определить.

Биоматериалы-носители культуры клеток

Внедрение принципа «тканевой инженерии» привело к дальнейшей модификации биоматериалов, являющихся субстанцией-носителем культуры клеток. Таким образом, уже во время культивирования *in vitro* хондроциты вносятся в биоматериал и вместе с ним продолжают экспансию. Биоматериалы выполняют, с одной стороны, функцию носителя клеток или матрикса, а с другой – оказывают влияние на необходимую дифференцировку хондроцитов. Кроме того, использование такого матрикса с клетками существенным образом упрощает оперативное вмешательство, при котором клеточно-матриксный комплекс прямо вносится в дефект хряща без применения дополнительной фиксации периостом [45]. Для успешного исхода данной процедуры биоматериал должен быть биосовместимым, структурно и механически стабильным, должен поддерживать размножение соответствующей исходной клеточной культуры, обеспечивая успешную инфильтрацию матрикса клетками, а также содержать соответствующие биоактивные вещества, оказывающие воздействие на дифференцировку и созревание клеток. Tuli et al. в своем недавнем обзоре данной техники восстановления хрящевой ткани указывают на наличие двух основных типов биоматериалов-носителей: природных и синтети-

ческих матриц, обсуждая эффективность тех и других в процессах восстановления поврежденного суставного хряща [59].

В настоящее время в качестве биоматериалов применяются мембраны из гиалуроновой кислоты, коллагена и полимеров (PLA, PGA, PLLA, PLDLA) [11, 45], матрицы биологического и небиологического происхождения (агароза, алгинат, метилцеллюлоза, коллаген, гиалуронан, фибрин, углеродистое волокно, гидроксиапатит, пористая полимолочная кислота, дексон, викрил, PDS, политетрафлуорэтилен, полиэстер и другие синтетические полимеры) [20, 44]. Имеются сообщения об использовании синтетических материалов-каркасов, которые разлагаются микроорганизмами. Матрицы, обеспечивая начальную структуру, могут временно стабилизировать хондроциты в дефекте и направлять их пространственное распределение в пределах ткани, а также обеспечивать синтез коллагена и протеогликанов. При дальнейшей модификации этой техники начали использовать коллагеновый гель, в который энзиматически изолированные клетки без культивирования вносятся прямо в монослойную культуру. Находящиеся в виде суспензии хондроциты способны также проникать из матрикса-носителя в окружающие ткани реципиента с последующей полной интеграцией регенерата. Очень важно, что введение такого искусственного матрикса может осуществляться малоинвазивным способом путем артроскопии [26, 28]. Для этих целей весьма перспективна разработка в качестве носителя культивированных хрящевых клеток геля (полимер из полиэтиленоксида), который после введения в сустав способен полимеризоваться непосредственно в дефекте [34, 56]. Таким образом, трехмерные биоматериалы становятся все более популярными в связи с обеспечением устойчивой адгезии клеточной культуры и ее последующей механической стабильности. При этом одними из самых популярных природных матриц являются биоматериалы, полученные на основе коллагена и гиалуроновой кислоты, так как в норме они являются основой матрикса гиалинового суставного хряща. Предварительные клинические испытания с использованием матрикса-носителя на основе гиалуроновой кислоты (известный как Hyalograft CTM) в последнее время получили широкое признание при лечении дефектов суставного хряща [51]. При этом аутологичные хондроциты, которые были культивированы в средах на основе гиалуроновой кислоты, впоследствии имплантируются в области хрящевых дефектов, без необходимости периостального лоскута. Клинические результаты, полученные в ранние постоперационные сроки, довольно обнадеживающие, у 96.7% пациентов была обнаружена гиалиноподобная регенерационная ткань, биологически сопоставимая с нормальным суставным гиалиновым хрящом [51]. Однако исследования синтетических матриц, полученных на основе поли-гидрокси-субстратов эфира в виде полигликолевой (PGA) и поли (L) молочной (PLA) кислот, позволили выявить, что данные матрицы намного лучше способствуют продвиже-

нию протеогликанов и пролиферации, дифференцировке и созреванию хондроцитов, по сравнению с матриксами, полученными на основе коллагена [30]. Учитывая также тот факт, что природные матриксы, имплантированные в хрящевой дефект, могут активировать иммунную реакцию со стороны организма, применение синтетических полиэфирных матриц является более целесообразным для восстановления дефектов суставного хряща [54, 60]. Последующее обследование пациентов, подвергшихся данной процедуре с помощью магнитно-резонансной томографии, позволило выявить формирование гиалиновоподобной регенерационной ткани и частичное восстановление суставного хряща в области поверхностного дефекта через 12 месяцев после имплантации [6]. Среди нерешенных проблем – малая первичная стабильность трансплантата и «выживаемость» культуры, а также необходимость неоднократных инвазивных манипуляций в суставе.

Субпопуляции хондроцитов

Описанные выше процедуры восстановления суставного хряща основаны на имплантации выращенных *in vitro* аутологичных хондроцитов в область хрящевых дефектов [15]. В настоящее время многочисленные исследования посвящены проблеме улучшения функциональных свойств культивированного хряща и целесообразности использования конкретных популяций хондроцитов, которые, возможно, способны образовать регенерационную ткань с улучшенными характеристиками. Так, потенциальная роль хондроцитов, имеющих различные фенотипические свойства и находящихся в различных зонах суставного хряща при тканевой инженерии, была продемонстрирована Waldman et al. [62]. При этом были выделены хондроциты из полной толщины суставного хряща, а также из среднеглубокой зоны и глубокой зоны. Затем клетки были помещены в среду, содержащую фосфат кальция, и культивированы в течение 8 недель. Результаты данного исследования показали, что, хотя уровень синтеза коллагена был наиболее высоким в культуре хондроцитов, полученных из полной толщины хряща, однако в культуре клеток, выделенных из среднеглубокой зоны суставного хряща, отмечался наиболее высокий уровень накопления протеогликанов и превосходные механические свойства [62]. Данные результаты доказывают, что при использовании хондроцитов из среднеглубокой зоны суставного хряща для восстановления дефектов в полную толщину при АТХ, образованная регенерационная ткань будет иметь более высокие стандарты и, таким образом, более подходит для процедуры восстановления дефектов суставного хряща. Сравнительно недавно Dowthwaite et al. были выделены и охарактеризованы субпопуляции хондроцитов гиалинового хряща, которые находятся в поверхностной зоне молодого бычьего суставного хряща [25]. Предпола-

жительно, данные клетки являются молодыми клетками, предшественниками хондробластов (прехондробласты), обеспечивающими аппозиционный рост суставного хряща [25], которые были изолированы от поверхностной зоны хряща, используя их высокое сродство к фибронектину [35]. Их фенотипическая пластичность была проверена путем серии *in ovo* инъекций. При этом популяции прехондробластов, полученных из одной клеточной колонии, были привиты в различные виды соединительной ткани, где дифференцировали в линию клеток соответствующей ткани, тем самым подтверждая тот факт, что популяция данных клеток имеет свойства, сходные с характеристиками клеток-предшественников. Данные клетки также обладают высокой интенсивностью колониеобразования и способностью успешной пролиферации и дифференциации *in vitro* [25].

Таким образом, тщательное изучение прехондробластов в будущем может значительно расширить наши знания о процессах развития и роста хрящей, а также, может предложить новые решения в поиске успешной терапии для лечения поражений суставного хряща.

Мезенхимные стволовые клетки

Мезенхимные стволовые клетки (МСК) – мультипотентные клетки, обладающие способностью к самообновлению, обеспечивая регенерацию соответствующих тканей после их повреждения или травмы. Кроме того, МСК обладают способностью дифференцировать в различные другие клетки соединительной ткани, такие как клетки сухожилий, хрящевые, костные, жировые и мышечные [10, 21, 48], и характеризуются экспрессией определенных клеточноспецифичных поверхностных маркеров [43]. В настоящее время многочисленные исследования фокусируются на изучении методов изолирования МСК и их успешной экспансии *in vitro*. В целях улучшения функциональной интеграции культивированной *in vitro* регенерационной ткани с исходной используются матриксы-носители или же МСК в сочетании с конкретными активными биомолекулами, такими как факторы роста, с целью облегчения дифференцировки и созревания трансплантированных клеток. Так как клинические испытания на людях еще не проводились, на животных моделях при лечении хрящевых дефектов посредством трансплантации МСК были использованы клетки, полученные из тканевых источников, являющихся альтернативой хрящевой ткани, и главным образом МСК костного мозга, хотя другие источники, такие как синовиальные оболочки, также были рассмотрены. Нынешний обзор пластичности МСК, полученных из костного мозга, позволяет подчеркнуть обширный потенциал стволовых клеток для дифференцировки в различные клеточные линии [31]. Давно известно, что МСК, полученные из костного мозга, обладают широким потенциалом дифференциации при их имплантации *in vivo*, необходимым для успешного

восстановления костно-хрящевых дефектов [4, 5, 29], в результате чего довольно интересным представляется использование данных клеток в тканевой инженерии суставного хряща [61]. Однако до недавнего времени оптимальные условия для *in vitro* культивирования МСК, полученных из постнатального костного мозга с целью успешного хондрогенеза, не были установлены. Так, Johnstone et al. описывают *in vitro* хондрогенез МСК, полученных из костного мозга кролика, с использованием трехмерной культуральной системы с добавлением TGF- β 1 [38]. Исследования человеческих МСК, полученных из костного мозга, позволили выявить их способность дифференцировать в клетки, имеющие фенотип хрящевых, в соответствующих условиях среды [53, 63].

К настоящему времени, остается в значительной степени не изучена фенотипическая пластичность хондроцитов из человеческого суставного хряща. Tallheden et al. сообщают, что культура хондроцитов человеческого суставного хряща обладает характеристиками, аналогичными таковым культуре клеток-предшественников, при этом, однако, данные авторы были не в состоянии идентифицировать специфическую популяцию клеток-предшественников [57]. Позднее Alsalameh et al. выявили популяцию потенциальных недифференцированных клеток в нормальном и пораженном остеоартритом человеческом суставном хряще, основываясь на специфической экспрессии CD маркеров данными клетками [3]. Хотя дальнейшие исследования, направленные на выявление возможности клонирования и экспансии данной популяции клеток-предшественников *in vitro* довольно скудны, полученные результаты открывают широкие перспективы при лечении поврежденного суставного хряща с помощью собственных аутологичных клеток-предшественников. При этом более высокое содержание клеток-предшественников в пораженном остеоартритом хряще по сравнению с нормальным суставным хрящом представляет значительный интерес. Предположительно, это может быть связано с повышенной миграцией молодых, недифференцированных клеток из окружающей синовиальной ткани.

Таким образом, основной целью лечебных процедур, направленных на устранение дефектов суставного хряща, является облегчение симптоматики, подавление болевого синдрома и улучшение функции суставов. Большинство из вышеописанных исследований, посвященных проблеме биологического восстановления хрящевой ткани, довольно успешны в достижении данной цели, однако, многие описанные процедуры не в состоянии предотвратить будущую дегенерацию имплантированной регенерационной ткани и окружающих ее участков гиалинового хряща. Дегенерация имплантированной ткани обусловлена, в частности, самой природой данной ткани. Имплантированная регенерационная ткань часто обладает структурой волокнистой хрящевой ткани без зональной организации хондроцитов суставного хряща. В случае же образования гиалинового

хряща он преимущественно является незрелым и не имеет истинной суставной поверхности. Функционально, имплантированная регенерационная ткань не соответствует механическим требованиям суставного хряща, и при отсутствии успешной боковой интеграции с исходным гиалиновым хрящом процесс дегенерации практически неизбежен.

Будущие исследования, возможно, придется сосредоточить на поиске успешного метода *in vitro* экспансии аутологичных клеток-предшественников, способных продуцировать механически функциональный гиалиновый хрящ, который восстановит дефекты суставного хряща при имплантации. Также необходимо сосредоточить внимание на проблеме успешной боковой интеграции между имплантированной тканью и оставшимся хрящом и предотвращении процесса дегенерации.

Данная работа осуществлена благодаря финансированию Государственного комитета по науке РА.

Поступила 23.09.13

Օստեոարթրիտի ժամանակ հոդային հիալինային աճառի վերականգնման ժամանակակից մեթոդները

**Ա.Լ. Թորգոմյան, Հ.Կ. Ղամբարյան, Հ.Ա. Հասրաթյան,
Դ.Ն. Խուդավերդյան**

Օստեոարթրիտը արթրիտների ամենատարածված տեսակն է և հանդիսանում է հաշմանդամության զարգացման հիմնական պատճառ: Ինչպես հայտնի է, հոդային աճառը օժտված է թույլ արտահայտված ռեգեներացիայի հատկությամբ: Այն չի պարունակում արյունատար անոթներ և ունի մեկ տեսակի բջիջներ՝ խոնդրոբլաստ-խոնդրոցիտներ, որոնց միջոցով ձևավորվում են նրա երեք գոտիները՝ մակերեսային, միջին և խորը: Ներկայումս կատարվում են բազմաթիվ փորձեր՝ ուղղված աճառներում ընթացող բորբոքային պրոցեսների վերացմանը և վնասված աճառի վերականգնման թերապևտիկ մոտեցումների ուսումնասիրությանը: Տվյալ աշխատանքում մենք քննարկել և փորձել ենք տեսակավորել ներկայումս կիրառվող հոդային հիալինային աճառի վերականգնմանն ուղղված ժամանակակից մոտեցումները:

Current methods of articular hyaline cartilage restoration in osteoarthritis

A.L. Torgomyan, H.K. Ghambaryan, H.A. Hasratyan, D.N. Khudaverdyan

Osteoarthritis is the most common form of arthritis and the leading cause of chronic disability. As it is known, articular cartilage possesses mild regenerative capacity. As an avascular tissue, cartilage contains a single cell type, the chondrocyte-chondroblasts, that form three zones: superficial, medium and deep. So far, numerous attempts have been made for the development of therapeutic approaches aimed at elimination of inflammation and restoration of the damaged cartilage. In this review, we are discussing and trying to sort out various procedures currently used to activate articular cartilage regeneration.

References

1. Ahmad C.S., Guiney W.B., Drinkwater C.J. Evaluation of donor site intrinsic healing response in autologous osteochondral grafting of the knee. *Arthroscopy*, 2002, 18: 95-98.
2. Alfredson H., Lorentzon R. Superior results with continuous passive motion compared to active motion after periosteal transplantation. A retrospective study of human patella cartilage defect treatment. *Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc.*, 1999, 7: 232-238.
3. Alsalameh S., Amin R., Gemba T., Lotz M. Identification of mesenchymal progenitor cells in normal and osteoarthritic human articular cartilage. *Arthritis Rheum.*, 2004, 50: 1522-1532.
4. Ashhurst D.E., Ashton B.A., Owen M.E. The collagens and glycosaminoglycans of the extracellular matrices secreted by bone marrow stromal cells cultured in vivo in diffusion chambers. *J. Orthop. Res.*, 1990, 8: 741-749.
5. Ashton B.A., Allen T.D., Howlett C.R., Eaglesom C.C., Hattori A., Owen M. Formation of bone and cartilage by marrow stromal cells in diffusion chambers in vivo. *Clin. Orthop.*, 1980, 151: 294-307.
6. Bachmann G., Basad E., Lommel D., Steinmeyer J. MRI in the follow-up of matrix-supported autologous chondrocyte transplantation (MACI) and microfracture. *Radiologe*, 2004, 44: 773-782.
7. Barber F.A., Chow J.C.Y. *Arthroscopy*, 2001, Vol. 17. p. 832-835.
8. Barry F.P. (a) Biology and clinical applications of mesenchymal stem cells. *Birth Defects Res. C. Embryo Today*, 2003, 69: 250-256.
9. Barry F.P. (b) Mesenchymal stem cell therapy in joint disease. *Novartis Found Symp.*, 2003 249: 86-96; discussion 96-102, 170-104, 239-141.
10. Barry F.P., Boynton R.E., Haynesworth S., Murphy J.M., Zaia J. The monoclonal antibody SH-2, raised against human mesenchymal stem cells, recognizes an epitope on endoglin (CD105). *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1999, 265: 134-139.
11. Behrens P., Ehlers E.M., Kochermann K.U., Rohwedel J., Russlies M., Plotz W. New therapy procedure for localized cartilage defects. Encouraging results with autologous chondrocyte implantation. *MMW Fortschr. Med.*, 1999, 141: 49-51.
12. Bobic V. *Orthopäde*, 1999, Bd. 28, S. 19-25.
13. Breinan H.A., Minas T., Hsu H.P., Nehrer S., Shortkroff S., Spector M. Autologous chondrocyte implantation in a canine model: change in composition of reparative tissue with time. *J. Orthop. Res.*, 2001, 19: 482-492.
14. Breinan H.A., Minas T., Hsu H.P., Nehrer S., Sledge C.B., Spector M. Effect of cultured autologous chondrocytes on repair of chondral defects in a canine model. *J. Bone Joint Surg. Am.*, 1997, 79: 1439-1451.
15. Brittberg M., Lindahl A., Nilsson A., Ohlsson C., Isaksson O., Peterson L. Treatment of deep cartilage defects in the knee with autologous chondrocyte transplantation. *N. Engl. J.*

- Med., 1994, 331: 889-895.
16. *Brittberg M., Nilsson A., Lindahl A., Ohlsson C., Peterson L.* Rabbit articular cartilage defects treated with autologous cultured chondrocytes. *Clin. Orthop.*, 1996, 326: 270-283.
 17. *Brittberg M., Lindahl A., Nilsson A. et al.* *New Engl. J. Med.*, 1994, Vol. 331, p. 889-895.
 18. *Buckwalter J. A., Mankin H. J. J.* *Bone Joint Surg.*, 2001, Vol. 79A, p. 612-632.
 19. *Buckwalter J. A., Rosenberg L. C., Hunziker E. B.* Articular cartilage: composition, structure, response to injury, and methods of facilitation repair. eds J. W. Ewing. New York: Raven Press, 1990, p. 19-56.
 20. *Buckwalter J.A., Lohmander S. J.* *Bone Joint Surg. (Amer.)*, 1994, Vol. 76, p.1405-1418.
 21. *Caplan A.I.* Mesenchymal stem cells. *J. Orthop. Res.*, 1991, 9: 641-650.
 22. *Carranza-Bencano A., Perez-Tiniao M., Ballesteros- Vazquez P., Armas-Padron J.R., Hevia-Alonso A., Martos Crespo F.* Comparative study of the reconstruction of articular cartilage defects with free costal perichondrial grafts and free tibial periosteal grafts: an experimental study on rabbits. *Calcif. Tissue Int.*, 1999, 65: 402-407.
 23. *Czitrom A.A., Langer F., McKee N., Gross A.E.* Bone and cartilage allotransplantation. A review of 14 years of research and clinical studies. *Clin. Orthop.*, 1986, 208: 141-145.
 24. *Dell'Accio F., Vanlauwe J., Bellemans J., Neys J., De Bari C., Luyten F.P.* Expanded phenotypically stable chondrocytes persist in the repair tissue and contribute to cartilage matrix formation and structural integration in a goat model of autologous chondrocyte implantation. *J. Orthop. Res.*, 2003, 21: 123-131.
 25. *Dowthwaite G.P., Bishop J.C., Redman S.N., Khan I.M., Rooney P., Evans D.J., Houghton L., Bayram Z., Boyer S., Thomson B., Wolfe M.S., Archer C.W.* The surface of articular cartilage contains a progenitor cell population. *J. Cell. Sci.*, 2004, 117: 889-897.
 26. *Erggelet C., Sittinger M., Lahm A.* *Arthroscopy*, 2003, Vol. 19, p. 108-110.
 27. *Evans P.J., Miniaci A., Hurtig M.B.* Manual punch versus power harvesting of osteochondral grafts. *Arthroscopy*, 2004, 20: 306-310.
 28. *Freed L.E., Grande D.A., Lingbin Z. et al.* *J. Biomed. Mater. Res.*, 1994, Vol. 28, p. 891-899.
 29. *Goshima J., Goldberg V.M., Caplan A.I.* Osteogenic potential of culture-expanded rat marrow cells as assayed in vivo with porous calcium phosphate ceramic. *Biomaterials*, 1991, 12: 253-258.
 30. *Grande D.A., Halberstadt C., Naughton G., Schwartz R., Manji R.* Evaluation of matrix scaffolds for tissue engineering of articular cartilage grafts. *J. Biomed. Mater. Res.*, 1997, 34: 211-220.
 31. *Grove J.E., Bruscia E., Krause D.S.* Plasticity of bone marrow-derived stem cells. *Stem Cells*, 2004 22: 487-500.
 32. *Hangody L., Kish G., Karpati Z., Szerb I., Udvarhelyi I.* Arthroscopic autogenous osteochondral mosaicplasty for the treatment of femoral condylar articular defects. A preliminary report. *Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc.*, 1997, 5: 262-267.
 33. *Hangody L., Duska Z., Karpati Z.* *Techniques in Knee Surgery*, 2002, Vol. 1, N 1, p. 13-22.
 34. *Hanlon J., Tubo R., Estridge T. et al.* *Trans. Orthop. Res.*, 1997, Vol. 22, p. 539-544.
 35. *Hynes R.O.* Integrins: versatility, modulation, and signaling in cell adhesion. *Cell*, 1992, 69: 11-25.
 36. *Ito Y., Fitzsimmons J.S., Sanyal A., Mello M.A., Mukherjee N., O'Driscoll S.W.* Localization of chondrocyte precursors in periosteum. *Osteoarthritis Cartilage*, 2001, 9: 215-223.
 37. *Jakob R.P., Franz T., Gautier E., Mainil-Varlet P.* Autologous osteochondral grafting in the knee: indication, results, and reflections. *Clin. Orthop.*, 2002, 401: 170-184.
 38. *Johnstone B., Hering T.M., Caplan A.I., Goldberg V.M., Yoo J.U.* In vitro chondrogenesis of bone marrowderived mesenchymal progenitor cells. *Exp. Cell. Res.*, 1998, 238: 265-272.
 39. *Korkala O.L., Kuokkanen H.O.* Autoarthroplasty of knee cartilage defects by osteoperiosteal grafts. *Arch. Orthop. Trauma Surg.*, 1995, 114: 253-256.
 40. *Lane J.G., Tontz W.L., Ball S.T. et al.* *Arthroscopy*, 2001, Vol. 17, p. 856-863.
 41. *LaPrade R.F., Botker J.C.* Donor-site morbidity after osteochondral autograft transfer procedures. *Arthroscopy*, 2004, 20: e69-73.
 42. *Lorentzon R., Alfredson H., Hildingsson C.* Treatment of deep cartilage defects of the patella with periosteal transplantation. *Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc.*, 1998, 6:

202-208.

43. *Majumdar M.K., Thiede M.A., Haynesworth S.E., Bruder S.P., Gerson S.L.* Human marrow-derived mesenchymal stem cells (MSCs) express hematopoietic cytokines and support long-term hematopoiesis when differentiated toward stromal and osteogenic lineages. *J. Hematother. Stem Cell. Res.*, 2000, 9: 841-848.
44. *Marcacci M., Zaffagnini S., Kon E. et al.* Knee Surg. Sports Traumatol. Arthroscopy, 2002 Vol. 10, p. 154-159.
45. *Marlovits S., Kutscha-Lissberg F., Aldrian S. et al.* Radiologe, 2004, Vol. 44, p. 763-772.
46. *Micheli L.J., Browne J.E., Erggelet C., Fu F., Mandelbaum B., Moseley J.B., Zurakowski D.* Autologous chondrocyte implantation of the knee: 37 multicenter experience and minimum 3-year follow-up. *Clin. J. Sport. Med.*, 2001, 11: 223-228.
47. *Minas T.* Chondrocyte implantation in the repair of chondral lesions of the knee: economics and quality of life. *Am. J. Orthop.*, 1998, 27: 739-744.
48. *Minguell J.J., Erices A., Conget P.* Mesenchymal stem cells. *Exp. Biol. Med. (Maywood)*, 2001, 226: 507-520.
49. *Namba R.S., Meuli M., Sullivan K.M., Le A.X., Adzick N.S.* Spontaneous repair of superficial defects in articular cartilage in a fetal lamb model. *J. Bone Joint Surg. Am.*, 1998, 80: 4-10.
50. *O'Driscoll S.W.* Articular cartilage regeneration using periosteum. *Clin. Orthop.*, 1999, 367: S186-203.
51. *Pavesio A., Abatangelo G., Borriero A., Brocchetta D., Hollander A.P., Kon E., Torasso F., Zanasi S., Marcacci M.* Hyaluronan-based scaffolds (Hyalograft C) in the treatment of knee cartilage defects: preliminary clinical findings. *Novartis Found Symp.*, 2003, 249: 203-217; discussion 229-233, 234-208, 239-241.
52. *Peterson L., Menche D., Grande D. et al.* Chondrocyte transplantation: an experimental model in the rabbit [abstr.] *Transactions from the 30th Annual Orthopaedic Research Society*, 1984, p. 218.
53. *Pittenger M.F., Mackay A.M., Beck S.C., Jaiswal R.K., Douglas R., Mosca J.D., Moorman M.A., Simonetti D.W., Craig S., Marshak D.R.* Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science*, 1999, 284: 143-147.
54. *Ronga M., Grassi F.A., Bulgheroni P.* Arthroscopic autologous chondrocyte implantation for the treatment of a chondral defect in the tibial plateau of the knee. *Arthroscopy*, 2004, 20: 79-84.
55. *Simonian P.T., Sussmann P.S., Wickiewicz T.L., Paletta G.A., Warren R.F.* Contact pressures at osteochondral donor sites in the knee. *Am. J. Sports. Med.*, 1998, 26: 491-494.
56. *Sims C.D., Butler P.E.M., Casanova R. et al.* *Plast. Reconstr. Surg.*, 1996, Vol. 98, p. 843-850.
57. *Tallheden T., Dennis J.E., Lennon D.P., Sjogren-Jansson E., Caplan A.I., Lindahl A.* Phenotypic plasticity of human articular chondrocytes. *J. Bone Joint Surg. Am.*, 2003, 85-A: Suppl. 2, 93-100.
58. *Tomford W.W., Springfield D.S., Mankin H.J.* Fresh and frozen articular cartilage allografts. *Orthopedics*, 1992, 15: 1183-1188.
59. *Tuli R., Li W.J., Tuan R.S.* Current state of cartilage tissue engineering. *Arthritis Res. Ther.*, 2003, 5: 235-238.
60. *Vibe-Hansen R., Aesculai S.* Methods, instruments and kit for autologous chondrocyte transplantation. 1998, Patent WO 98/08469.
61. *Wakitani S., Goto T., Pineda S.J., Young R.G., Mansour J.M., Caplan A.I., Goldberg V.M.* Mesenchymal cell based repair of large, full-thickness defects of articular cartilage. *J. Bone Joint Surg. Am.*, 1994, 76: 579-592.
62. *Waldman S.D., Grynblas M.D., Pilliar R.M., Kandel R.A.* The use of specific chondrocyte populations to modulate the properties of tissue-engineered cartilage. *J. Orthop. Res.*, 2003, 21: 132-138.
63. *Yoo J.U., Barthel T.S., Nishimura K., Solchaga L., Caplan A.I., Goldberg V.M., Johnstone B.* The chondrogenic potential of human bone-marrow-derived mesenchymal progenitor cells. *J. Bone Joint Surg. Am.*, 1998 80: 1745-1757.
64. *Zarnett R., Salter R.B.* Periosteal neochondrogenesis for biologically resurfacing joints: its cellular origin. *Can. J. Surg.*, 1989, 32: 171-174.

УДК 616.5-002-02:616.97

Գծային բշտային մաշկախտեր

Խ.Մ. Խաչիկյան, Ռ.Ս. Մխոյան, Շ.Վ. Կարապետյան,
Հ.Ղ. Ազարյան

*Մ. Հերացու անվ. Երևանի պետական բժշկական համալսարանի
հետբուհական և շարունակական կրթության ֆակուլտետի
մաշկավեներաբանության և կոսմետոլոգիայի ամբիոն
0025, Երևան, Կոռյունի փ. 2*

Վճռորոշ բառեր. գծային բշտային մաշկախտեր, գծային IgA-բշտային
մաշկախտ, գծային IgA/IgG-բշտային մաշկախտ

Գծային Ig A-մաշկախտ

Գծային IgA-բշտային մաշկախտը (գծային IgA-հիվանդություն) ձեռքբերովի, աուտոիմուն, ենթավերնամաշկային հիվանդություն է, որը բնորոշվում է դերմո-էպիդերմալ միավորման շրջանում, հիմային թաղանթի ամբողջ երկայնքով IgA-հակամարմինների համասեռ և գծային կուտակումով [3, 4, 19, 29]:

Առաջին անգամ գծային IgA-բշտային մաշկախտը նկարագրվել է 1901 թ.-ին, սակայն որպես ինքնուրույն հիվանդություն հերպեսանման մաշկախտերից առանձնացվել է 1979 թ.-ին [5, 7]:

Հիվանդությունը հաճախ զարգանում է 20-40 տարեկանում (նկարագրվում է հազվադեպ նաև մինչև 5 տարեկան երեխաների և տարեցների մոտ), առավել հաճախ կանանց մոտ, երբեմն հղիության ժամանակ [1, 19]:

Գծային IgA-բշտային մաշկախտը կարող է մակաձվել տարբեր դեղամիջոցների (հակաէպիլեպտիկ՝ կարբամազեպին, ֆենիտոին և այլն, հիպոթենզիկ՝ կապտոպրիլ և այլն, հիպոլիպիդեմիկ՝ ատորվաստատին և այլն, հակամանրէային՝ պենիցիլին, ցեֆտրիաքսոն, ցեֆազոլին, ռիֆամպիցին, վանկոմիցին, ամպիցիլին, հակամակաբուժային՝ մետրոնիդազոլ և այլն, ոչ ստերոիդային հակաբորբոքային՝ պիրոքսիկամ, դիկլոֆենակ և այլն, ոչ նարկոտիկ անզգայացնող՝ ացետամինոֆեն և այլն, միզամուղ՝ ֆուրոսեմիդ, իմունախթանիչ՝ ինտերֆերոն ալֆա 2ա և այլն), արևի UVA-ճառագայթների ազդեցությամբ և այլն: Գործընթացը սկսվում է որպես կանոն շարադրյալ պատրաստուկների

ընդունումից 4-14 օր անց: Անշուշտ, այն կարող է զարգանալ նաև իդիոպաթիկ ձևով [2, 8, 15, 17, 18, 24, 25, 28]:

Հիվանդացությունը բարձր չէ (Արևմտյան Եվրոպայի երկրներում ինտենսիվության ցուցանիշը գնահատվում է՝ 0,025-0,05):

Գծային IgA-բշտային մաշկախտի ժամանակ դեմքի, իրանի, վերջույթների, շեքի շրջանի առերևույթ առողջ մաշկի վրա կամ էրիթեմայի ֆոնին ի հայտ են գալիս այտուցված բծեր և հանգույցիկներ, լարված ծածկ ունեցող օղակաձև-կամարաձև-էլիպսաձև, 1-2 սմ տրամագծով բշտեր, հանգուցիկաբշտիկներ, եղնջայտուցային (առավելապես զարգացման վաղ փուլերում) վահանակներ և այլ ձևաբանական տարրեր, որոնք օժտված են ծայրամասային աճի հակումով, եզրագարդ գլանիկ են առաջացնում և այդպիսով՝ տարբեր հիվանդություններ (Լևերի բշտային պեմֆիգոիդ, Ղյուրինգի հերպեսանման մաշկախտ, բազմաձև էքսուդատիվ էրիթեմա, Դարիեի կենտրոնախույս օղակաձև էրիթեմա, տոքսիկ էպիդերմալ նեկրոլիզ, նեյտրոֆիլային մաշկախտեր և այլն) նմանակեղծում [4, 10, 11, 19, 21, 22, 29]:

Աչքերի, բերանի խոռոչի և այլ լորձաթաղանթների ախտահարման (50% դեպքերում) պարագայում (աչքի գծային IgA-բշտային մաշկախտ, բերանի խոռոչի լորձաթաղանթի գծային IgA-բշտային մաշկախտ, երկու և ավելի լորձաթաղանթ ներգրավող գծային IgA-բշտային մաշկախտ) գործընթացը (ցանկացած դրսևորում՝ ներառյալ սպիացումը) կարող է հանգեցնել սիմբլեֆարոնի (կոպի և ակնագնդի հյուսվածքների սերտաճում), կոպի ձևախեղման, կուրության, և այդպիսով սպիացող պեմֆիգոիդ հիշեցնել [6, 19]:

Ախտահյուսվածաբանորեն գծային IgA-բշտային մաշկախտը բնորոշվում է ենթավերնամաշկային խոռոչների, էոզինոֆիլային և նեյտրոֆիլային լեյկոցիտներով հարուստ բորբոքային ներսփռանքի (նեյտրոֆիլային լեյկոցիտների գերակշռումով), ինչպես նաև էոզինոֆիլային և/կամ նեյտրոֆիլային սպոնգիոզի առաջացումով [19, 21]:

Ուղիղ իմունաֆլուորեսցենտ մանրադիտմամբ դերմո-էպիդերմալ միավորման գրեթե բոլոր ենթաշերտերում (lamina lucida, lamina densa, sublamina densa և այլն) հայտնաբերվում են (անգամ կլինիկորեն անփոփոխ մաշկի հատվածում) IgA-ի գծային կուտակումներ [16, 18, 21]:

Իմունաֆերմենտային հետազոտություններով հիմային թաղանթի հակաձիներին (բշտային պեմֆիգոիդ-1, բշտային պեմֆիգոիդ-2 և/կամ VII տիպի կոլագեն) հանդեպ արտադրվող՝ շրջանառող IgA-ինքնահակամարմիններ են հայտնաբերվում [21]:

Իմունաբլոթինգով հայտնաբերվում են շրջանառող IgA-ինքնահակամարմիններ՝ լադինինի (97 կԴա), LAD-1-ի (120 կԴա), ինչպես

նան՝ բշտային պեմֆիգոիդ-1-ի (230 կԴա), բշտային պեմֆիգոիդ-2-ի (180 կԴա), LAD-285-ի (285 կԴա), VII տիպի կոլագենի (290 կԴա) հանդեպ [14, 16, 21]:

Գծային IgA/IgG մաշկախտ

Գծային IgA/IgG-բշտային մաշկախտը (գծային IgA/IgG-հիվանդություն) ձեռքբերովի, աուտոիմուն, ենթավերնամաշկային հիվանդություն է, որը բնորոշվում է դերմո-էպիդերմալ միավորման շրջանում (հիմային թաղանթի ամբողջ երկայնքով) IgA- և IgG-հակամարմինների համասեռ և գծային կուտակումով [3, 19, 20]:

Գծային IgA/IgG-բշտային մաշկախտը մինչև 1995-2000 թթ-երը դիտարկվում էր որպես վերնամաշկի հիմային թաղանթի երկայնքով միաժամանակ IgA- և IgG-հակամարմինների կուտակումով բնորոշվող գծային IgA-բշտային մաշկախտ: Ներկայումս այն ներկայանում է որպես ինքնուրույն նոզոլոգիական միավոր [9]:

Ըստ հիվանդության պատճառագիտական-ախտաճագումնային վարկածներից մեկի՝ գործընթացը կարող է մակաձվել որոշակի դեղերի ազդեցությամբ (կապտոպրիլ, դիկլոֆենակ, ֆենիթոին, վանկոմիցին և այլն) կամ իդիոպաթիկ զարգացում ունենալ:

Գծային IgA/IgG-բշտային մաշկախտի և գծային IgA-բշտային մաշկախտի կլինիկական պատկերները գրեթե նույնական են: Գործընթացը բնորոշվում է իրանի և վերջույթների մաշկին առաջացող էրիթեմային բծերի և նրանց մակերեսին տեղակայված բշտերի առաջացումով (ձևավորվում են օղակաձև և ծաղկաշղթայանման պատկերներ) [2, 3]:

Մոտ 70% դեպքերում ախտահարվում է բերանի խոռոչի լորձաթաղանթը, որը կլինիկորեն և հյուսվածաախտաբանորեն բերանի խոռոչի լորձաթաղանթի և շաղկապենու ախտահարմամբ ընթացող սպիացող պեմֆիգոիդ է հիշեցնում (էրոզիվ-խոցային տարրեր, սպիական-կպումային գործընթացներ):

Գծային IgA/IgG-բշտային մաշկախտի վերը շարադրյալ կլինիկական պատկերն ամեննին ախտահատուկ չէ (հերպեսանման բշտախտ, Ղյուրինգի հերպեսանման մաշկախտ է նմանակեղծում):

Գծային IgA/IgG-բշտային մաշկախտը հյուսվածաախտաբանորեն բնորոշվում է դերմայի պոկիկային շերտում միկրոաբսցեսների և ենթավերնամաշկային խոռոչների առաջացումով: Հիմային թաղանթի երկայնքով հայտնաբերվում է գերազանցապես նեյտրոֆիլային լեյկոցիտներից բաղկացած ներսփռանք (Ղյուրինգի հերպեսանման մաշկախտի դեպքում գերակշռում են էոզինոֆիլային լեյկոցիտները) [2, 3]:

Ուղիղ իմունաֆյուորեցենտ ռեակցիաներով կլինիկորեն անփոփոխ մաշկի շրջանում հիմային թաղանթի երկայնքով (լուսավոր թիթեղիկի մակարդակում) հայտնաբերվում են IgA-ի, IgG-ի և կոմպլեմենտի C3-բաղադրիչի գծային նստվածքաշերտեր (գերակշռում են IgA-հակամարմինները) [3, 20]:

Անուղղակի իմունաֆյուորեցենտ ռեակցիաներով շրջանառող IgA- և IgG-հակամարմիններ չեն հայտնաբերվում [3, 20]:

Իմունաֆերմենտային վերլուծությամբ հայտնաբերվում են ամենատարբեր հակածինների, ավելի հաճախ՝ բշտային պեմֆիգոիդ-1-ի (BP-230), ավելի հազվադեպ՝ 120 կԴա (LAD-1) և 97 կԴա (լադինին) մոլեկուլային զանգված ունեցող պրոտեինների հանդեպ արտադրվող՝ շրջանառող IgA- և IgG-հակամարմիններ [3, 20]:

Տարբերակիչ ախտորոշումը

Գծային մաշկախտերի տարբերակիչ ախտորոշումն անցկացվում է առաջին հերթին Դյուրինգի հերպեսանման մաշկաբորբից (ԴՀՄ) և Լևերի բշտային պեմֆիգոիդից (ԼԲՊ), ինչպես նաև՝ սպիացող պեմֆիգոիդից (ՍՊ) և ձեռքբերովի բշտային էպիդերմոլիզից (ՁԲԷ) [3, 4, 29]:

Գծային մաշկախտերի և ԴՀՄ-ի միջև կլինիկորեն նշանակալի տարբերությունները տպավորիչ չեն: Հյուսվածաախտաբանորեն ԴՀՄ-ն բնորոշվում է դերմայի պոկիկային շերտում IgA-հակամարմինների հատիկային, իսկ դերմոէպիդերմալ միավորման գոտում՝ գծային կուտակումով (գծային IgA-բշտային մաշկախտին բնորոշ է IgA-ի գծային կուտակումները, իսկ գծային IgA/IgG-բշտային մաշկախտին՝ ոչ միայն IgA-ի, այլ նաև IgG-ի և կոմպլեմենտի C3-բաղադրիչի գծային կուտակումները հիմային շերտում), իսկ իմունաբանորեն (իմունաֆերմենտային վերլուծություն)՝ հյուսվածքային և վերնամաշկային տրանսգլյուտամինազաների հանդեպ IgA-հակամարմինների արտադրությամբ [4, 21, 27, 26, 29]:

ԼԲՊ-ն բնորոշվում է ստորորովայնային հատվածի, վերջույթների ծալիչ մակերեսների, խոշոր ծալքերի և իրանի առերևույթ առողջ մաշկին կամ էրիթեմայի ֆոնին խոշոր (4 սմ և ավելի տրամագծով), լարված, ամուր ծածկով, շճային կամ շճաարյունային պարունակությամբ, միախոռոչ, ենթավերնամաշկային բշտերի առաջացումով, որտեղ գերակշռում են էոզինոֆիլային լեյկոցիտները, այն դեպքում, երբ գծային IgA-բշտային մաշկախտի ժամանակ գործընթացը տեղակայվում է դեմքի, իրանի, վերջույթների, շեքի շրջանի մաշկին և դրսևորվում է բազմաձևությամբ (այտուցված բծեր և հանգուցիկներ, կամաբաձև-ձվաձև բշտեր, հանգուցիկաբշտիկներ, եղնջայտուցային տարրեր

և այլն): Գծային IgA- և IgA/IgG-բշտային մաշկախտերի կլինիկական պատկերները համանման են: Վերջին դեպքում նույնպես ձևավորվում են տարաբնույթ օղակաձև և ծաղկաշղթայանման պատկերներ, և, որ պակաս կարևոր չէ, լորձաթաղանթներն ընդգրկվում են ավելի հաճախ՝ 70% դեպքերում (ԼԲՊ-ի ժամանակ՝ 30% դեպքերում) [4, 12, 13, 22, 30]:

ԼԲՊ-ի ժամանակ հիմային թաղանթի շրջանում IgG-հակամարմինների և կոմպլեմենտի C3-բաղադրիչի նստվածքաշերտեր են կուտակվում (գծային IgA/IgG-բշտային մաշկախտի դեպքում հայտնաբերվում են նաև՝ IgA-հակամարմիններ, որոնք իմունաձևաբանական պատկերում գերակշռում են): Արյան շիճուկում հայտնաբերվում են բշտային պեմֆիգոիդ-1-ի և (կամ) բշտային պեմֆիգոիդ-2-ի հանդեպ արտադրվող՝ շրջանառող IgG-հակամարմիններ (գծային IgA-բշտային մաշկախտի ժամանակ՝ 120 կԴա և 97 կԴա մոլեկուլային զանգվածով պրոտեինների հանդեպ արտադրվող՝ շրջանառող IgA-հակամարմիններ, իսկ գծային IgA/IgG-բշտային մաշկախտի ժամանակ՝ բշտային պեմֆիգոիդ-1-ի, 120 կԴա և 97 կԴա մոլեկուլային զանգվածով պրոտեինների հանդեպ արտադրվող՝ շրջանառող IgA- և IgG-հակամարմիններ) [4, 12-14, 22, 30]:

ՍՊ-ին բնորոշ է գերազանցապես աչքի լորձաթաղանթի ախտահարումը, սակայն գծային IgA/IgG-բշտային մաշկախտի ժամանակ շաղկապենուց զատ ախտահարվում է նաև բերանի խոռոչի լորձաթաղանթը [2]:

ՍՊ-ն իմունաախտաբանորեն առավելապես բնորոշվում է տարաբնույթ հակածինների հանդեպ շրջանառող IgG-հակամարմինների արտադրությամբ: Խոսքը մասնավորապես վերաբերում է ԼԲՊ-ի ինքնահակածիններին (բշտային պեմֆիգոիդ-1 և -2 հակածիններ), β4-ինտեգրինին (միայն աչքի լորձաթաղանթի ախտահարում), α6-ինտեգրինին (բերանի խոռոչի թույլ ախտահարում), լամինին-5-ին և -6-ին (բերանի խոռոչի թույլ ախտահարում), VII տիպի կոլագենին, 45 kD մոլեկուլային զանգված ունեցող կերատինին և այլն [2]:

Ի տարբերություն գծային բշտային մաշկախտերի, երբ բշտերը տեղակայվում են իրանի և վերջույթների մաշկին և ձևավորվում էրիթեմային բծերի մակերեսին, ՁԲԷ-ի ժամանակ տարբերը տեղակայվում են ձեռքերի թիկնային մակերեսի և/կամ ծայրային հատվածների առողջ մաշկին, իսկ բշտերի տեղում ձևավորվում են սպիներ և միլիումներ (պատկերը նման է մաշկի ուշացած պորֆիրիայի) [2]:

Բացի այդ, ՁԲԷ-ին հատուկ են IgG-հակամարմինների, կոմպլեմենտի C3b- և C5-բաղադրիչների գծային նստվածքաշերտերի, կոլագենի VII տիպի հանդեպ արտադրվող՝ IgG-հակամարմինների հայտ-

նաբերումը և այլն (գծային բշտային մաշկախտերի իմունաձևաբանական նկարագիրը տես վերը):

Բուժումը

Գծային մաշկախտերի բուժումն իրականացվում է հականեյտրոֆիլային պատրաստուկներով՝ դապսոնով (50 մգ/օր դեղաչափով՝ ավելացնելով 50 մգ/օր շաբաթական քայլերով, հասցնելով օրական դեղաչափը ոչ ավելի, քան 150-200 մգ/օրի՝ մինչև կլինիկական արդյունքի հասնելը. սովորաբար մինչև 3 շաբաթվա ընթացքում երևույթները հետ են զարգանում), սուլֆապիրիդինով (1000 մգ/օր դեղաչափով՝ ավելացնելով 1000 մգ/օր շաբաթական քայլերով՝ մինչև կլինիկական արդյունքի հասնելը). և այլն՝ ցածր դեղաչափերով կորտիկոիդների հետ զուգակցելով կամ չզուգակցելով [3, 16, 23]:

Գծային մաշկախտերի բուժման ժամանակ կիրառում են նաև այլընտրանքային այնպիսի պատրաստուկներ (առաջին և երկրորդ շարքերի), ինչպիսիք են ցիկլոսպորինը (3 մգ/կգ/օր դեղաչափով), կոլխիցինը (1,5 մգ/օր դեղաչափով), ֆլուկլոքսացիլինը, իմունազոլոբոլինը, դոքսիցիլինը (200 մգ/օր)՝ նիկոտինամիդի (1500 մգ/օր) հետ միասին, էրիթրոմիցինը, օքսացիլինը և այլն [3, 16, 23]:

Поступила 04.07.13

Линейные буллезные дерматозы

Х.М. Хачикян, Р.С. Мхоян, Ш.В. Карапетян, Э.К. Азарян

Линейные буллезные дерматозы (линейный IgA- и IgA/IgG- буллезные дерматозы) – это приобретенные аутоиммунные субэпидермальные буллезные заболевания.

Линейный IgA-буллезный дерматоз характеризуется гомогенным линейным отложением IgA в дермоэпидермальной зоне, обнаружением циркулирующих IgA-АТ к антигенам базальной мембраны (антигены буллезного пемфигоида-1 и -2, VII тип коллагена) и аутоантител к протеинам с молекулярным весом 97, 120, 180, 285 и 290 kDa.

Линейный IgA/IgG-буллезный дерматоз характеризуется гомогенным линейным отложением IgA, IgG и C3-компонента комплемента вдоль базальной мембраны, обнаружением циркулирующих IgA- и IgG-антител к протеинам с молекулярным весом 230 kDa, реже – 120 и 97 kDa.

Препаратом выбора при лечении линейных буллезных дерматозов является дапсон.

Linear bullous dermatoses

Kh.M. Khachikyan, R.S. Mkhoyan, Sh.V. Karapetyan, H.Gh. Azaryan

Linear bullous dermatoses (linear IgA-and IgA / IgG bullous dermatoses) are acquired autoimmune subepidermal blistering diseases.

Linear IgA bullous dermatosis is characterized by deposition of IgA in dermoepidermal zone, by detection of circulating IgA antibodies to antigens of basal membrane (bullous pemphigoid antigens-1 and -2, VII type collagen) and autoantibodies to proteins with molecular weights 97, 120, 180, 285 and 290 kDa.

Linear IgA/IgG bullous dermatosis is characterized by deposition of IgA, IgG and C3-component of complement along the basal membrane, by detection of circulating IgA- and IgG- antibodies to proteins with a molecular weight 230 kDa, rarely – 120 kDa and 97 kDa.

The preparation of choice for treatment of linear bullous dermatoses is dapsone.

Գրականություն

1. Бутарева М.М., Канпушева И.А. IgA линейный дерматоз у беременной. Вестн. дерматол. венерол., 2009, 5, с. 75-78.
2. Самцов А.В., Белоусова И.Е. Буллезные дерматозы. СПб., 2012, с. 144.
3. Самцов А.В., Белоусова И.Е. О линейном IgA/IgG буллезном дерматозе. Вестн. дерматол. венерол., 2010, 2, с. 43-47.
4. Antiga E., Torchia D., Caproni M., Fabbri P. Linear immunoglobulin A bullous dermatosis. Exp. Rev. Dermatol., 2009; 4; 5: 495-508.
5. Bowen J.T. Five cases of bullous dermatitis (DH) in children following vaccination. Br. J. Dermatol., 1901; 8: 392-394.
6. Chan L., Regezi J., Cooper K. Oral manifestation of linear IgA disease. J. Am. Acad. Dermatol., 1990; 22: 362-365.
7. Chorzelski T.P., Jablonska S. IgA linear dermatosis of childhood (chronic bullous disease of childhood). Br. J. Dermatol., 1979; 101: 535-542.
8. Coelho S., Tellechea O., Reis J.P. et al. Vancomycin-associated linear IgA bullous dermatosis mimicking toxic epidermal necrolysis. Int. J. Dermatol., 2006; 45: 995-996.
9. Daneshpazhooh M., Shahdi M., Aghaeepoor M. et al. A comparative study of antibody titers of blister fluid and serum in patients with subepidermal immunobullous diseases. Int. J. Dermatol., 2004; 43: 348-351.
10. Dietrich N., Beltraminelli H., Borradori L. Linear IgA bullous dermatosis mimicking a neutrophilic dermatosis. Eur. J. Dermatol., 2012; 22: 713-714.
11. Dippel E., Orfanos C.E., Zouboulis C. Linear IgA dermatosis presenting with erythema annulare centrifugum lesions: report of three cases in adults. J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol., 2001; 15: 167-170.
12. Di Zenzo G., Della Torre R., Zambruno G., Borradori L. Bullous pemphigoid: From the clinic to the bench. Clinics in Dermatology, 2012; 30; 1: 3-16.
13. Gornowicz-Porowska J., Pietkiewicz P., Bowszyc-Dmochowska M., Dmochowski M. The BP180 IgG ELISA is superior to the BP230 IgG ELISA for diagnosing IgG-mediated subepidermal autoimmune blistering dermatoses. Clinical Dermatology, 2012; 14; 3: 111-116.

14. Horvath B., Niedermeier A., Podstawa E. *et al.* IgA autoantibodies in the pemphigoids and linear IgA bullous dermatosis. *Exp. Dermatol.*, 2010; 19; 7: 648–653.
15. Jheng-Wei L., Yi-Chin S., Wen-Hung C. Vancomycin-induced linear IgA bullous dermatosis mimicking toxic epidermal necrolysis. *Indian J. Dermatol., Venereol., Leprol.*, 2011; 77: 537.
16. Nesrine K., Amel M., Mohamed D. *et al.* Childhood Linear IgA Bullous Dermatitis in Tunisia. *Pediatric Dermatology*, 2009; 26; 1: 28-33.
17. Kocyigit P., Akay B.N., Karaosmanoglu N. Linear IgA bullous dermatosis induced by interferon-alpha 2a. *Clin. Exp. Dermatol.*, 2009; 34: 123-124.
18. Kuechle M., Stegemeir E., Maynard B. *et al.* Drug-induced linear IgA bullous dermatosis: report of six cases and a review of the literature. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1994; 30: 187-192.
19. Megahed M. *Histopathology of Blistering Diseases.* Springer 2004; 155-275.
20. Metz B.J., Ruggeri S.Y., Hsu S., Reed J.A. *et al.* Linear IgA dermatosis with IgA and IgG autoantibodies to the 180 kDa bullous pemphigoid antigen (BP180): evidence for a distinct subtype. *Int. J. Dermatol.*, 2004; 43: 443-446.
21. Mihai S., Sitaru C. Immunopathology and molecular diagnosis of autoimmune bullous diseases. *J. Cell Mol. Med.*, 2007; 11; 3: 462-481.
22. Mutasim D.F., Bilik M., Hawayek L.H. *et al.* Immunobullous diseases. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2005; 52: 1029-1043.
23. Mutasim D.F. Management of autoimmune bullous diseases. *Pharmacology and therapeutics.* *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2004; 51: 859-877.
24. Navi D., Michael D.J., Fazel N. Drug-induced linear IgA bullous dermatosis. *Dermatol., Online J.*, 2006; 8; 12: 12.
25. Plunkett R.W., Chiarello S.E., Beutner E.H. Linear IgA bullous dermatosis in one of two piroxicam-induced eruptions: A distinct direct immunofluorescence trend revealed by the literature. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2001; 45: 691-696.
26. Rose Ch., Armbruster F., Ruppert J. *et al.* Autoantibodies against epidermal transglutaminase are a sensitive diagnostic marker in patients with dermatitis herpetiformis on a normal or gluten-free diet. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2009; 61: 39-43.
27. Sardy M., Karpati S., Mercl B. *et al.* Epidermal transglutaminase (TGase 3) is the autoantigen of dermatitis herpetiformis. *J. Exp. Med.*, 2002; 195: 747-757.
28. Schafer F., Echeverria X., Gonzalez S. Linear IgA bullous dermatosis induced by ampicillin/sulbactam. *Indian J. Dermatol., Venereol., Leprol.*, 2012; 78; 2: 230.
29. Smith E.P., Zone J.J. Dermatitis herpetiformis and linear IgA bullous dermatosis. *Dermatol. Clin.*, 1993; 11: 511-526.
30. Sujay Khandpur, Parul Verma Vesicobullous disorders: Bullous pemphigoid. *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology*, 2011; 77; 4: 450-455.

Экспериментальная и профилактическая медицина

УДК 616.988.23

**Антимикробная активность новых синтезированных
ненасыщенных аммониевых солей и композиций
на их основе****А. В. Бабаханян¹, М. О. Манукян¹, Ж. Р. Бабаян²,
Ю. Т. Алексанян², А. В. Маргарян², А. Э. Казарян²**

¹*Армянский государственный педагогический университет им. Х. Абовяна
0010, Ереван, пр. Тигран Меци, 17*

²*НИИ эпидемиологии, вирусологии и медицинской паразитологии
им. А. Б. Алексаняна МЗ РА
0060, Ереван, ул. Худякова, 1*

Ключевые слова: патогенные и условнопатогенные микроорганизмы, чувствительность, дезинфицирующие средства, четвертичные аммониевые соединения, бактерицидная активность, грамположительные и грамотрицательные микроорганизмы

В непрекращающемся процессе распространения инфекционных заболеваний просматривается такой важный факт, как возрастающая роль внутрибольничных инфекций, вызываемых патогенными и условнопатогенными микроорганизмами, которые представляют для практического здравоохранения весьма значительную эпидемиологическую проблему.

В числе первостепенных актуальных задач в дезинфектологии, требующих неотложных мероприятий, – организация борьбы с микробным загрязнением предметов окружающей среды, являющихся источником и одним из главных путей передачи возбудителей инфекций. Следует отметить, что вероятность эпидемиологических вспышек острых кишечных и внутрибольничных инфекций в лечебных учреждениях, а также их распространение в быту вызваны не только по причине микробной загрязненности предметов окружающей среды, но и вследствие приобретения микроорганизмами устойчивости к применяемым на практике дезинфектантам [1, 9, 13]. В результате проведенных за последние годы исследований выявлен также высокий процент устойчивых и среднеустойчивых к хлорамину (маркеру госпитальных штаммов) микроорганизмов [6]. Наибольшее значение проблема устойчивости приобрела для возбудителей инфекционных заболеваний, среди которых часто встречаются и полирезис-

тентные штаммы. Предотвращение передачи и распространения возбудителей инфекций может быть обеспечено при организации предусмотренных профилактических и противоэпидемических мероприятий. Однако, из-за проявления резистентности бактерий, проведение текущей и заключительной дезинфекции иногда оказывается малоэффективным.

Радикальной мерой предотвращения развития и преодоления резистентности является своевременное чередование дезинфицирующих средств, часто посредством перехода к новым препаратам или их комбинации с синергистами.

В этом плане, с целью расширения арсенала антимикробных средств, несомненный интерес представляют поверхностно-активные четвертичные аммониевые соединения (ЧАС), содержащие непредельные группы [7]. Дальнейший поиск в этом направлении привел к целенаправленному синтезу ряда моно- и бисаммониевых солей, обладающих антимикробной активностью в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов [2, 3, 5]. Несомненно, получение новых аналогов позволит при наличии строгой корреляции между антимикробным действием и химической структурой создать предпосылки для необходимого варьирования строения соединений с планируемой способностью подавлять рост бактерий. Это поможет отойти от эмпирического принципа создания антимикробных препаратов к направленному синтезу целевых ЧАС. Зависимость антимикробного действия от химической структуры последних, как правило, удастся выявить в особенности в гомологических рядах. Важное значение для проявления антибактериального эффекта аммониевой соли имеет строение исходного для их синтеза третичного амина. Ранее нами показана возможность получения антимикробных препаратов на основе третичных аминов – продуктов перегруппировки Стивенса аммониевых солей различного строения [4, 11]. Используемый метод получил очень большое значение в синтетической органической химии, поскольку позволяет с хорошими выходами получать функционально замещенные амины определенного строения.

Для решения неотложных задач получения дезинфектантов и повышения их эффективности перспективным направлением является разработка бактерицидных композиций на основе соединений с разным механизмом и спектром действия. Компонентами могут быть вещества, содержащие различные функциональные группы и, соответственно, проявляющие различную антибактериальную активность. Известно, что значительный интерес представляет создание бактерицидных композиций на основе ЧАС с пероксидом водорода (ПВ) и катамина АБ [12].

Целью настоящей работы является изучение антимикробной активности вновь синтезированных поверхностно-активных ЧАС и композиций на их основе в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов.

Материал и методы

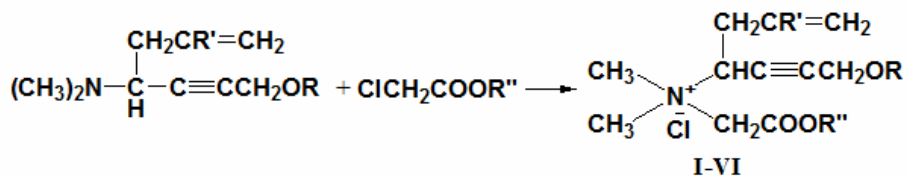
ЧАС I-VI синтезированы при комнатной температуре взаимодействием эквимольных количеств диметил(1-(алкен-2-ил))-4-аллилокси(фенилокси)бутин-2-иламина и алкиловых эфиров монохлоруксусной кислоты. Чистота полученных соединений проверена методом ТСХ, а строение подтверждено данными ИК спектров.

Антимикробную активность определяли методом обеззараживания батистовых тест-объектов размером 5×10мм, обсемененных взвесью микробной культуры, приготовленной на стерильной водопроводной воде, содержащей 2млрд микробных клеток в 1мл, из расчета 20мл суспензии на 50 штук батистов [8]. В опытах использовали бактерии в виде суспензии суточных эталонных культур кишечной палочки (штамм 1257) и золотистого стафилококка (штамм 906). Контаминированные тест-объекты, подвергнутые воздействию дезинфектанта (из расчета на каждый тест-объект 0.5мл раствора), после истечения определенного времени (5, 10, 15, 20, 25 и 30 минут) отмывали в растворе нейтрализатора (0.5% раствор гипосульфита натрия для хлорамина и 0.1% раствор сульфанола для ЧАС и композиций), стерильной водопроводной воде и помещали в пробирки с мясо-пептонным бульоном. Посевы с культурами бактерий выращивали в термостате при температуре 37°C в течение 7 суток. О наличии роста судили по помутнению бульона. Окончательные результаты учитывали после высева на твердые питательные среды и микроскопирования мазков, приготовленных с проросших колоний.

Статистическая обработка полученных результатов проведена с использованием методов вариационной статистики.

Результаты и обсуждение

В продолжение наших исследований для синтеза поверхностно-активных ЧАС I-VI в качестве исходных третичных аминов использованы продукты перегруппировки Стивенса диметил-2-алкенил-4-аллилокси(фенилокси)бутин-2-иламмониевых солей [10].



R' = H, R = CH₂CH=CH₂, R'' = C₁₀H₂₁ (I), R' = H, R = CH₂CH=CH₂, R'' = C₁₂H₂₅ (II),
R' = CH₃, R = CH₂CH=CH₂, R'' = C₁₀H₂₁ (III), R' = H, R = C₆H₅, R'' = C₁₀H₂₁ (IV), R' =
CH₃, R = C₆H₅, R'' = C₁₀H₂₁ (V), R' = CH₃, R = C₆H₅, R'' = C₁₂H₂₅ (VI)

Результаты изучения антимикробной активности синтезированных ЧАС (табл. 1) свидетельствуют о наличии бактерицидной активности ЧАС I-VI, которая наиболее выражена у соединений I, III-V с децильной группой в сложноэфирном радикале. Сравнение полученных данных подтверждает зависимость антимикробной активности от длины гидрофобного радикала, природы и положения заместителей в непредельном радикале ЧАС.

Таблица 1

Антимикробная активность ЧАС I-VI

Соединение	R	R'	R''	Концентрация, %	Время гибели микроорганизмов, мин	
					кишечная палочка (шт.1257)	золотистый стафилококк (шт. 906)
I	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	H	$\text{C}_{10}\text{H}_{21}$	0.1	5	5
				0.05	10	10
				0.025	25	20
				0.0125	>30	>30
II	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	H	$\text{C}_{12}\text{H}_{25}$	0.1	20	20
				0.05	30	25
				0.025	>30	>30
III	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	CH_3	$\text{C}_{10}\text{H}_{21}$	0.1	5	5
				0.05	10	10
				0.025	15	15
				0.0125	>30	30
IV	C_6H_5	H	$\text{C}_{10}\text{H}_{21}$	0.1	5	5
				0.05	10	10
				0.025	20	15
				0.0125	>30	>30
V	C_6H_5	CH_3	$\text{C}_{10}\text{H}_{21}$	0.05	10	5
				0.025	25	20
				0.0125	>30	30
VI	C_6H_5	CH_3	$\text{C}_{12}\text{H}_{25}$	0.1	15	10
				0.05	25	20
				0.025	>30	30

Результаты изучения антимикробной активности разработанных нами композиций K1-K12 на основе синтезированных ЧАС с ПВ и катамином АБ, приведенные в табл. 2, подтверждают проявление ожидаемого синергического эффекта.

Таблица 2

Антимикробная активность композиций K1-K12

Композиция	Состав, %	Время гибели микроорганизмов, мин	
		кишечная палочка (шт. 1257)	золотистый стафилококк (шт. 906)
K1	ЧАС I 0.025% + 0.01% катамин	25	20
	АБ	10	5
	0.05% + 0.01%	10	10
K2	0.025% + 0.025%		
	ЧАС I 0.025% + 3% ПВ	20	20
K3	0.025% + 1.5%	25	25
	ЧАС II 0.1% + 0.025% катамин	10	10
	АБ	20	15
	0.1% + 0.01%	20	15
K4	0.05% + 0.025%	30	25
	0.025% + 0.025%		
	ЧАС II 0.1% + 3% ПВ	15	15
K5	0.05% + 3%	25	25
	0.1% + 1.5%	20	20
	ЧАС III 0.025% + 0.01% катамин	10	10
K6	АБ	30	30
	0.0125% + 0.01%	5	5
	0.025% + 0.025%		
K7	ЧАС III 0.025% + 3% ПВ	10	5
	0.025% + 1.5%	15	10
K8	ЧАС IV 0.025% + 0.01% катамин	15	15
	АБ	5	5
	0.05% + 0.01%	10	10
K9	0.025% + 0.025%		
	0.0125% + 0.025%	15	10
K10	0.05% + 0.01%	25	20
	ЧАС V 0.05% + 3% ПВ	10	5
	0.025% + 3%	5	5
	0.0125% + 3%	15	15
K11	0.025% + 1.5%	30	30
	ЧАС VI 0.1% + 0.025% катамин	20	20
	АБ	10	5
	0.05% + 0.025%	15	10
K12	0.025% + 0.025%	25	20
	0.1% + 0.01%	15	10
	ЧАС VI 0.01% + 3% ПВ	10	10
	0.05% + 3%	20	20
K12	0.1% + 1.5%	15	10
	0.05% + 1.5%	25	25

При сравнении полученных данных (табл. 2) видно, что сочетание ЧАС III с катamiном АБ (0.025 %) – K5 обеспечивает бактерицидное

действие в течение 5 минут. Наряду с высокой бактерицидной активностью соединения III, время гибели изученных штаммов кишечной палочки и золотистого стафилококка при действии K5 сокращается в 3 раза. Показано также, что при замене катамина АБ на ПВ наиболее эффективна композиция K6 (ЧАС III 0.025%, ПВ 1.5%). Бактерицидное действие наступает в течение 10-15 минут.

Экспериментальная часть

ИК спектры сняты на приборе Specord IR-75 в вазелиновом масле. Чистота полученных солей проверена методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254 в системе растворителей *n*-бутанол- этанол- вода- уксусная кислота, 10:7:6:4. Проявитель – пары йода.

Синтез ЧАС I-VI. Смесь 0.01 моля диметил(1-(алкен-2-ил))-4-аллилокси(фенилокси)бутин-2-иламина и 0.01 моля соответствующего алкилового эфира монохлоруксусной кислоты выдерживали при комнатной температуре 7 суток, после чего образовавшуюся соль промывали абсолютным эфиром и высушивали в эксикаторе над CaCl_2 (табл. 3). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1075, 1230, 1725 (COO , C-O-C), 2240 ($\text{-C}\equiv\text{C-}$).

Таблица 3
Выходы, константы и данные элементного анализа соединений I-VI

Соединение	Выход, %	Т. пл., °C	Найдено, %		Формула	Вычислено, %	
			N	Cl		N	Cl
I	73	вязк.	3.09	8.52	$\text{C}_{23}\text{H}_{42}\text{NClO}_3$	3.27	8.3
II	57	92-93	3.15	7.64	$\text{C}_{26}\text{H}_{46}\text{NClO}_3$	3.07	7.79
III	90	106-108	3.35	8.26	$\text{C}_{25}\text{H}_{44}\text{NClO}_3$	3.17	8.04
IV	64	вязк.	3.25	7.25	$\text{C}_{27}\text{H}_{42}\text{NClO}_3$	3.02	7.66
V	60	108-110	3.06	7.12	$\text{C}_{28}\text{H}_{44}\text{NClO}_3$	2.93	7.43
VI	89	вязк.	2.98	6.76	$\text{C}_{30}\text{H}_{48}\text{NClO}_3$	2.76	7.02

Таким образом, полученные нами ЧАС, а также разработанные на их основе композиции с учетом эффективности активно действующих концентраций и времени бактерицидного действия могут быть использованы в качестве антимикробных средств.

Поступила 06.06.13

Նոր սինթեզված չհագեցած ամոնիումային աղերի և դրանց հիման վրա համախառնությունների հակամանրեային ակտիվությունը

**Ա.Վ. Բաբախանյան, Մ.Օ. Մանուկյան, Ժ.Ռ. Բաբայան,
Յու.Թ. Ալեքսանյան, Ա.Վ. Մարգարյան, Ա.Է. Ղազարյան**

Հակամանրեային հատկությունների ուսումնասիրման նպատակով սինթեզվել են հիդրոֆոբ ալկիլօքսիկարբոնիլմեթիլ ռադիկալ և 1-(ալկեն-2-իլ)-4-ալիլօքսի(ֆենիլօքսի)բութին-2-իլ խումբ պարունակող մի շարք նոր չորրորդային ամոնիումային միացություններ (ՉԱՄ): Նշված աղերը ստանալու համար օգտագործվել են դիմեթիլ(ալկեն-2-իլ)-4-ալիլօքսի(ֆենիլօքսի)բութին-2-իլ ամոնիումային աղերի Ստիվենս-սի վերախմբավորման արգասիք հանդիսացող երրորդային ամինները:

Հակամանրեային ակտիվության ուսումնասիրման արդյունքները վկայում են, որ նշված ՉԱՄ-երը օժտված են մանրէասպան ազդեցությամբ ադիքային ցուպիկի (շտամ 1257) և ոսկեգույն ստաֆիլակոկի (շտամ 906) նկատմամբ, ինչն առավել արտահայտված է էսթերային խմբում դեցիլ ռադիկալ պարունակող միացությունների մոտ: Ստացված արդյունքների համեմատումը հաստատում է հակամանրեային ակտիվության կախվածությունը նաև ՉԱՄ-ի կառուցվածքում չհագեցած խմբերի բնույթից:

Նշված ՉԱՄ-երի և ջրածնի պերօքսիդի ու կատամին ԱԲ-ի հիման վրա ստեղծված համախառնությունների հակամանրեային ակտիվության ուսումնասիրման արդյունքում ատացված տվյալները վկայում են սինթեզիկ էֆեկտի մասին, որը հանգեցնում է բաղադրիչների մանրէասպան կոնցենտրացիաների իջեցմանը և մանրէների ոչնչացման ժամանակի կրճատմանը:

Antimicrobial activity of newly synthesized unsaturated ammonium salts and compositions on their basis

**A.V. Babakhanyan, M.O. Manukyan, Zh.R. Babayan, Yu.T. Aleksanyan,
A.V. Margaryan, A.E. Ghazaryan**

With the purpose of studying of antimicrobial activity a number of new quaternary ammonium compounds (QAC) containing hydrophobic alkoxy-carbonylmethyl radical and 1-(alken-2-yl)-4-allyloxy(phenyloxy)butyn-2-yl group were synthesized. For obtaining of these salts the tertiary amines - products of Stevens' rearrangement of dimethyl(alken-2-yl)-4-allyloxy(pheny-

loxy)butyn-2-ylammonium salts were used. The results of investigation of antimicrobial activities have shown that these salts reveal bactericidal properties towards standard strains of *Escherichia coli* (st. 1257) and *Staphylococcus aureus* (st. 906). The most active are ammonium salts containing decyl radical in ether function. The comparison of the obtained results confirms the dependence of antibacterial activity from the nature of unsaturated groups in the structure of QAC.

The results of investigation of antimicrobial activity of the compositions formed from synthesized ammonium salts, hydrogen peroxide and katamin AB, have revealed the synergic effect, leading to a decrease of bactericidal concentrations for all components and to shortening of time of annihilation of microorganisms.

Литература

1. Агаджанян С. М. Эпидемиологические вспышки кишечных инфекций в Республике Армения в последние 10 лет. Сб. материалов юбилейной науч. конф. "Диагностическая медицина", Ереван, 2004, с. 19.
2. Бабаханян А. В., Арутюнян Р. С., Саргсян А. Б., Григорян Дж. Д., Григорян Л. Г. Хлористые соли алкоксикарбонилметилдиметил(5-метил-2,4-гексадиенил)аммония. Арм. хим. ж., 1991, т. 44, № 1, с. 54-57.
3. Бабаханян А. В., Манукян М. О., Бабаян Ж. Р., Арутюнян Р. С. Синтез антимикробных поверхностно-активных хлористых солей N,N'-(5-оксанонан-2,7-диин)бис-[N-(алкоксикарбонилметил)диметиламмония]. Журнал прикладной химии, СПб., 2008, т. 81, вып. 3, с. 467-469.
4. Бабаханян А. В., Манукян М. О., Бабаян Ж. Р. Синтез поверхностно-активных мономеров на основе продуктов перегруппировки Стивенса 4-аллилокси(фенилокси)бутин-2-иламмониевых солей. Сб. тезисов докл. первой науч. конф. Арм. хим. общества "Актуальные проблемы хим. науки Армении", Ереван, июль 17-18, 2008, с. 23.
5. Бабаханян А. В., Овакимян С. А., Арутюнян Р. С., Бабаян Ж. Р., Кочарян С. Т. Синтез поверхностно-активных хлористых солей алкоксикарбонилметил(бутин-2-ил)аммония, обладающих антимикробной активностью. Хим. ж. Арм., 2001, т. 54, 1-2, с. 97-101.
6. Бабаян Ж. Р., Алексанян Ю. Т., Маргарян А. В., Казарян А. Э., Бабаханян А. В. Чувствительность циркулирующих в Армении патогенных и условнопатогенных микроорганизмов к дезинфектантам. Мед. наука Армении НАН РА, 2011, т. LI, 2, с. 72-76.
7. Бабаян Ж. Р. Основные итоги и перспективы научных исследований по проблеме дезинфекции в Армении. Мат. науч. конф. "Актуальные вопросы эпидемиологии инфекционных болезней", Ереван, 2003, с. 43-46.
8. Инструкция по определению бактерицидных свойств новых дезинфицирующих средств. М., N 739-68, 12 с.
9. Казарян А. Э., Алексанян Ю. Т., Бабаян Ж. Р. Об изучении возможных генетических механизмов возникновения и распространения устойчивости микроорганизмов к дезинфицирующим средствам. Мат. науч. конф. "Актуальные вопросы эпидемиологии инфекционных болезней", Ереван, 2003, с. 77-81.
10. Манукян М. О., Бабаханян А. В., Паносян Г. А. Перегруппировка Стивенса аммониевых солей, содержащих наряду с 4-аллилокси(фенилокси)бутин-2-ильной бензильную или аллильного типа группу. Хим. ж. Арм., 2007, т. 60, 4, с. 865-872.
11. Овакимян С. А., Бабаханян А. В., Овсепян В. С., Бабаян Ж. Р., Кочарян С. Т. Синтез поверхностно-активных хлористых солей алкоксикарбонилметилдиметил(1-бензоилбутен-3-ил)аммония и изучение их антимикробной активности. Хим. ж. Арм., 2001, т. 54, 3-4, с. 73-78.

12. *Шандала М. Г.* Состояние и перспективы разработки новых дезинфектологических технологий. Журнал эпидемиол. и инф. болезни, 2000, 2, с. 4-7.
13. *Шкарин В.В., Саперкин Н.В., Ковалишена О.В., Благоврава А.С.* Характеристика чувствительности возбудителей кишечных инфекций к дезинфицирующим средствам. Мат. науч.-практич. конф. с международным участием. Ереван, 2009, с. 121-123.

УДК 612,013+577.20

Влияние разных доз *Stevia rebaudiana Bertonii* на температурный гомеостаз у крыс

**Р.А. Арутюнян, Х.О. Нагапетян, М.А. Бабаханян,
Г.Ю. Овсепян**

*Институт физиологии им. акад. Л.А. Орбели НАН РА
Институт проблем гидропоники им. акад. Г.С. Давтяна НАН РА
Научный центр Арцаха
0028, Ереван, ул. Бр. Орбели, 22*

Ключевые слова: стевия, терморегуляторные механизмы

В настоящее время широко изучаются биологические характеристики и физиологические механизмы воздействия на организм малоизученного лекарственного растения стевия (*Stevia rebaudiana Bertonii*), родиной которого считается Парагвай [8]. Установлено, что в листьях стевии имеются сладкие низкокалорийные вещества – дитерпеновые гликозиды, имеющие собирательное название *стевиозиды* [2, 8]. Показано, что стевия обладает антигипертензивными, репаративными, иммуномодулирующими, бактерицидными (противовоспалительными) свойствами, обеспечивающими нормализацию функций иммунной системы и повышающими уровень биоэнергетических возможностей организма [2, 4, 8]. При употреблении стевиозида уменьшается выброс инсулина в организме, что позволяет значительно снизить дозы инсулина у инсулинзависимых больных [8]. В экспериментальных исследованиях было показано, что у крыс, получавших для питья настой стевии, наблюдается значительное ослабление стрессорного воздействия на жизненно важные системы организма (сердечно-сосудистая и дыхательная системы) [6]. Установлено, что стевия способствует сохранению температурного гомеостаза организма при стрессорных воздействиях, а при ее сочетанном применении с омагниченной водой усиливается терморегуляторный эффект [1]. Показано также, что стевия смягчает влияние вибрационного стресса на показатели красной крови [7].

В настоящей работе ставилась задача изучить влияние разных доз уникального и ценнейшего лекарственного растения стевия, выращенного в Армении и Арцахе гидропонным методом, на терморегуляторные механизмы у крыс.

Материал и методы

Опыты носили хронический характер и проводились на 9 белых крысах-самцах средней массой 340г в трех сериях – по 3 животных в каждой. Крысы первой серии служили контролем и получали обычную питьевую воду (ПВ); крысы второй серии для питья получали 0,5% настой стевии (НС), а третьей – 1,0% НС. Каждая крыса экспериментировалась дважды с однедельным интервалом.

После 30-минутной адаптации животных к условиям эксперимента проводили регистрацию исходных показателей, температуры *ядра* – ободочной кишки и скелетных мышц и *оболочки* – периферических кровеносных сосудов, а также определяли конвекционно-радиационную теплоотдачу из организма и теплосодержание в организме.

Для определения активности несократительного термогенеза *рабочие спаи* медно-константановой термопары вводили в ободочную кишку на глубину 5-6 см, а для регистрации сократительного термогенеза спаи термопар с помощью инъекционной иглы вводили в мякоть бедренных мышц на глубину 1,5-2 см. Температуру периферических кровеносных сосудов измеряли с поверхности хвостовой артерии, которая у крыс является хорошим теплообменником между организмом и средой. Регистрация температурных показателей проводилась на 12-канальном потенциометре ЭПП-09 МЗ, подключенном к выходу фотоэлектронного усилителя марки Ф-116/2 с чувствительностью 0.013 С. Опыты проводились при одинаковом температурном режиме +21 С и при одинаковых условиях кормления и ухода за животными.

Теплоотдачу, осуществляемую радиационно-конвекционным путем, определяли по формуле, предложенной Ивановым К.П. [3],

$$H_{rk} = m \cdot c \cdot (T_{я} + T_{к}),$$

где H_{rk} – показатель радиационно-конвекционной теплоотдачи в кал/100г массы животного, m – масса крови, равная 7,3% от массы тела крысы, c – удельная теплоемкость крови, равная 0,93 кал/г, $T_{я}$ и $T_{к}$ – температура *ядра* (ободочной кишки) и периферических артериальных сосудов кожи соответственно.

Теплообразование (Q) в кал/100г массы животного определяли по формуле Майстраха Е.В. [5]

$$Q = m \cdot c \cdot t,$$

где m – масса животного, c – средняя теплоемкость тела, равная 0,83 кал/г С, t – средняя теплоемкость *ядра* организма.

Результаты и обсуждение

Результаты экспериментов, которые представлены в таблице, показывают, что в условиях фиксации животных стевия участвует в регуляции температурного гомеостаза, действуя на физические и химические механизмы терморегуляции – активирует сократительный и несократительный термогенез в организме, вызывает вазоконстрикцию и уменьшение теплоотдачи через периферические кровеносные сосуды.

Таблица

Влияние разных доз стевии на температурный гомеостаз крыс в разные сроки после фиксации

Что изучено	Воздействующий фактор	Сразу после фиксации крыс	Через 30 мин после фиксации крыс	Через 60 мин после фиксации крыс
Температура ободочной кишки (t°C)	вода (контр.),	36,29	36,43(t+0,14)	36,43(t+0,14)
	0,5% водный настой стевии,	36,33	36,43(t+0,10)	36,13(t-0,20)
	1,0% водный настой стевии	35,40	35,29(t+0,11)	35,01(t-0,39)
Температура скелетных мышц (t°C)	вода (контр.),	34,48	34,65(t+0,17)	34,67(t+0,10)
	0,5% водный настой стевии,	34,43	34,62(t+0,19)	34,37(t-0,06)
	1,0% водный настой стевии	34,17	34,27(t+0,10)	34,07(t-0,10)
Температура подкожных сосудов (t°C)	вода (контр.),	25,00	24,67(t-0,33)	24,90(t-,010)
	0,5% водный настой стевии,	22,47	23,24(t+0,77)	22,51(t+0,04)
	1,0% водный настой стевии	24,93	25,08(t+0,15)	25,28(t+0,35)
Теплоотдача (кал/100г)	вода (контр.),	76,50	80,37(Q+3,87)	78,13(Q+1,63)
	0,5% водный настой стевии,	94,00	89,49(Q -4,51)	92,36(Q-1,64)
	1,0% водный настой стевии	71,31	69,50(Q -0,81)	66,40(Q-4,91)
Теплообразование (кал/100г)	вода (контр.),	3012	3023(Q +11,00)	3027(Q+11,00)
	0,5% водный настой стевии,	3815	3023(Q +8,00)	2998(Q-17,00)
	1,0% водный настой стевии	2938	2929(Q -9,00)	2925(Q -33,00)

Из данных таблицы видно, что терморегуляторный эффект стевии зависит от дозы и времени действия на организм крыс в период фиксации. Так, через 45 мин после ее действия при дозе 0,5 % питьевого раствора активность несократительного термогенеза – температура желудочно-кишечного тракта, по сравнению с контролем, уменьшается на 0,2 С (36,33- 36,13 С), а при дозе 1,0% раствора – на 0,39 (35,40 – 35,01

С).

У крыс, получавших обычную питьевую воду в аналогичных условиях фиксации, наблюдается обратный эффект – повышение температуры желудочно-кишечного тракта на 0,14 °С (36,29 – 36,43 °С).

Результаты экспериментов показали также, что стевия действует и на механизмы сократительного термогенеза, но более слабо, чем на механизмы несократительного термогенеза. Так, из данных таблицы видно, что температура скелетных мышц при дозе 0,5% снижается на 0,06 °С (34,43 – 34,37 °С), а при дозе 1,0% – на 0,1 °С (34,17 – 34,07 °С). У крыс, получавших обычную питьевую воду, при их фиксации сократительный термогенез активируется и температура скелетных мышц повышается на 0,19 °С (34,48 – 34,67 °С).

В отношении сосудистых механизмов терморегуляции данные таблицы показывают, что у крыс, получавших обычную питьевую воду, при их фиксации происходит вазоконстрикция и температура периферических артериальных сосудов снижается на 0,33 °С (25,0 – 24,67 °С), а у крыс, получавших стевию, происходит вазодилатация, которая зависит от дозы стевии. Действительно, при дозе 0,5% температура артериальных сосудов повышается на 0,04 °С (22,47 – 22,51 °С), а при дозе стевии 1,0% – на 0,35 °С (24,93 – 25,28 °С).

Что касается теплоотдачи и теплосодержания, данные таблицы показывают, что НС уменьшает интенсивность радиационно-конвекционной теплоотдачи и, в зависимости от его дозы и срока фиксации, при дозе стевии 0,5 % она уменьшается в пределах 1,64 кал/100г массы тела (94,0 – 92,36 кал/100г). При дозе стевии 1,0% теплоотдача уменьшается на 4,91 кал/100г (71,31 – 66,4 кал/100г). У крыс, получавших обычную питьевую воду, фиксация приводила к увеличению теплоотдачи в пределах 3,87 кал/100г (76,50 – 80,37 кал/100г).

В отношении влияния разных доз стевии на теплосодержание из данных таблицы видно, что при дозе 0,5 % оно уменьшается в пределах 17,0 кал/100г (3023 – 2998 кал/100г), а при дозе 1,0% – 33,0 кал/100г (2938 – 2905 кал/100г). В аналогичных условиях фиксации крыс, получавших обычную питьевую воду, наблюдалось увеличение теплосодержания на 11,0 кал/100г (3012 – 3023 кал/100г).

Таким образом, можно заключить, что настой стевии участвует в регуляции температурного гомеостаза организма. Можно предположить, что эта регуляция осуществляется через альфа- и бета-адренорецепторы симпатической нервной системы. При возбуждении альфа-адренорецепторов возникает вазоконстрикция, что приводит к уменьшению теплоотдачи из организма, а при возбуждении бета-адренорецепторов происходит вазодилатация, что приводит к снижению теплосодержания в организме.

Поступила 04.06.13

***Stevia rebaudiana Bertoni*-ի տարբեր դեղաչափերի ազդեցությունն առնետների ջերմային հոմեոստազի վրա**

**Ռ.Ա. Հարությունյան, Խ.Հ. Նահապետյան, Մ.Ա. Բաբախանյան,
Հ.Յու. Հովսեփյան**

Ապացուցված է, որ ստեվիայի թուրմը մասնակցում է օրգանիզմի ջերմային հոմեոստազի կարգավորմանը, որն իրականացվում է սիմպաթիկ նյարդային համակարգի ալֆա- և բետա-ադրենալնկալիչների միջոցով: Ալֆա-ադրենալնկալիչների գրգռման դեպքում հարուցվում է անոթասեղմում, իսկ բետա-ադրենալնկալիչների գրգռման ժամանակ՝ անոթալայնացում և ջերմարտադրության իջեցում օրգանիզմում:

The influence of different doses of *Stevia rebaudiana Bertoni* on the temperature homeostasis in rats

**R.A.Harutunyan, Kh.H. Nahapetyan, M.A.Babakhanyan,
H.Yu. Hovsepyan**

It has been shown that the infusion of stevia participates in regulation of temperature homeostasis of organism realized through the alfa- and beta-adrenoreceptors of sympathetic nervous system. Stimulation of alfa- adrenoreceptors brings to the vasoconstriction and decrease of heat dissipation from organism, and the excitation of beta- adrenoreceptors causes vasodilation and reduction of the heat content in organism.

Литература

1. Арутюнян Р.А. Нагапетян Х.О., Бабаханян А.М., Овсепян Г.Ю. Влияние *Stevia rebaudiana Bertoni* на терморегуляторные механизмы крыс в норме и при стрессе. Мед. наука Армении НАН РА, 2013, т. LIV, 1, с.51-56.
2. Вахрушева Т.Е., Гойчайшвили Н.Б., Горбатенко Л.Е. Биохимическая характеристика стевии в зависимости от условий выращивания. 2-й Междунар. симпозиум по нетрадиционным растениям. Пушино, 1997, т.5., с.617-618.
3. Иванов К.П. Физиология терморегуляции. Л., 1984.
4. Ляховкин А.Г., Николаев А.П. Учитель В.Б. Стевия—медовая трава: растение лекарственное и пищевое в вашем доме. СПб., 1999.
5. Майстрах Е.В. Тепловой баланс гомеотермного организма. В кн.: Иванова К.П. “Физиология терморегуляции”, Л., 1984, с.78-112.

6. *Нагапетян Х.О., Арутюнян Р.А., Бабаханян М.А. и др.* Влияние стевии (*Stevia rebaudiana* Bertoni) на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы крыс в норме и при стрессе. Биол.журн. Армении, 2012, т.64, 2, с.63-66.
7. *Оганесян Л.Э., Адамян Ц.И., Бабаханян М.А., Нагапетян Х.О., Арутюнян Р.А.* Влияние сочетанного воздействия стевии и вибрации на показатели периферической красной крови. Сб. "Физиол. механизмы регуляции деятельности организма", посвященный 130-летию со дня рожд. Л.А. Орбели, Ереван, 2012, с.247-250.
8. *Ситничук Т.Ю., Стрижева Е.И., Ефремов А.А., Первышина Г.Г.* Разработка эффективного способа выделения суммы дитерпеновых гликозидов из *Stevia rebaudiana* Bertoni. Химия растительного сырья, 2002, 3, с.73-75.

УДК 616-056.3

Sensitization pattern to inhalant allergens in Armenian children

A.A. Baghdasaryan^{1,2}, A.A. Sarkissian^{1,2}

*“Arabkir” Joint Medical Centre–Institute of Child and Adolescent Health
(“Arabkir” JMC-ICAH)¹*

*Yerevan State Medical University after Mkhitar Heratsi²
Mamikonyants Str. 30, Yerevan 0014, Armenia*

Keywords: allergic sensitization, inhalant allergens, PEP study, ASDAC study

It is important to have information about the prevalence of allergens and sensitizations present in the region the patient lives for optimal clinical care in allergy. The allergic reaction first requires sensitization to a specific allergen and occurs in genetically predisposed individuals. In case of allergen sensitization, the TH0 cells develop into TH2 cells. TH2 cells can then act on the B cell to promote class switching from immunoglobulin M production to antigen-specific IgE production [1, 8-10]. Skin-prick testing is the standard for diagnosing IgE-mediated allergies [2, 6, 7].

A European survey has been conducted to assess sensitization to the most common allergens in patients attending allergy outpatient clinics in different countries across Europe. This study is called the *Pan-European standard skin-prick test study* (PEP-study) and is realized in the frame of the European network for allergy and asthma, Global Allergy and Asthma European Network (GA2LEN). This innovative tool was initiated in July 2005 for the surveillance of changes in epidemiology in GA2LEN 25 research centers. The skin prick test panel, which assesses sensitization against 18 inhalant allergens for the first time provided standardized data on the frequency of many under-detected inhalant allergens in European patients suffering from allergic rhinitis and asthma. There would be advantages in harmonizing the standard panels of allergens used in different European countries, both for clinical purposes and for research, especially with increasing mobility within Europe and current trends in botany and agriculture. As well as improving diagnostic accuracy, this would allow better comparison of research findings in European allergy centers [4].

Currently *Allergic Sensitization and Diseases in Armenian Children study* (ASDAC-study) was performed in the frame of PEP study to assess the prevailing sensitizations to inhalant allergens in Armenia using the standardized

panel and method as in PEP study. Taking into account the local peculiarities one additional allergen of poplar was used in Armenia in addition to 18 inhalant allergens panel of PEP study. Current report will provide information about sensitization pattern of 231 children with atopy suspicion applied to Republican Allergy Centre placed in “Arabkir” Joint Medical Centre – Institute of Child and Adolescent Health (“Arabkir” JMC-ICAH).

The aim of the study was to reveal prevailing sensitizations to inhalant allergens in Armenian children presenting atopy and to implement a standardized method for diagnosis and care. This will allow to work with standards developed by GA2LEN for 25 European Centers and gave the opportunity to compare the obtained data with participant countries of PEP project [5].

Materials and Methods

The investigation was approved by Institutional Bioethics Committee and conforms to the principles outlined in the Declaration of Helsinki” (Br. Med. J., 1964; p.177).

A pediatric allergy specialist was trained in Zurich University Children’s Hospital to learn the standardized method of skin-prick testing and to develop the tools used in ASDAC study. Special forms of patient examination have been developed including questionnaires for parents, family and personal history data, physical examination, environmental factors, prick-test results.

Intrahospital protocols were developed for physicians to choose the eligible patients for ASDAC study. A total of 231 children aged 2-18 years applied to Republican Allergy Centre with previous history or suspicion of atopic disease (atopic dermatitis, allergic rhinitis, bronchial asthma) were evaluated for sensitization to inhalant allergens using standardized prick test method, allergen solutions and panel. Data were saved and analyzed in SPSS 10.

Results and Discussion

The sensitization pattern to 19 inhalant allergens is as presented in the following graphic.

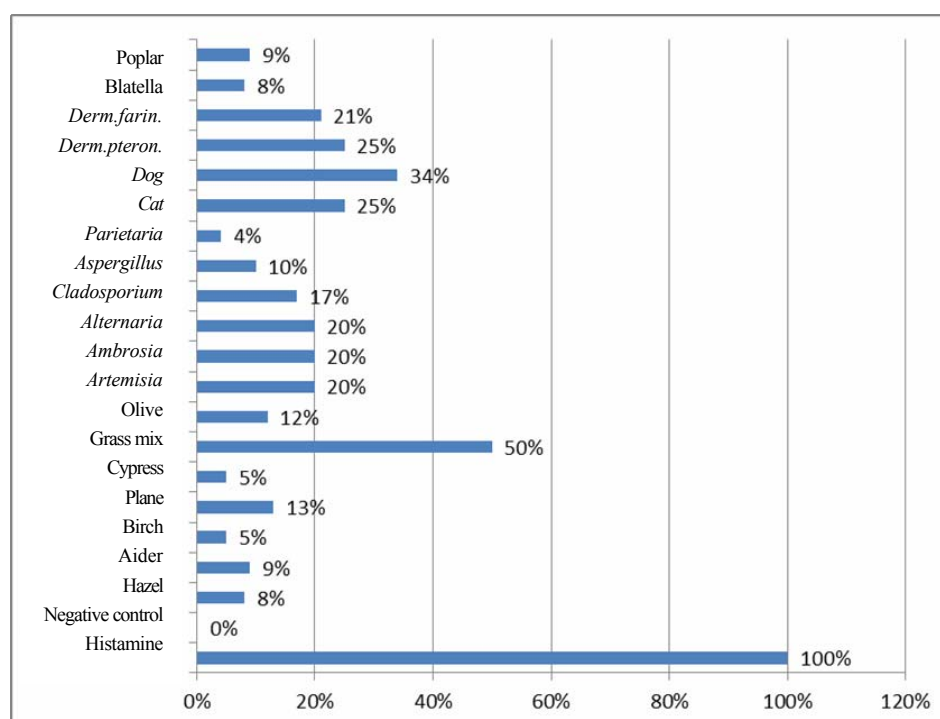
192 (83%) of all investigated children had sensitization to at least 1 allergen. 31 (13% of all) children had monosensitization, 161 (70%) had polysensitization up to maximum 12 allergens. The most prevalent allergen in Armenia, as in Europe, was the grass mix: 115 (49.8%). In comparison to European countries, where birch pollen was the 3rd important allergen, tree pollen allergens were less important for Armenia: the most prevalent one was the plane – 13.4% (31). 10 allergens allowed identification of more than 95% of sensitized subjects (grass mix, *Dermatophagoides pteronyssinus*, dog,

Alternaria, plane, *Artemisia*, hazel/olive (or ash), cat/ *Dermatophagoides farinae*). 12 allergens were needed to identify all sensitized children (grass mix, *Dermatophagoides pteronyssinus*, dog, *Alternaria*, plane, *Artemisia*, hazel/olive (or ash), cat/*Dermatophagoides farinae*, *Cladosporium*/poplar).

Bousquet et al. presented the prevalence of sensitization according to the country, allergens order from the most prevalent to the less under condition for each country participated in PEP study [3]. The data obtained from Armenia are added to the mentioned information and are presented (Tables 1,2).

Graphic

Sensitization rates to inhalant allergens in Armenia



Based on the collaborative project between “Arabkir” JMC-ICAH and University Children’s Hospital Zurich 231 children from Armenia presenting atopic disease were tested by a standardized skin prick test with a standardized spectrum of 19 allergens. The obtained data were compared with the data from 14 European countries. 10 and 12 allergens out of 18 needed to identify accordingly more than 95% and 100% of sensitized children in Armenia. In Europe, depending on the country, two (Switzerland) to nine (France) allergens out of 18 were sufficient to identify 95% of sensitized subjects; while four (Switzerland) to 13 (France, Portugal) allergens were required to identify 100% of sensitized subjects.

Table 1

Prevalence of sensitization according to the country, allergens order from the most prevalent to the less under condition for each country

Country	n	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Armenia	231	115 (49.8%)	147 (63.6%)	165 (71.4%)	173 (74.9%)	178 (77.1%)	182 (78.8%)	186 (80.5%)	190 (82.3%)	192 (83.1%)	-	-	-	-
Austria	202	56 (27.7%)	75 (37.1%)	87 (43.1%)	93 (46%)	97 (48%)	100 (49.5%)	103 (51%)	104 (51.5%)	105 (52%)	106 (52.5%)	107 (53%)	-	-
Belgium	200	59 (29.5%)	75 (37.5%)	86 (43%)	89 (44.5%)	91 (45.5%)	92 (46%)	93 (46.5%)	94 (47%)	95 (47.5%)	-	-	-	-
Denmark	178	122 (68.5%)	145 (81.5%)	160 (89.9%)	165 (92.7%)	167 (93.8%)	168 (94.4%)	169 (94.9%)	170 (95.5%)	171 (96.1%)	-	-	-	-
England	131	71 (54.2%)	93 (71%)	98 (74.8%)	99 (75.6%)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Finland	169	48 (28.4%)	63 (37.3%)	70 (41.4%)	75 (44.4%)	78 (46.2%)	79 (46.7%)	80 (47.3%)	81 (47.9%)	82 (48.5%)	-	-	-	-
France	200	70 (35%)	94 (47%)	102 (51%)	107 (53.5%)	110 (55%)	113 (56.5%)	116 (58%)	119 (59.5%)	121 (60.5%)	123 (61.5%)	124 (62%)	125 (62.5%)	126 (63%)
Germany	393	125 (31.8%)	178 (45.3%)	203 (51.7%)	211 (53.7%)	219 (55.7%)	227 (57.8%)	232 (59%)	234 (59.5%)	235 (59.8%)	235 (59.8%)	-	-	-
Greece	217	107 (49.3%)	142 (65.4%)	157 (72.4%)	165 (76%)	170 (78.3%)	173 (79.7%)	175 (80.6%)	176 (81.1%)	177 (81.6%)	178 (82%)	179 (82.5%)	-	-
Hungary	259	137 (52.9%)	160 (61.8%)	166 (64.1%)	175 (67.6%)	178 (68.7%)	181 (69.9%)	183 (70.7%)	184 (71%)	185 (71.4%)	186 (71.8%)	187 (72.2%)	-	-
Italy	230	86 (37.4%)	126 (54.8%)	133 (57.8%)	138 (60%)	141 (61.3%)	143 (62.2%)	144 (62.6%)	145 (63%)	146 (63.5%)	147 (63.9)	-	-	-
Poland	199	83 (41.7%)	108 (54.3%)	122 (61.3%)	131 (65.8%)	136 (68.3%)	138 (69.3%)	140 (70.4%)	141 (70.9%)	142 (71.4%)	-	-	-	-
Portugal	169	113 (66.9%)	136 (80.5%)	148 (87.6%)	153 (90.5%)	157 (92.9%)	159 (94.1%)	161 (95.3%)	162 (96.4%)	163 (96.4%)	164 (97%)	165 (97.6%)	166 (98.2%)	167 (98.8%)
Switzerland	116	93 (80.2%)	100 (86.2%)	103 (88.8%)	104 (89.7%)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
The Netherlands	265	92 (34.7%)	122 (46%)	131 (49.4%)	137 (51.7%)	142 (53.6%)	145 (54.7%)	148 (55.8%)	150 (56.6%)	151 (57%)	-	-	-	-

1: Grass, 2: Dermatophagoides pteronyssinus, 3: Birch pollen, 4: Cat dander, 5: *Artemisia*, 6: Olive pollen, 7: *Blatella*, 8: *Alternaria*, 9: Dog dander, 10: Parietaria, 11: *Ambrosia*, 12: *Dermatophagoides farinae*, 13: Cypress pollen, 14: *Aspergillus*, 15: Alder, 16: Plane pollen, 17: *Cladosporium*, 18: Hazel.

Results are expressed in frequencies and percents.

Cells in gray: more than 95% of sensitized subjects are identified.

Empty cells: additional allergen did not change the prevalence.

Table 2

Allergens tested are reported in the table thereafter

Country	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Armenia	gra	derp	dog	alt	pla	art	haz/oli	cat/ derf	Cla/pop*	-	-	-	-
Austria	gra	derp	bir	cat	art	dog	oli	cyp/pla	bla	alt	derf	-	-
Belgium	derp	gra	bir	dog	cyp	bla	art	derf	asp	-	-	-	-
Denmark	gra	derp	bir	art	dog/cat	dog/cat	derf	pla	bla	-	-	-	-
England	gra	derp	cat	bir/ald/pla	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Finland	dog	bir	bla	derp	cat	asp/cla	gra	alt	art				
France	derp	gra	oli	cat	bla	cyp	dog	ald	asp/art	asp/art	alt	derf	amb
Germany	bir	derp	gra	cat	bla	alt	art	dog	asp	ald/pla	cla	-	-
Greece	gra	derp	oli	alt	par	cat/dog	amb	asp	bla	art	derf	ald	-
Hungary	amb	cat	gra	derp	art	alt	oli	cyp	cla	dog	derf	-	-
Italy	derp	par	oli	cat	gra	dog	bir/ald/haz	art/amb	cyp	pla	-	-	-
Poland	gra	derp	bir	dog	cat	alt	art	cyp	asp	-	-	-	-
Portugal	derp	gra	par	dog	derf	bir	bla	art	asp	cat	ald	haz	alt
Switzerland	gra	cat	derf	bir/ald/haz	-	-	-	-	-	-	-	-	-
The Netherlands	gra	derp	bir	oli	bla	amb	cat	derf	asp/par	-	-	-	-

1: Grass, 2: *Dermatophagoides pteronyssinus*, 3: Birch pollen, 4: Cat dander, 5: *Artemisia*, 6: Olive pollen, 7: *Blatella*, 8: *Alternaria*, 9: Dog dander, 10: *Parietaria*, 11: *Ambrosia*, 12: *Dermatophagoides farinae*, 13: Cypress pollen, 14: *Aspergillus*, 15: Alder, 16: Plane pollen, 17: *Cladosporium*, 18: Hazel, 19: poplar* only for Armenia

ald: Alder, alt: *Alternaria*, amb: *Ambrosia*, art: *Artemisia*, asp: *Aspergillus*, bir: Birch pollen, bla: *Blatella*, cat: Cat dander, cla: *Cladosporium*, cyp: Cypress pollen, derf: *Dermatofagoides farinae*, derp: *Dermatophagoides pteronyssinus*, dog: Dog dander, gra: Grass pollen, haz: Hazel, oli: Olive pollen, par: *Parietaria*, pla: Plane pollen.

Cumulative frequency and percent are reported.

Cells with more than one allergen: The impact of all these allergens is similar. Each of them can substitute the others.

The most prevalent allergen in Armenia was grass mix as in the majority of European countries. The impact of *Dermatophagoides farinae* on sensitization pattern was lower than expected in Armenia, as well as in other countries. This was probably the consequence of the cross reactivity with *Dermatophagoides pteronyssinus*. The latter one was more prevalent, and many patients were sensitized to both of them.

Unexpectedly, an important level of olive sensitization was revealed in Armenia, taking into account the fact that only few olive trees grow in restricted parts of present area of Armenia. These results may be due to testing of subjects who have migrated from other countries or by crossreactivity between olive and ash.

Thus, a limited number of allergens allowed the identification of the majority of sensitized subjects. However, 10 allergens are not sufficient to provide comprehensive diagnostic information for individual patients. Thus, for clinical practice, the whole battery of 19 allergens is needed to assess appropriately the allergens affecting at least 1–2% of patients [3]. The most important inhalant allergen in Armenia was grass pollen. Tree pollen allergens were less important for Armenia compared to Europe.

Acknowledgments

This study was supported by Zurich University Children's Hospital as a GA2LEN excellence centre: methodological help, as well as free of charge extracts for the present study were rendered.

Поступила 05.03.14

Ինհալացիոն ալերգենների նկատմամբ սենսիբիլիզացիայի պատկերը Հայաստանի երեխաների շրջանում

Ա.Ա. Բադրասարյան, Ա.Ա. Սարգսյան

Իրականացվել է *Ալերգիկ սենսիբիլիզացիան և հիվանդությունները երեխաների շրջանում Հայաստանում* հետազոտությունը՝ գնահատելու համար ինհալացիոն ալերգենների նկատմամբ գերակշռող սենսիբիլիզացիան Հայաստանում՝ օգտագործելով ՀԵՊ հետազոտության (Համաեվրոպական պրիկ-թեստ) ստանդարտ ալերգեն լուծույթներն ու մեթոդը: Հետազոտության նպատակն էր բացահայտել գերակշռող սենսիբիլիզացիան ատոպիա ունեցող երեխաների շրջանում Հայաստանում և ներդնել ստանդարտացված ախտորոշիչ մեթոդ:

2-18 տարեկան 231 երեխաների շրջանում, ովքեր դիմել են «Արաբկիր» ԲՀ ատոպիայի կասկածով, իրականացվել է մաշկային պրիկ-թեստ ինհալացիոն ալերգենների նկատմամբ՝ օգտագործելով

ստանդարտացված մեթոդը, ալերգեն լուծույթները և ցանկը: Տվյալները վերլուծվել են SPSS 10-ով:

Հետազոտվածներից է 192 (83%)-ը սենսիբիլիզացված են եղել առնվազն 1 ալերգենի նկատմամբ: 31 (13%) երեխա ունեցել է մոնոսենսիբիլիզացիա, 161 (70%)-ը՝ պոլիսենսիբիլիզացիա առավելագույնը 12 ալերգենի նկատմամբ: Հայաստանում ամենատարածված ալերգենը, ինչպես Եվրոպայում, եղել է խոտերի խառնուրդը՝ 115 (49.8%): Ի տարբերություն Եվրոպայի, որտեղ կեչին եղել է երրորդ կարևոր ալերգենը, ծառերի ալերգեններն ավելի քիչ նշանակություն են ունեցել Հայաստանի համար: Ծառերի նկատմամբ ամենատարածված սենսիբիլիզացիան դիտվել է սոսու նկատմամբ 31 (13.4%)՝ 10 ալերգենի օգնությամբ հաջողվել է բացահայտել սենսիբիլիզացվածների ավելի քան 95%-ին: 12 ալերգենը բավարար է եղել հայտնաբերելու համար բոլոր սենսիբիլիզացվածներին: Ծառերի ալերգեններն ավելի քիչ կարևորություն են ունեցել Հայաստանի համար՝ համեմատած եվրոպական երկրների հետ:

Спектр сенсibilизации к ингаляционным аллергенам у детей в Армении

А.А. Багдасарян, А.А. Саркисян

Предпринято исследование “Аллергическая сенсibilизация и заболевания у детей в Армении” (ASDAC-study) с использованием Паневропейского стандартного прик-тест исследования (PEP-study) для выявления аллергенов, к которым наиболее часто отмечается сенсibilизация у детей с атопией в Армении, и применения стандартизированного подхода диагностики и лечения.

Обследован 231 ребенок в возрасте от 2 до 18 лет, обратившихся в МК “Арабкир” с отягощенным аллергологическим анамнезом или подозрением на наличие атопии. Проведена оценка сенсibilизации к 19 ингаляционным аллергенам с использованием стандартизированного прик-теста, растворов аллергенов и панели. Данные были сохранены и обработаны в SPSS 10.

192 (83%) ребенка имеют сенситизацию хотя бы к одному аллергену, из них 31 (13%) имеют моносенситизацию, 161 (70%) – полисенситизацию максимум к 12 аллергенам. Наиболее распространенным аллергеном в Армении, как и в Европе, была смесь трав (у 115, 49.8%). По сравнению с Европейскими странами, где сенсibilизация к пыльце березы занимает третье место, в Армении пыльца деревьев имеет меньшую актуальность. Так, сенсibilизация к платану отмечалась лишь у 31 ребенка (13.4%). Исследование 10 аллергенов позволило выявить более

чем 95% сенсibilизированных. Для выявления всех сенсibilизированных детей понадобились 12 аллергенов. Сенсibilизация к пыльце деревьев в Армении встречается значительно реже, чем в Европе.

References

1. Busse W.W., Coffman R.L., Gelfand E.W. et al. Mechanisms of persistent airway inflammation in asthma. A role for T cells and T-cell products. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* Jul. 1995, Vol. 152(1):388-93.
2. Burbach G.J., Heinzerling L.M., Edenharter G. et al. GA2LEN skin test study II: clinical relevance of inhalant allergen sensitizations in Europe. *Allergy*, 2009, Vol. 64: 1507–1515.
3. Bousquet P.-J., Burbach G., Heinzerling L. M. et al. GA2LEN skin test study III: Minimum battery of test inhalant allergens needed in epidemiological studies in patients. *Allergy*, 2009, Vol. 64: 1656–1662.
4. Charite. 2006. Pan-European standard prick test project to determine sensitization rates to inhalant allergens (PEP), a project of the Global Allergy and Asthma European Network GA2LEN. Berlin, Germany : s.n., 2006. Universit tsmedizin
5. Heinzerling L., Burbach G., van Cauwenberge P., Papageorgiou P., Carlsen K.-H., Lødrup Carlsen K.C., Zuberbier T. Establishing a standardized quality management system for the European Health Network GA2LEN. *Allergy*, 2010, Vol. 65, 743–752.
6. Heinzerling L., Frew A.J., Bindslev-Jensen C., Bonini S., Bousquet J., Bresciani M. et al. Standard prick testing and sensitization to inhalant allergens across Europe- a survey from the GA2LEN network. *Allergy*, , 2005, 60:1287-300.
7. Heinzerling L.M., Burbach G.J., Edenharter G. et al. GA2LEN skin test study I: GA2LEN harmonization of skin prick testing: novel sensitization patterns for inhalant allergens in Europe. *Allergy*, 2009, Vol. 64: 1498–1506.
8. Middleton E, Reed C, Ellis E, eds. 5th ed. St. Louis. *Allergy: Principles and Practice*. s.l. : Mo: Mosby-Year Book, 1998.
9. Paul. W.E. *Fundamental Immunology*. Columbus, Ohio : Primis Custom Publishing, 1999. 2nd ed.
10. von Bubnoff D., Geiger E., Bieber T. Sep Antigen-presenting cells in allergy. *J, Allergy, Clin, Immunol.*, Sep. 2001, Vol. 108(3):329-39.

Клиническая медицина

УДК 10.5772/2683

**Взаимосвязь между показателями ремоделирования
левого желудочка и степенью почечной дисфункции
у больных с ренокардиальным синдромом****А.М. Минасян, А.С. Сисакян**

*Кафедра терапии № 3, кафедра неотложной кардиологии
ЕГМУ им. М. Гераци
0025, Ереван, ул. Корюна, 2*

Ключевые слова: ренокардиальный синдром, кардиоренальный синдром, сердечно-сосудистые осложнения, ремоделирование левого желудочка, гипертрофия левого желудочка, хроническая болезнь почек, креатинин, фракция выброса

Кардиоренальный синдром (КРС) сравнительно новый термин, описывающий острое или хроническое сочетанное заболевание сердца и почек. Более того, первичное поражение одного из этих двух органов приводит ко вторичной дисфункции или повреждению другого. Такое взаимоотношение представляет патофизиологическую основу клинического понятия, называемого КРС, который классифицируется на 5 различных типов [16, 17]. Хронический ренокардиальный синдром, представляет собой 4-й тип КРС и характеризуется первичной хронической болезнью почек (ХБП), приводящей к понижению функции сердца с гипертрофией желудочков, диастолической дисфункцией и/или повышенным риском кардиоваскулярных осложнений (сердечная недостаточность и инфаркт миокарда) [3].

ХБП – хорошо известный независимый кардиоваскулярный фактор риска, учитывая ее роль в развитии гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) и коронарного атеросклероза [19]. Отмечено постепенное повышение кардиоваскулярного риска вместе с понижением функции почек [6, 18]. У больных с ХБП выявляется в 10-20 раз более высокий риск кардиальной смертности в сравнении с такой же по возрасту и полу контрольной группой [16]. Причем в первых трех стадиях ХБП риск кардиоваскулярных осложнений в 25-100 раз выше, чем почечных, и только у пациентов 5-й стадии выявляется большая вероятность развития терминальной стадии болезни почек (ТСБП) [8].

Кардиоваскулярные факторы риска, такие как артериальная гипер-

тензия, анемия, гиперфосфатемия, гиперволемиа и уремические токсины, больше проявляются при скорости клубочковой фильтрации (СКФ) ниже 60 мл/мин/1,73м² [9, 12, 14, 25], в то время как субклинический атеросклероз, который также нарушает почечное кровообращение, начинает развиваться уже в ранних стадиях ХБП [8]. Дальнейшее прогрессирование фиброза почечной паренхимы и гломерулярного склероза приводит к клинической картине уремии с накоплением токсичных молекул и провоспалительных веществ [13, 22], приводящих к высокой степени оксидативному стрессу и продукции воспалительных цитокинов, ответственных за ускоренный атеросклероз [19].

Сердечно-сосудистые нарушения при хронической почечной недостаточности (ХПН) оказывают существенное влияние на ее прогноз [15, 23]. Ремоделирование миокарда при ХБП развивается в связи с влиянием ряда факторов – перегрузка давлением и объемом, анемия, наличие артериовенозных шунтов при диализе, воздействие ряда прессорных гормонов [4, 5, 24, 26]. Ряд показателей, определяющих степень почечной дисфункции, могут иметь определенную роль в нарушении гемодинамики, прогрессировании ремоделирования миокарда и сердечной недостаточности.

Задачей настоящего исследования являлось изучение взаимосвязи между эхокардиографическими показателями ремоделирования ЛЖ и степенью почечной дисфункции у больных с ренокардиальным синдромом.

Материал и методы

Обследовано 120 больных в возрасте от 30 до 65 лет с КРС 4-го типа, проходивших лечение в отделении нефрологии и гемодиализа медицинского центра “Сурб Григор Лусаворич”.

Главным критерием включения больных в исследование было наличие ХБП с уровнем СКФ, вычисляемой по формуле Кокрофта-Гольта, менее 60 мл/мин [2]. Всем пациентам проводилось клинко-инструментальное обследование, включая объективный статус, электрокардиографию, биохимический и общий анализы крови. Изучение параметров ремоделирования проводилось с помощью эхокардиографии на аппарате ALOKA 4000 в следующих режимах: М-модальный, двухмерный, спектральный доплер, цветное дуплекс сканирование. Определялись линейные и объемные параметры камер сердца, систолический и диастолический показатели функции ЛЖ. Вычислялись конечно-диастолический размер (КДР) левого и правого желудочков, конечно-систолический размер ЛЖ (КСР ЛЖ), толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП) и толщина задней стенки (ТЗС) ЛЖ в конце диастолы, передне-задний размер левого предсердия (ЛП) в соответствии с рекомендациями Американского

Общества Эхокардиографии [10]. Фракцию выброса (ФВ) ЛЖ рассчитывали по методу Симпсона.

Статистическая обработка данных проводилась с определением стандартного отклонения. Для изучения взаимосвязи между двумя показателями проводился расчет коэффициента коррекции по методу Пирсона.

Результаты и обсуждение

Нами проводился анализ взаимосвязи между рядом показателей структурно-геометрической перестройки ЛЖ (КДР ЛЖ, ФВ ЛЖ), размером ЛП и почечной дисфункцией (креатинин плазмы, СКФ), а также уровнем эритроцитов и гемоглобина крови. Как видно из рис.1, у больных с ХБП имеется взаимосвязь обратной направленности между величиной КДР ЛЖ и уровнем креатинина (коэффициент корреляции – 0,063, статистическая значимость – 75,4 %).

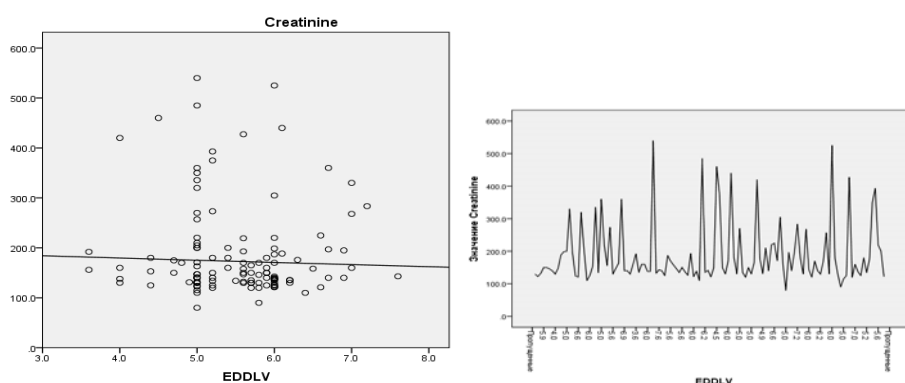


Рис.1. Взаимосвязь между величиной КДР ЛЖ и уровнем креатинина (° – обследуемые, ---кривая динамики показателей, creatinine – креатинин, EDDLV – КДР ЛЖ)

Наличие обратной взаимосвязи между КДР ЛЖ и уровнем креатинина, на первый взгляд, можно определить как “парадоксальный ответ” ЛЖ при прогрессировании ХБП. Последнее отмечается и рядом других авторов [11] и характеризуется выраженной концентрической гипертрофией ЛЖ, которая протекает без увеличения его КДР, а в ряде случаев – с уменьшением КДР ЛЖ. Данное обстоятельство и является причиной вышеуказанной обратной корреляции между КДР ЛЖ и уровнем креатинина в плазме крови. При анализе взаимодействия между показателями КДР ЛЖ и СКФ наблюдается положительная корреляция, которая также может являться парадоксальной, поскольку естественно предположить, что снижение функции почек, определяемое сниженной СКФ, должно привести к объемной перегрузке ЛЖ. Однако следует учитывать ряд фак-

торов, имеющих место при ХБП и способствующих концентрическому ремоделированию ЛЖ, а не его эксцентрическому типу, что и влияет на данные корреляционного анализа. Этими факторами являются анемия, нарушение фосфорно-кальциевого обмена, высокое систолическое и диастолическое артериальное давление [1, 7].

При анализе взаимосвязи между ФВ и уровнем гемоглобина крови выявлена выраженная корреляционная взаимосвязь отрицательной направленности: при снижении уровня гемоглобина до 125 г/л заметно повышается ФВ ЛЖ (рис. 2). Указанная взаимосвязь (коэффициент корреляции – 0,381, статистическая значимость 0,01%) обусловлена, по нашему мнению, развитием гиперкинетического типа кровообращения с повышением систолической функции ЛЖ и частоты сердечных сокращений с целью поддержания адекватного минутного объема кровотока при снижении уровня гемоглобина в плазме крови.

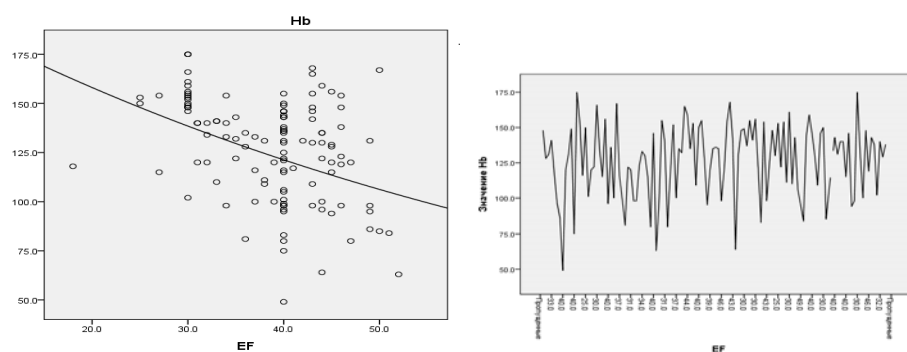


Рис. 2. Взаимосвязь между ФВ и гемоглобином крови (○ – обследуемые, --- кривая динамики показателей, Hb – гемоглобин, EF – ФВ)

Выявленная в исследовании положительная взаимосвязь между повышением уровня креатинина в плазме крови и фракцией выброса (коэффициент корреляции 0,063), наблюдается при средних значениях креатинина ниже 200 мкмоль/л (рис. 3). Данную закономерность, по всей видимости, следует объяснить с позиции компенсаторного повышения систолической функции ЛЖ при сниженной функции почек до определенной степени. При выраженном снижении функции почек (уровень креатинина более 400 мкмоль/л) ФВ определяется ниже 40 %. Таким образом, между степенью почечной дисфункции и систолической функцией ЛЖ отмечается положительная корреляция, наблюдаемая до определенного уровня дисфункции почек, после чего эта взаимосвязь становится обратной и характеризуется понижением ФВ ЛЖ при выраженном повышении уровня креатинина более 200 мкмоль/л (рис. 3).

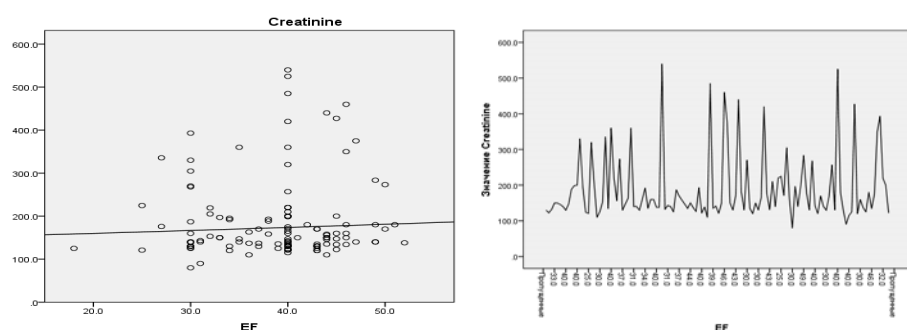


Рис.3. Взаимосвязь между уровнем креатинина и ФВ (°–обследуемые, ---кривая динамики показателей, creatinine–креатинин, EF–ФВ)

Указанным патофизиологическим феноменом также объясняется отрицательная корреляция между ФВ ЛЖ и степенью снижения СКФ (коэффициент корреляции – 0,231) (рис. 4).

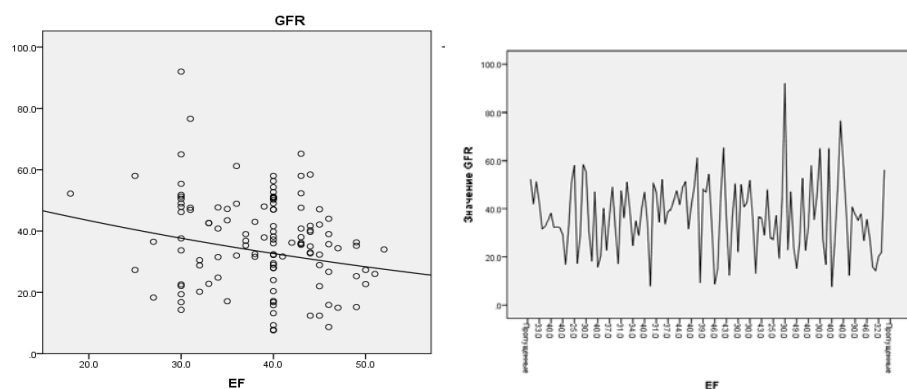


Рис. 4. Взаимосвязь между ФВ и СКФ (°–обследуемые, ---кривая динамики показателей, GFR– СКФ, EF–ФВ)

Учитывая важную роль анемии в патогенезе и прогнозе больных с ХБП, нами также была изучена взаимосвязь между параметрами ремоделирования ЛЖ и гематологическими показателями. При определении взаимосвязи между КДР ЛЖ и уровнем эритроцитов в крови выявлена невыраженная положительная корреляция с коэффициентом 0,16 (рис. 5). Отсутствие значительной корреляции между этими показателями, по всей видимости, следует объяснить другими факторами, помимо анемии, влияющими на КДР ЛЖ.

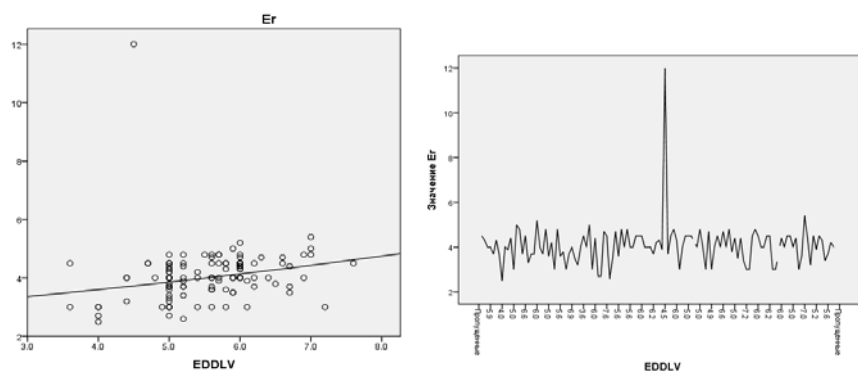


Рис. 5. Взаимосвязь между КДР ЛЖ и эритроцитами крови (°–обследуемые, --- кривая динамики показателей, Er– эритроциты, EDDLV –КДР ЛЖ)

При изучении показателей гипертрофии ЛЖ (ТМЖП, ТЗСЛЖ) и уровня креатинина в плазме крови взаимосвязь не определялась (рис. 6, 7), а соотношение ТМЖП, ТЗСЛЖ и СКФ носило невыраженный характер без статистической достоверности (рис. 8, 9).

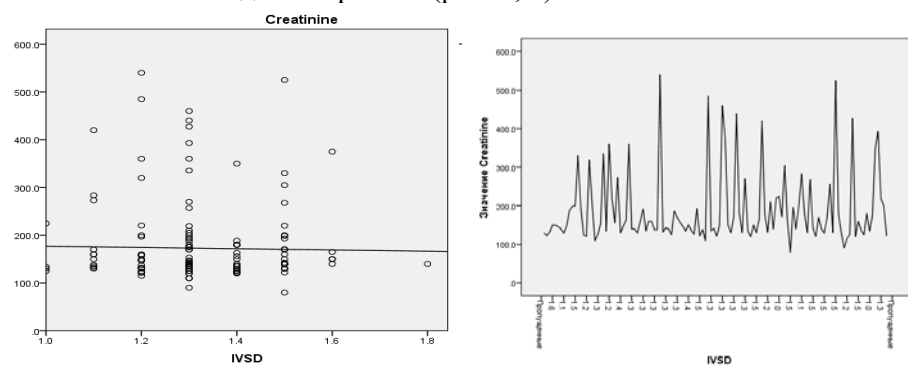


Рис. 6. Взаимосвязь между ТМЖП и уровнем креатинина плазмы (°–обследуемые, ---кривая динамики показателей, creatinine– креатинин, IVSD – ТМЖ

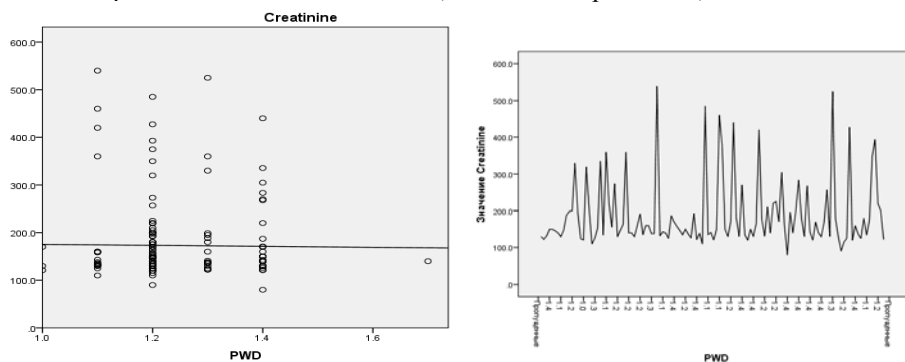


Рис. 7. Взаимосвязь между ТЗСЛЖ и уровнем креатинина плазмы (°–обследуемые, ---кривая динамики показателей, creatinine– креатинин, PWD– ТЗС)

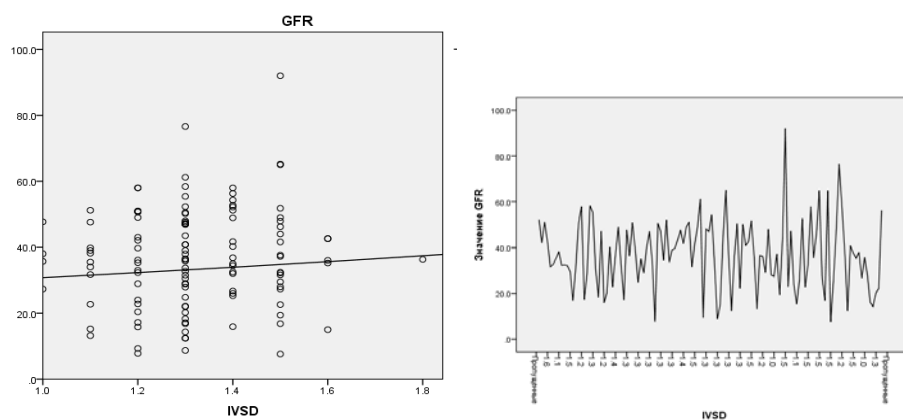


Рис.8. Взаимосвязь между СКФ и ТМЖП (°—обследуемые, ---кривая динамики показателей, GFR—СКФ, IVSD – ТМЖП)

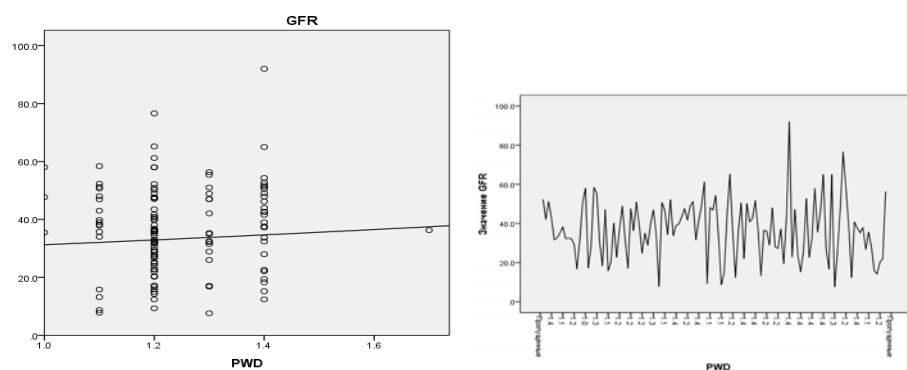


Рис. 9. Взаимосвязь между СКФ и ТЗСЛЖ (°—обследуемые, ---кривая динамики показателей, GFR—СКФ, PWD—ТЗС)

Полученные результаты по изучению взаимосвязи между показателями ремоделирования миокарда и функцией почек указывают, что на начальных стадиях почечной дисфункции наблюдается повышение систолической функции ЛЖ, которое имеет, по нашему мнению, компенсаторный характер. Однако прогрессирование дисфункции почек сопровождается нарушением данной тенденции. Изучение ряда структурных показателей ЛЖ при снижении функции почек выявило характерное развитие выраженной концентрической гипертрофии ЛЖ без увеличения его КДР, а в ряде случаев – и с уменьшением. Уменьшение КДР ЛЖ, а следовательно, и объемных параметров ЛЖ характерно для его концентрического ремоделирования в случае неблагоприятного течения. Данный тип ремоделирования в литературе часто описывается при симптоматических гипертензиях почечного генеза [20, 21].

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о корреляционной взаимосвязи между структурно-функциональными показателями

ЛЖ и параметрами почечной дисфункции. Патогенетической основой указанных взаимосвязей служат компенсаторно-адаптивная перестройка с ремоделированием миокарда, развитие гиперкинетического типа кровообращения при анемии с целью сохранения минутного объема кровотока при невыраженном нарушении почечной функции при ХБП.

Выявленные нами изменения миокарда позволяют с новых позиций подойти к пониманию механизмов кардиоваскулярных осложнений при ХБП и разработать направленную терапию с целью предотвращения структурно-функциональных изменений миокарда у этой категории больных.

Поступила 16.12.13

Ձախ փորոքի ռեմոդելավորման ցուցանիշների և երիկամային դիսֆունկցիայի աստիճանի փոխկապակցվածությունը ռենոկարդիալ համախտանիշով հիվանդների մոտ

Ա.Մ. Մինասյան, Հ.Ս. Մխակյան

Քրոնիկ ռենոկարդիալ համախտանիշը (ՌԿՀ) իրենից ներկայացնում է կարդիոռենալ համախտանիշի 4 տիպը և բնութագրվում է առաջնային քրոնիկ երիկամային հիվանդությամբ (ՔԵՀ), որը բերում է սրտի ֆունկցիայի խանգարման, փորոքների հիպերտրոֆիայի, դիաստոլիկ դիսֆունկցիայի, և/կամ սիրտ-անոթային ռիսկի բարձրացման (սրտային անբավարարություն և սրտամկանի ինֆարկտ):

Երիկամային դիսֆունկցիայի աստիճանը արտահայտող մի շարք ցուցանիշներ կարող են որոշակի դեր ունենալ հեմոդինամիկայի խանգարման, սրտամկանի ռեմոդելավորման և սրտային անբավարարության հարաձի մեջ: Այս հետազոտության նպատակն էր ուսումնասիրել ձախ փորոքի (ՁՓ) ռեմոդելավորման էխոսրտագրության տվյալների փոխկապակցվածությունը երիկամային դիսֆունկցիայի աստիճանի հետ ՌԿՀ հիվանդների մոտ:

Ստացված տվյալները վկայում են ՁՓ-ի սիստոլիկ ֆունկցիայի բարձրացման մասին երիկամային դիսֆունկցիայի սկզբնական շրջանում, ինչը նրա զարգացման դեպքում զուգորդվում է այդ տենդենցի խանգարումով: Հայտնաբերված է նաև ՁՓ արտահայտված կոնցենտրիկ հիպերտրոֆիա, առանց վերջնական դիաստոլիկ չափսի մեծացման: Այս փոխկապակցվածության պաթոգենետիկ հիմք է հանդիսանում սրտամկանի կոմպենսատոր ռեմոդելավորումը, արյան շրջանառության հիպերկինետիկ տիպի զարգացումը անեմիայով հիվանդների

մոտ՝ շրջանառող արյան ծավալի պահպանման նպատակով ՔԵՀ հիվանդների մոտ երիկամային ֆունկցիայի չափավոր խանգարման դեպքում:

Հայտնաբերված տվյալները թույլ կտան նոր տեսանկյունից հասկանալ սիրտ-անոթային բարդությունների մեխանիզմները ՔԵՀ-ի ժամանակ և մշակել նպատակային բուժում սրտամկանի կառուցվածքային-ֆունկցիոնալ փոփոխությունների կանխարգելման համար:

Interrelation between indices of left ventricle remodeling and renal dysfunction degree in patients with renocardiac syndrome

A.M. Minasyan, H.S. Sisakyan

Chronic renocardiac syndrome represents one of the types of cardiorenal syndrome (CRS), also known as CRS type 4, and is characterized by primary chronic kidney disease (CKD) (e.g. chronic glomerular disease and autosomal dominant kidney disease) leading to the impairment of cardiac function, with ventricular hypertrophy, diastolic dysfunction, and/or increased risk of adverse cardiovascular events (i.e. heart failure, myocardial infarction).

A number of indices, defining the degree of kidney function, can have a certain role in hemodynamic changes, progression of myocardial remodeling and heart failure. The aim of this research was to study interrelation between echocardiographic data of left ventricle (LV) remodeling and the degree of kidney function in patients with renocardiac syndrome.

The obtained results showed an increased systolic function of LV at early stages of renal dysfunction, which in progression is accompanied by disturbance of this tendency, as well as the development of marked concentric hypertrophy of LV without an increase in its end diastolic diameter. The pathogenetic basis of these relations is compensatory reconstruction with myocardial remodeling, development of hyperkinetic circulation in patients with anemia, aiming to preserve the blood volume in chronic kidney disease patients with moderate kidney dysfunction. The revealed data will allow to understand from new aspects the mechanisms of cardiovascular complications in CKD patients, to develop new therapeutic approaches for prevention of structural- functional myocardial changes in these patients.

Литература

1. Bayauli M.P., Lepira F.B., Kayembe P.K., M'buyamba-Kabangu J.R. Left ventricular hypertrophy and geometry in type 2 diabetes patients with chronic kidney disease. An echocardiographic study. Cardiovasc. J. Afr., 2012, Mar;23(2):73-7.

2. *Cirillo M.* Evaluation of glomerular filtration rate and of albuminuria/proteinuria. *J. Nephrol.*, 2010, Mar-Apr;23(2):125-32.
3. *Clementi A., Virzi G.M., Goh C.Y. et al.* Cardiorenal syndrome type 4: a review. *Cardiorenal Med.*, 2013 Apr;3(1):63-70.
4. *Dimitrijevic Z., Cvetkovic T., Stojanovic M., Paunovic K., Djordjevic V.* Prevalence and risk factors of myocardial remodeling in hemodialysis patients. *Ren. Fail.*, 2009;31(8):662-7. doi: 10.3109/08860220903100705.
5. *Ezekowitz J.A., McAlister F.A., Armstrong P.W.* Anemia in common in heart failure and is associated with poor outcomes insights from a cohort of 12 065 patients with new-onset heart failure. *Circulation*, 2003,107, p. 223-225.
6. *Garg A.X., Clark W.F., Haynes R.B., House A.A.* Moderate renal insufficiency and the risk of cardiovascular mortality: results from the NHANES I. *Kidney Int.*, 2002;61:1486-1494.
7. *Gromadziński L., Januszko-Giergielewicz B., Pruszczyk P.* Hypocalcemia is related to left ventricular diastolic dysfunction in patients with chronic kidney disease. *Cardiol.*, 2013, Sep 3. S0914-5087(13)00240-2. 10.1016
8. *Hallan S.L., Stevens P.* Screening for chronic kidney disease: which strategy? *J. Nephrol.*, 2010;23:147-155.
9. *Hutchison J.A.* Vascular calcification in dialysis patients. *Prilozi*, 2007;28:215-224.
10. *Lang R.M., Bierig M., Devereux R.B., Flachskampf F.A. et al.* Chamber Quantification Writing Group; American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee; European Association of Echocardiography. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J. Am. Soc. Echocardiogr.*, 2005 Dec;18(12):1440-63.
11. *Lee Y.T., Chiu H.C., Su H.M. et al.* Presence of chronic kidney disease and subsequent changes of left ventricular geometry over 4 years in an apparently healthy population aged 60 and older. *Hypertens. Res.*, 2008 May;31(5):913-20.
12. *Levey A.S., Coresh J., Balk E. et al.* National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann. Intern. Med.*, 2003;139:137-147.
13. *Meyer T.W., Hostetter T.H.* Uremia. *N. Engl. J. Med.*, 2007;357:1316-1325.
14. *Muntner P., Anderson A., Charleston J.* Hypertension awareness, treatment, and control in adults with CKD: results from the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. *Am. J. Kidney Dis.*, 2010;55:441-451.
15. National Kidney Foundation Task Force on cardiovascular disease: controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am. J. Kidney Dis.*, 1998, 32: Suppl 3:1-199.
16. *Ronco C., Chionh C.Y., Haapio M.* The cardiorenal syndrome. *Blood Purif.*, 2009;27:114-126.
17. *Ronco C., Haapio M., House A.A.* Cardiorenal syndrome. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2008;52:1527-1539.
18. *Ronco C., House A.A., Haapio M.* Cardiorenal and renocardiac syndromes: the need for a comprehensive classification and consensus. *Nat. Clin. Pract. Nephrol.*, 2008;4:310-311.
19. *Ronco C., House A.A., Haapio M.* Cardiorenal syndrome: refining the definition of a complex symbiosis gone wrong. *Intensive Care Med.*, 2008;34:957-962.
20. *Rudenko T.E., Kutyryna I.M., Shvetsov M.Iu.* Risk factors for myocardial remodeling at stage II-IV of chronic kidney disease. *Ter Arkh.*, 2012;84(6):21-6. Russian.
21. *Sambi R.S., Gaur A.K., Hotchandani R., Aggarwal K.K. et al.* Patterns of left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease: an echocardiographic evaluation. *Indian Heart J.*, 2011 May-Jun;63(3):259-68.
22. *Schiffrin E.L., Lipman M.L., Mann J.F.* Chronic kidney disease: effects on the cardiovascular system. *Circulation*, 2007;116:85-97.
23. *Silberger J.S., Barre P.E., Prichard S.S. et al.* Impact of left ventricular hypertrophy on survival in end-stage renal disease. *Kidney Int.*, 1989, 36, p. 286-290.

-
24. *Sisakian A.S., Sarkisian Ts.M., Petrosian Z.A., Mkrtchian L.G.* Myocardial remodeling in chronic renal failure patients on hemodialysis. *Klin. Med. (Mosk.)*, 2005;83(8):68-71. Russian.
 25. *Thomas R., Kanzo A., Sedor J.R.* Chronic kidney disease and its complications. *Prim. Care*, 2008;35:329-344.
 26. *Wang H., Liu J., Yao X.D. et al.* Multidirectional myocardial systolic function in hemodialysis patients with preserved left ventricular ejection fraction and different left ventricular geometry. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2012 Dec;27(12):4422-9. doi: 10.1093/ndt/gfs090. Epub 2012 May 4.

УДК 616.441:616- 006.6:616 – 076

Тонкоигольная аспирационная биопсия – метод ранней диагностики карцином щитовидной железы

С.А. Нерсисян, С.А. Тарламазян, А.Г. Мхитарян

*Научно-практический центр патологии желез внутренней секреции
НИЗ МЗ РА*

0051, Ереван, пр. Комитаса, 49/4

Ключевые слова: тонкоигольная аспирационная биопсия, карциномы щитовидной железы, аденоматозная узловатая гиперплазия, фолликулярная неоплазия

Распространенность карцином щитовидной железы (ЩЖ) в структуре онкологических заболеваний составляет не менее 1% [1,6]. По темпу прироста рак ЩЖ занимает первое место среди злокачественных опухолей, составляя более 5% в год [11]. Тому два объяснения: улучшение диагностики узлов в ЩЖ с помощью УЗИ и воздействие неблагоприятных экологических факторов [12]. Особой проблемой онкологической тиреоидологии является микрокарцинома щитовидной железы (МКЩЖ). ВОЗ определяет папиллярную МКЩЖ как папиллярный рак диаметром 1 см и менее, однако, многие авторы включают в эту группу фолликулярный и медуллярный типы [3, 8, 9]. МКЩЖ часто является случайной находкой в ЩЖ, удаленной по поводу различных заболеваний либо исследуемой на аутопсии.

Тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ) ЩЖ относится к методам прямой морфологической (цитологической) верификации различных заболеваний, проявляющихся узловым зобом, в том числе злокачественных новообразований ЩЖ [4,5]. Неопровержимо доказано, что чувствительность ТАБ в выявлении рака ЩЖ составляет 70-90%, специфичность – 70-100% [2,13].

Целью настоящей работы было раннее выявление карцином щитовидной железы путем тонкоигольной аспирационной биопсии.

Материал и методы

Критерием отбора в наблюдаемую группу больных было узловое образование в щитовидной железе. За период 2011-2012гг. были обследованы 109 пациентов с тиреоидными образованиями. После обязательного

осмотра эндокринолога у больных проводились клинические, биохимические, гормональные исследования. Ультразвуковое исследование ЩЖ осуществлялось на аппарате “Medison - 600” (Korea). Тонкоигольную аспирационную биопсию с последующим цитологическим исследованием аспирата проводили в отделении клинической патологии ЕГМУ им. М. Гераци (канд.мед.наук Мхитарян А.Г.)

Результаты и обсуждение

Наблюдаемая группа больных с узловыми образованиями ЩЖ состояла из 109 лиц: М – 10 (9.2%), Ж – 99 (90.8%) в возрасте от 20 до 76 лет (средний возраст 48.4 ± 1.12 лет). Все пациенты с тиреоидными образованиями, за исключением трех (2 – с диффузным токсическим зобом, тиреотоксикозом средней тяжести; 1 – с аутоиммунным тиреоидитом, гипотиреозом средней тяжести), находились в эутиреоидном состоянии.

Были проанализированы размеры узлов у больных с тиреоидными образованиями (рис. 1).

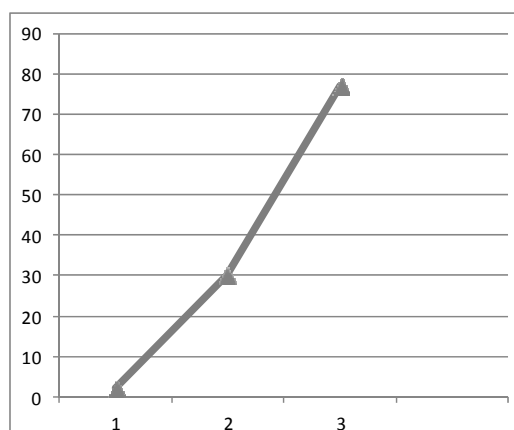


Рис. 1. Размеры узлов у больных с узловыми образованиями щитовидной железы (n=109): 1 – узлы до 1 см (n=2), 2 – узлы от 1 до 2 см (n=30), 3 – узлы свыше 2 см (n=77)

Из рис.1 очевидно, что у пациентов с тиреоидными образованиями в подавляющем большинстве случаев выявлялись узлы свыше 2 см (n=77), затем следовали узлы от 1 до 2 см (n=30) и менее 1 см (n=2).

Всем больным с узловыми образованиями ЩЖ была проведена тонкоигольная аспирационная биопсия с последующим цитологическим исследованием аспирата (рис. 2).

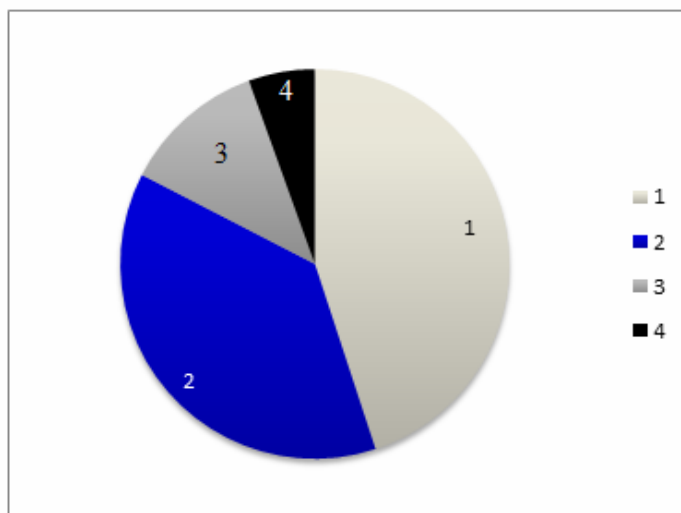


Рис. 2. Цитологическое заключение биопсийного аспирата у больных с узловыми образованиями ЩЖ (n=109): 1 – аденоматоидная узловая гиперплазия ЩЖ (n=49), 2 – фолликулярная неоплазия (n=41), 3 – аутоиммунный тиреоидит (n=13), 4 – карцинома ЩЖ (n=6)

Из рис. 2 следует, что у 49 больных с тиреоидными заболеваниями выявлена аденоматоидная узловая гиперплазия ЩЖ, что соответствует клинически: одиночному, множественному или конгломератному узловому зобу. Она соответствует гистологическому заключению: микро-макрофолликулярный коллоидный зоб и макрофолликулярная аденома [7]. У 41 больного с узловыми образованиями ЩЖ цитологическое заключение соответствовало фолликулярной неоплазии. Фолликулярная неоплазия – цитологическое понятие, которое включает в себя фолликулярную аденому, карциному ЩЖ, а также некоторые случаи высококлеточных аспиратов из коллоидного зоба [10].

У 13 больных с узловыми образованиями ЩЖ гистологическое заключение соответствовало аутоиммунному тиреоидиту, то есть у 11,9% (n=13) пациентов диагноз узловое образование ЩЖ не соответствовал действительности (по ТАБ – был исключен).

У 6 больных с узловыми образованиями ЩЖ была диагностирована папиллярная карцинома ЩЖ. Они были немедленно направлены на оперативное лечение. У всех пациентов диагноз был подтвержден патогистологическим заключением.

Как было указано выше, *фолликулярная неоплазия* – цитологическое собирательное понятие, включающее фолликулярную аденому, карциному и некоторые случаи высококлеточных аспиратов из коллоидного узлового зоба. В связи с чем они в обязательном порядке были направлены на оперативное лечение – тиреоидэктомию с последующим патогистологическим заключением удаленной тиреоидной ткани (рис. 3).

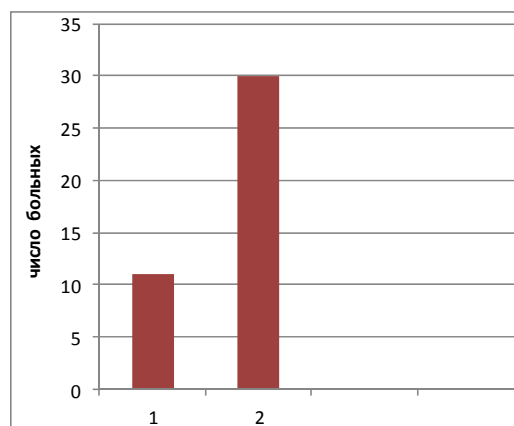


Рис. 3. Патогистологическое заключение удаленной тиреоидной ткани у больных с фолликулярной неоплазией (n=41): 1 – больные с карциномой ЩЖ (n= 11), 2 – больные с фолликулярной или аденоматоидной узловой гиперплазией ЩЖ (n=30)

Из рис. 3 очевидно, что у 26,8% (n=11) больных с фолликулярной неоплазией, по данным патогистологического заключения, диагностирована карцинома ЩЖ. В то же время у 73,2% (n=30) больных с фолликулярной неоплазией выявлены различные доброкачественные узловые образования ЩЖ.

Таким образом, у 15,6% больных с узловыми образованиями ЩЖ (n=17), диагностирована карцинома ЩЖ (у 6 – после выявленного ТАБ с цитологическим заключением, у 11 – с фолликулярной неоплазией после тиреоидэктомии с патогистологическим заключением). Полученные результаты однозначно свидетельствуют о высокой диагностической ценности ТАБ.

По клеточному составу только у одной больной была установлена фолликулярная карцинома, у остальных 16 пациентов выявлена папиллярная карцинома.

По анализу размеров диаметра доминантного узла – у 6 больных диагностирована папиллярная микрокарцинома ЩЖ (d = от 0.2 до 0.9 см). Данный показатель дает нам возможное основание утверждать, что ТАБ – метод ранней диагностики микрокарцином ЩЖ.

У оставшихся 11 больных с карциномами ЩЖ анализировалось функциональное состояние опухоли: прорастание капсулы ЩЖ, инвазия и метастазирование. У всех пациентов карцинома не прорастала в капсулу, у 7 – она прорастала в капсулу без признаков инвазии. Только у одного больного (67 лет) отмечалось прорастание капсулы, инвазия и метастазирование карциномы ЩЖ.

Таким образом, у 109 больных (М – 10, Ж – 99) с узловыми образованиями ЩЖ (у 2 – размеры узла до 1см, у 30 – от 1 до 2см, у 77 – свыше 2см) в возрасте 20 – 76 лет (средний возраст 48.4 ± 1.12 лет) проведена ТАБ

с цитологическим исследованием. Из них у 6 была диагностирована папиллярная карцинома ЩЖ, у 41 – фолликулярная неоплазия ЩЖ. Все больные с карциномой ЩЖ и с фолликулярной неоплазией ЩЖ были отправлены на оперативное лечение – тиреоидэктомию с последующим патогистологическим исследованием. В результате у 17 больных (15.6%) с узловыми образованиями ЩЖ диагностирована карцинома ЩЖ. У 6 из них выявлена папиллярная микрокарцинома щитовидной железы.

Поступила 23.07.13

Բարակասեղնային ասպիրացիոն բիոպսիան որպես վահանաձև գեղձի կարցինոմայի վաղ ախտորոշման մեթոդ

Ս.Ա. Ներսեսյան, Ս.Ա. Թառամազյան, Ա.Գ. Մխիթարյան

Վահանաձև գեղձի հանգուցային գոյացություններով 20-76 տարեկան 109 հիվանդների մոտ կատարված է բարակասեղնային ասպիրացիոն բիոպսիա՝ հետագա ցիտոլոգիական հետազոտությամբ: Նրանցից 6-ի մոտ ախտորոշվել է վահանաձև գեղձի պապիլյար կարցինոմա, 41-ի մոտ՝ ֆոլիկուլյար նեոպլազիա: Բոլոր հիվանդները ենթարկվել են վիրահատական միջամտության՝ թիրեոիդէկտոմիայի, հետագա պաթոհիստոլոգիկ հետազոտությամբ: Սրա արդյունքում վահանաձև գեղձի հանգուցային գոյացություններով 17 հիվանդների մոտ (15.6%) ախտորոշվել է վահանաձև գեղձի կարցինոմա, 6-ի մոտ՝ վահանաձև գեղձի պապիլյար միկրոկարցինոմա:

Fine-needle aspiration biopsy as an early method of diagnosing the thyroid carcinomas

S.A. Nersesyan, S.A. Tarlamazyan, A.G. Mkhitaryan

109 patients, 20-76 years old, with nodular tumors had undergone fine-needle aspiration biopsy with cytological analysis. Papillary thyroid cancer was diagnosed in 6 patients and follicular neoplasm in 41 patients. All of them underwent surgical intervention – thyroidectomy with following pathohistological analysis. As a result, a thyroid carcinoma was diagnosed in 17 patients (15.6%) with nodular tumors, and in 6 of the patients we diagnosed papillary microcarcinoma of the thyroid gland.

Литература

1. *Валдина Е.А.* Заболевания щитовидной железы. СПб., 2001.
2. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению узлового зоба. Проблемы эндокринологии, 2005, 5, с. 40-42.
3. *Baudin E., Travagli J., Ropers J. et al.* Microcarcinoma of the thyroid gland: the Gustave Roussy Institute experience. Cancer, 1998, vol. 83, p. 553-558.
4. *Belfiore A., La Rosa G.L.* Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid. J. Endocrinol. Metab. Clin. North. Am., 2001, 30: 4: 60-65.
5. *Braga M., Cavalcanti T.C., Collaco L.M., Graf H.* Efficacy of ultrasound – guided fine needle aspiration biopsy in the diagnosis of complex thyroid nodules. J. Clin. Endocrinol. Metab., 2001; 86: 4089-4091.
6. *Cooper D.S., Doherty G.M., Haugen B.R. et al.* Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. The American Thyroid Association Guidelines Taskforce. Thyroid, 2006;16(2):1-33.
7. *Gharib H., Goellner J.R., Johnson D.A.* Fine-needle aspiration cytology of the thyroid. A 12 year experience with 11000 biopsies. J. Clin. Lab. Med., 1993;13:699-708.
8. *Hay I.D., Grant C.S., van Heerden J.A. et al.* Papillary thyroid microcarcinoma: a study of 535 cases observed in a 50 – year period. Surgery, 1992, vol. 112, p.1139-1147.
9. *Hay L.D.*, Papillary thyroid carcinoma. Endocrin. Metab. Clin. North Am., 1990, vol. 19, p. 545-576.
10. *Krishan L.G.*, Neoplasm of the thyroid gland. Clinics in geriatric medicine, 1995, vol.11, 2, p. 271-290.
11. *Pacini E., Schlumberger M., Drolle H. et al.* European consensus for the management of patients with differential carcinoma of the follicular epithelium. Eur. J. Endocrin., 2006, vol. 154, p. 787-803.
12. *Werner J.* Ingbazs the thyriod: a fundamental and clinical text. 8th ed. (Ed.: L. E. Braverman, B. D. Utiger), 2000, p. 875-1006.
13. *Yokozawa T., Miyauchi A., Kuma K., Sugawara M.* Accurate and simple method of diagnosing thyroid nodules by modified technique of ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy. Thyroid, 1995;5(2):141-145.

УДК 616.1-056.7-091

Современный метод ранней клинической диагностики амилоидоза при периодической болезни

С.В.Амбарцумян, Г.А.Еганян, Н.С.Погосян, Д.М.Казарян

*Кафедра патологической анатомии, кафедра терапии № 2
ЕГМУ им. М.Гераци
0025, Ереван, ул. Корюна, 2*

Ключевые слова: периодическая болезнь, амилоидогенез, А амилоид, кровь, моноциты, иммуноморфологическая диагностика

В настоящее время актуальна проблема ранней диагностики периодической болезни (ПБ) и амилоидоза, поскольку при лечении заболевания на ранних этапах можно обеспечить регресс амилоидных депозитов и улучшить функцию пораженного органа [2]. В связи с этим так важны разработка и внедрение новых эффективных методов диагностики амилоидоза при ПБ в раннем латентном (допротеинурическом) периоде, а также оценка активности амилоидогенеза, прогноз заболевания и выбор оптимальной дозировки колхицина для лечения амилоидоза [1]. Кроме того, существующие общепринятые морфологические методы диагностики амилоидоза, основанные на биопсии тканей и органов, являясь инвазивными, ограничены в использовании и не удобны для массовых скрининговых обследований в группах больных с риском развития амилоидоза. Обычно больной соглашается на диагностическую биопсию уже при появлении лабораторных или клинических симптомов развернутых стадий амилоидоза: протеинурии, отеков, симптомов почечной недостаточности.

В данной работе представлены полученные нами результаты иммуноцитохимического исследования моноцит/макрофагов крови, на присутствие амилоидного фибриллярного основного белка А (АА) у больных, находящихся в четырех стадиях амилоидоза почек – латентная, протеинурическая, нефротическая, уремическая.

Мы считаем, что инициальное звено амилоидогенеза следует искать в крови, так как именно здесь накапливается сывороточный амилоидный протеин (SAA) – предшественник фибриллярного белка амилоида [3, 4], а в качестве клеток-амилоидобластов могут выступать клетки крови.

Материал и методы

Проведено исследование периферической крови 60 больных ПБ, а 10 практически здоровых лиц составили контрольную группу. Выявление основного белка амилоида в клетках крови у пациентов, страдающих ПБ без амилоидоза и с осложненным амилоидозом, проведено с помощью иммуноцитохимической реакции с использованием моноклональных мышечных антител к АА белку амилоида человека производства фирмы Dako Cytomation (Дания).

Результаты и обсуждение

Нами определено наличие амилоидного фибриллярного белка в цитоплазме моноцитов во всех четырех стадиях амилоидоза почек при ПБ (рис. 1-3).

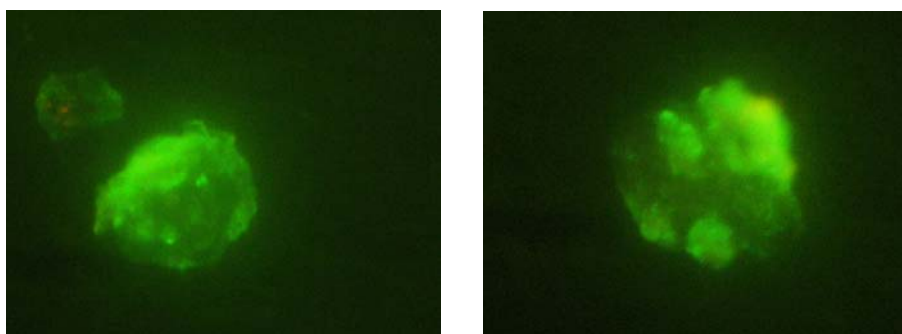


Рис. 1, 2. Свечение моноцитов крови в латентной и протеинурической стадиях амилоидоза при ПБ, непрямая реакция иммунофлюоресценции, моноклональный мышечный антиА-амилоидный компонент, ок. 10, об. 90

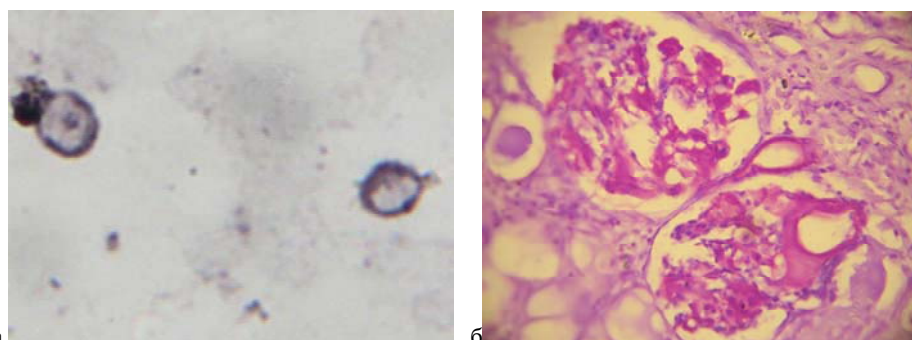


Рис. 3: а–фрагменты амилоидного фибриллярного белка в моноцитах крови в нефротической стадии амилоидоза при ПБ. АВС реакция, моноклональный мышечный антиА-амилоидный компонент, ок. 10, об. 90; б–амилоидные депозиты в почечных клубочках того же больного (нефротическая стадия), нефробиоптат, метил виолет, x400

В результате выявлено наличие окрашенных моноцитов во всех изученных группах, что может свидетельствовать об их участии в процессе неполной деградации прекурсорного протеина амилоидного фибриллярного белка – SAA и амилоидогенеза. Считаем, что иммуноцитологическое исследование моноцитов крови особенно важно на ранних этапах амилоидоза, связанного с ПБ, а именно в латентном, а также в протеинурическом периодах, когда данные пункционно-биопсийных исследований почек у больных отсутствуют. Выявление моноцитов, содержащих амилоидный фибриллярный белок АА, может быть использовано как неинвазивный иммуноцитохимический метод, оценивающий процесс амилоидогенеза. Преимуществом данного метода является то, что он может быть использован для ранней диагностики амилоидоза как чувствительный, легко реализуемый метод исследования крови пациентов, страдающих ПБ, с целью диагностики амилоидоза в латентный период, и позволит добиться его своевременного и эффективного лечения, а также на более поздних этапах амилоидогенеза послужит для оценки наличия патологического процесса и его активности.

Количественный подсчет окрашенных иммуноцитохимическим методом клеток крови проведен в 10 полях зрения микроскопа (x1000) в каждом исследуемом случае. Результаты подсчета подверглись статистической обработке (таблица).

Таблица

Количество моноцитов крови в поле зрения при различных стадиях амилоидоза почек больных ПБ, без развития амилоидоза больных ПБ и в контрольной группе

Показатели	Контрольная группа	Наличие амилоидоза и его стадия в группах больных с ПБ				
		без амилоидоза	латентная	протеинурическая	нефротическая	уремическая (ХПН)
Количество исследований (n)	10	22	6	10	9	13
min-max	-	-	1-11	2-12	2-10	2-18
M±m	-	-	4,93±0,45	5,55±0,42	5,58±0,36	7,0±0,72
σ	-	-	2,46	2,35	1,98	4,03
Me	-	-	4,5	5	5	6
P	-	-	-	-	P<0,05	P<0,05

Выяснилось, что между группами, разделенными по стадиям заболевания, статистически достоверной разницы практически не наблюдается. Однако определялась статистически достоверная разница между латентной и нефротической, а также между латентной и уремической

группами ($P < 0,05$). Из вышеизложенного следует, что амилоидогенез прогрессирует по течению каждой стадии, достигая максимальной степени особенно в поздних стадиях амилоидоза почек.

Мы считаем, что инициальное звено амилоидогенеза – кровь, а именно: в моноцитах накапливаются фрагменты А-амилоидного фибриллярного протеина, и в качестве клеток-амилоидобластов выступают клетки крови. Выявление моноцитов, содержащих предшественник амилоидного фибриллярного белка, может быть использовано в качестве метода иммуноцитохимической диагностики амилоидоза и как информативный тест – для оценки активности, иначе говоря интенсивности процесса амилоидогенеза, тем самым и прогноза заболевания. Преимуществом данного метода, по сравнению с биопсией тканей почки или прямой кишки, является то, что он может служить в качестве метода ранней диагностики амилоидоза, поскольку как чувствительный, легко реализуемый неинвазивный метод, он подходит для массовых и повторных исследований периферической крови пациентов, страдающих периодической болезнью, во время мониторинга за течением болезни, что позволит своевременно обнаружить амилоидоз в ранней допротеинурической стадии и добиться тем самым его эффективного лечения.

Поступила 21.02.14

Պարբերական հիվանդությամբ պայմանավորված ամիլոիդոզի վաղ կլինիկական ախտորոշման ժամանակակից մեթոդ

Ս.Վ. Համբարձումյան, Գ.Ա. Եգանյան, Ն.Ս. Պողոսյան, Դ.Մ. Ղազարյան

Ներկայացված են արյան մոնոցիտ/մակրոֆագերի բջջապլազմայում ամիլոիդային ֆիբրիլյար սպիտակուցի ֆրագմենտի առկայության վերաբերյալ մեր ուսումնասիրություններից ստացված տվյալները պարբերական հիվանդությամբ պայմանավորված երիկամի ամիլոիդոզի բոլոր չորս (լատենտ, պրոտեինուրիայի, նեֆրոզային, ուրեմիայի) շրջաններում: Կարծում ենք, որ ամիլոիդոզենեզի նախնական օղակը պետք է փնտրել արյան մեջ, քանի որ այստեղ է կուտակվում շիճուկային А-ամիլոիդային սպիտակուցը (SAA)՝ ամիլոիդի ֆիբրիլյար բաղադրամասի նախորդիչը, իսկ ամիլոիդոզաստների դերում կարող են հանդես գալ արյան բջջիները: Պարբերական հիվանդությամբ տառապող հիվանդների խմբերում՝ առանց ամիլոիդոզի և ամիլոիդոզով բարդացած (գաղտնի, պրոտեինուրիայի, նեֆրոզային և ուրեմիայի փուլերում), ամիլոիդային ֆիբրիլյար սպիտակուցի բաղադրամասի հայտնաբերման համար մեր կողմից կիրառվել է իմունահյուսվածաքիմիական ռեակցիա:

Ամփոփողային ֆիրրիլյար սպիտակուցի նախորդիչի ֆրագմենտների հայտնաբերումը բջիջներում կարող է կիրառվել որպես ամփոփողոգենեզի գործընթացի առկայության, ակտիվության և ուժգնության գնահատման ժամանակակից և համեմատաբար ոչ ինվազիվ թեստ:

Նշված մեթոդի առավելությունը կայանում է նրանում, որ այն կարող է ներդրվել որպես վաղ ախտորոշիչ և զգայուն, հեշտ իրագործելի հետազոտման մեթոդ պարբերական հիվանդությամբ տառապող հիվանդների ծայրամասային արյան ուսումնասիրության եղանակով ամփոփողոգի ախտորոշման համար:

The modern method of early clinical diagnostics of amyloidosis at periodic disease

S.V.Hambardzumyan, G.A.Yeganyan, N.S.Poghosyan, D.M.Ghazaryan

The data of our study of the blood monocyte/macrophages, the presence of amyloid fibrillar protein fragments in these cells cytoplasm in four stages of renal amyloidosis (latent, proteinuric, nephrotic and uremic) are presented. We think, that the initial link of amyloidogenesis should be sought in the blood, because serum amyloid protein-A – a precursor of amyloid fibrillar component, is accumulated here and monocytes can act as amyloidoblasts. In groups of patients suffering from periodic disease without amyloidosis and complicated with amyloidosis, for detection of amyloid fibrillar protein components immunohistochemical reaction was used.

Detection of fragments of amyloid fibrillar component precursor protein in cells can be used as a modern and reliable noninvasive test evaluating the presence of amyloidogenesis process, its activity and intensity.

The advantage of the method is that it will serve as an early diagnostic sensitive, easy for implementation research method of peripheral blood of patients suffering from PD for diagnostics of amyloidosis.

Литература

1. Егян Г.А. Новая гипотеза патогенеза приступов и развития амилоидоза при периодической болезни. Кровь, 2005, №1 (1), с. 80-85.
2. Dember, L., Hawkins P., Hazenberg B. et al. Eprodisate for AA Amyloidosis Trial Group. Eprodisate for the treatment of renal disease in AA amyloidosis. N. Engl. J. Med., 2007; 356:2349–2360.
3. Rocken C., Menard R., Buhling F., Vockler S. et al. Proteolysis of serum amyloid A and AA amyloid proteins by cysteine proteases: cathepsin B generates AA amyloid proteins and cathepsin L may prevent their formation. Ann. Rheum. Dis., 2005; 64:808-815.
4. Westenmark G., Westenmark P. Serum amyloid A and protein AA: molecular mechanisms of a transmissible amyloidosis. FEBS Lett., 2009; 583(16):2685-90.

УДК 613.6

Темп старения и биологический возраст как критерии для использования труда лиц старших возрастных групп в различных отраслях промышленности Армении

Г.Т. Саркисян, М.С. Бархударян, В.Ю. Коган

*НИИ гигиены и профзаболеваний им. Н. Б. Акопяна
0040, Ереван, ул. Ачаряна, 2*

Ключевые слова: темп старения (ТС), биологический возраст (БВ), должный биологический возраст (ДБВ), календарный возраст (КВ), демографическая ситуация, условия труда

В мировой литературе накоплен значительный научный материал о том, что демографическая ситуация в странах мирового сообщества характеризуется постарением населения в целом и ростом доли лиц старшего возраста среди трудоспособной его части [1, 10, 13, 16, 21- 23]. Аналогичное выявлено и в Республике Армения [4-6, 9, 12]. Согласно данным ВОЗ, пожилыми считаются работники в возрасте 45 лет и выше, хотя работоспособным признается возраст от 15 до 64 лет [20]. В условиях непрерывного старения рабочей силы ценность сохранения трудового потенциала старших возрастных групп возрастает и очевидна актуальность расширения трудовой активности лиц старшего возраста как для экономического развития страны, так и для поддержания необходимого экономического статуса самих пожилых людей [14, 15].

При этом большое значение имеет установление роли производственных, гигиенических и социальных факторов в старении человека. Известно, что для оценки состояния здоровья работающего населения существенное место отводится изучению темпа старения и биологического возраста с учётом возраста и пола [2, 3, 7, 11, 18, 19].

Несмотря на имеющиеся научные публикации по освещению данной проблемы, нами впервые в Армении (2000-2009 гг.) был проведен гигиенический мониторинг условий труда в свете их влияния на темп старения и биологический возраст практически здоровых работников (579 чел.) действующих предприятий машиностроительной промышленности г. Еревана („Арменмотор”, „Армэлектромаш”) и г. Ванадзора („Автоген М”) и пищевой промышленности г. Еревана („Гранд Кенди”), что и являлось целью настоящих исследований.

Материал и методы

Условия труда были изучены общепринятыми гигиеническими методами. Биологический возраст и темп старения работников были определены по методике Института геронтологии РАМН [17] по сокращённому варианту (БВ-III), предусмотренному при эпидемиологических обследованиях больших контингентов, а также приемлемому при проведении научно-исследовательских работ в условиях производства [12]. Для определения биологического возраста и темпа старения обследуемые работники (579 чел.) были подразделены в группы по возрасту и стажу: I группа – 20-30 лет (стаж 2-5 лет), II группа – 30-40 лет (стаж 2-10 лет), III группа – 41-50 лет (10-26 лет), IV группа – 51-60 лет (21-40 лет), V группа – 61-70 лет (стаж 30-55 лет). Результаты исследований подвергнуты статистической обработке.

Результаты и обсуждение

Наши гигиенические исследования показали, что условия труда работников основных профессий на изученных нами предприятиях с учетом действующих „Гигиенических критериев оценки условий труда по показателям вредности и опасности производственной среды...” [8] могут быть отнесены к III классу I степени вредности, которые не вызывают стойких функциональных нарушений, способствующих развитию профессиональных заболеваний, а вызывают лишь функциональные нарушения, приводящие к снижению работоспособности. Это свидетельствовало о необходимости разработки и внедрения оздоровительных мероприятий по улучшению условий труда и обеспечению гигиенической безопасности работников, что и было представлено нами для внедрения на изученных предприятиях.

Исходя из результатов проведённых исследований, доля трудоспособных лиц пожилого и старшего возраста на изученных предприятиях составляла 68,8-85,5% мужчин и 61,0-88,0% женщин от общего числа обследуемых работников. Причём, наиболее многочисленными являлись группы рабочих и работниц пожилого и старшего возраста – 41-50 лет и 51-60 лет. Мы считаем, что отсутствие на некоторых предприятиях работников в возрасте 20-30 лет, увеличение доли трудоспособных лиц пожилого и старшего возраста от 45 лет и выше, многочисленность этих групп в общей структуре обследуемых работников могут являться показателем тенденции демографического постарения работающего населения г. Еревана и г. Ванадзора.

Критерием интенсивности старения является, прежде всего, различие между календарным возрастом и биологическим возрастом. Оказа-

лось, что наибольшее превышение БВ над КВ отмечается статистически достоверно ($P<0,001$) у молодых рабочих 30-40 лет г. Еревана на 9,9-6,2 лет и на 8,9 лет у рабочих того же возраста г. Ванадзора. Это указывает на то, что молодые рабочие обоих регионов функционально старше своего КВ, тогда как у рабочих старших возрастных групп БВ отстаёт от КВ, т.е. эти рабочие функционально моложе своего КВ (табл. 1 и 2)

Таблица 1

Биологический возраст и темп старения работников механических цехов предприятий «Арменмотор» и «Армэлектромаш» г. Еревана ($M\pm m$)

Возрастные группы работников, лет	КВ	БВ	ДБВ	БВ:ДБВ	Темп старения
II группа, 30-40	34.0 $\pm$ 1.23 37.9 $\pm$ 0.76	43.9 $\pm$ 1.03 44.1 $\pm$ 1.65	39.2 $\pm$ 0.78 42.3 $\pm$ 0.49	1.1 $\pm$ 0.04 1.04 $\pm$ 0.05	4.58 $\pm$ 0.8 1.8 $\pm$ 0.29
III группа, 41-50	45.0 $\pm$ 0.49 45.6 $\pm$ 0.52	49.0 $\pm$ 1.2 48.4 $\pm$ 1.6	47.0 $\pm$ 0.31 47.2 $\pm$ 0.3	1.05 $\pm$ 0.03 1.02 $\pm$ 0.06	1.94 $\pm$ 0.3 1.2 $\pm$ 0.18
IV группа, 51-60	57.3 $\pm$ 0.66 55.5 $\pm$ 0.5	49.0 $\pm$ 1.68 53.4 $\pm$ 1.3	51.3 $\pm$ 0.42 53.4 $\pm$ 0.3	0.87 $\pm$ 0.03 1.0 $\pm$ 0.02	-5.5 $\pm$ 0.3 -1.0 $\pm$ 0.12
V группа, 61-70	66.5 $\pm$ 0.81 66.3 $\pm$ 0.8	53.6 $\pm$ 1.32 55.3 $\pm$ 1.8	60.4 $\pm$ 0.51 62.4 $\pm$ 0.5	0.87 $\pm$ 0.02 0.88 $\pm$ 0.02	-6.8 $\pm$ 0.7 -7.1 $\pm$ 0.1
ИТР, 45-60	51.4 $\pm$ 1.7	47.8 $\pm$ 1.6	51.1 $\pm$ 1.2	0.93 $\pm$ 0.02	-3.3 $\pm$ 0.8

Примечание. На данных предприятиях отсутствуют лица I возрастной группы

Таблица 2

Биологический возраст и темп старения работников механических цехов предприятия «Автоген-М» г. Ванадзора ($M\pm m$)

Возрастные группы работников, лет	КВ	БВ	ДБВ	Темп старения
I группа, 20-30				
Мужчины	24.1 $\pm$ 0.73	41.4 $\pm$ 1.1	33.7 $\pm$ 0.46	7.75 $\pm$ 1.2
Женщины				
II группа, 31-40				
Мужчины	33.8 $\pm$ 0.89	42.7 $\pm$ 3.55	39.2 $\pm$ 0.8	3.38 $\pm$ 0.67
Женщины	34.8 $\pm$ 2.3	34.5 $\pm$ 2.9	37.4 $\pm$ 1.3	-2.87 $\pm$ 0.1
III группа, 41-50				
Мужчины	45.4 $\pm$ 0.62	47.4 $\pm$ 0.67	47.0 $\pm$ 0.38	0.4 $\pm$ 0.12
Женщины	46.3 $\pm$ 0.45	38.5 $\pm$ 1.3	44.1 $\pm$ 0.2	-5.6 $\pm$ 0.4
IV группа, 51-60				
Мужчины	54.5 $\pm$ 1.07	48.7 $\pm$ 1.73	52.7 $\pm$ 0.68	-5.08 $\pm$ 0.01
Женщины	54.3 $\pm$ 0.7	45.3 $\pm$ 2.3	48.7 $\pm$ 0.41	-3.4 $\pm$ 0.07
V группа, 61-70				
Мужчины	63.5 $\pm$ 1.06	60.6 $\pm$ 3.1	58.4 $\pm$ 0.06	2.16 $\pm$ 0.97
ИТР, 40-50				
Мужчины	45.3 $\pm$ 4.54	47.3 $\pm$ 2.5	47.0 $\pm$ 2.8	0.26 $\pm$ 0.19
Женщины	40.8 $\pm$ 3.3	37.6 $\pm$ 2.4	40.9 $\pm$ 1.9	-3.34 $\pm$ 0.06

Как в Ереване, так и Ванадзоре для молодых рабочих характерно превышение БВ и над должным биологическим возрастом (ДБВ), соответствующим стандарту той популяции, к которой принадлежит обследуемый (табл. 1, 2).

У пожилых и старых рабочих (51-60 лет, 61-70 лет) БВ ниже ДБВ. Можно сказать, что молодые рабочие функционально старше как своего КВ, так и своих сверстников по данной популяции, что является свидетельством наибольшего влияния неблагоприятных факторов производственной среды и характера трудовой деятельности на молодых рабочих. В пользу этого свидетельствуют данные темпа старения. Как следует из табл. 1 и 2, в Ереване, как и в Ванадзоре у молодых рабочих получены положительные значения темпа старения, что указывает на ускоренный темп старения, а у пожилых и старых рабочих – отрицательные значения, т.е. наблюдается замедленный темп старения.

Изучение ТС и БВ у работающего населения г. Еревана с учётом половой принадлежности было проведено на предприятии „Гранд Кенди”. Исследования показали, что у работниц 20-30 лет БВ превышает КВ, но отстаёт от ДБВ ($P < 0,005$). Тогда как у ИТР того же возраста БВ ниже как КВ, так и ДБВ, что относит последних к функционально молодым по сравнению с работницами основных профессий (табл. 3).

Отличительной особенностью изучения ТС и БВ у работающих женщин является то, что во всех возрастных группах получены отрицательные значения индекса постарения, причём более замедленный темп старения характерен для пожилых работниц.

Для молодых рабочих-мужчин предприятия „Гранд Кенди”, как и на предприятиях машиностроительной промышленности, характерны статистически достоверное превышение БВ над КВ и ДБВ и ускоренный ТС по сравнению с рабочими старших возрастных групп.

Итак, изучение ТС и БВ работающего населения двух регионов Армении позволило выявить, что более уязвимыми и восприимчивыми к негативным влияниям факторов производственной среды являются молодые рабочие в возрасте 20-30 лет и 31-40 лет по сравнению с рабочими старших возрастных групп и сверстниками по данной популяции. Это позволяет отнести данную категорию работников к группе повышенного риска, что требует проведения профилактических мероприятий по предотвращению ускоренного темпа старения молодых рабочих. У рабочих старших возрастных групп (41-50 лет, 51-60, 61-70), которые отличаются своей многочисленностью, наблюдается замедленный темп старения, что относит их к функционально молодым. Это, возможно, объясняется тем, что эти рабочие, достаточно долго проработавшие на одном и том же производстве и не покинувшие его по состоянию здоровья, при стаже работы 10 лет и выше, оказываются более адаптированными к воздействию производственных факторов, чем рабочие молодого возраста. В научной лите-

Таблица 3

*Биологический возраст, темп старения работников основных профессий
предприятия «Гранд Кенди» г. Еревана ($M \pm t$)*

Возраст- ные груп- пы работ- ников, лет	Пол	Цех	КВ	БВ	ДБВ	Темп старения
I группа, 20-30	женщины	бисквитн. карамельн. литограф.	25.6±0.83	29.1±1.29	32.1±0.48	-2.94±0.28
		шоколадн.	24.0±0.89	27.3±1.5	31.1±0.52	-3.39±1.18
		ИТР	25.6±0.69	24.7±1.32	32.0±0.39	-7.2±1.2
	мужчины	механич.	25.7±0.75	40.1±1.15	35.5±0.9	4.6±0.62
II группа, 31-40	женщины	бисквитн. карамельн. литограф.	37.1±0.46	30.2±0.8	38.3±0.58	-8.2±0.50
		шоколадн.	37.0±0.59	31.0±1.79	38.6±0.34	-7.6±1.17
		ИТР	34.8±0.69	29.5±1.96	37.4±0.40	-7.9±2.0
	мужчины	механич.	35.8±0.95	43.7±1.86	41.0±0.59	2.6±0.44
III группа, 41-50	женщины	бисквитн. карамельн. литограф.	45.5±0.28	35.3±0.94	43.6±0.16	-8.4±0.35
		шоколадн.	44.4±0.43	32.8±1.34	43.0±0.24	-10.1±0.68
		ИТР	45.1±0.75	34.4±2.7	43.4±0.44	-8.96±2.3
	мужчины	механич.	45.7±0.86	46.8±2.7	47.2±0.55	0.39±0.16
IV группа, 51-60	женщины	бисквитн. карамельн. литограф.	54.2±0.57	40.0±1.56	48.7±0.37	-9.1±0.73
		шоколадн.	55.7±0.62	36.1±1.46	49.6±0.48	-13.4±1.42
		ИТР	54.2±1.09	38.6±1.36	49.0±0.63	-9.8±1.95
	мужчины	механич.	54.4±1.06	46.8±1.61	52.6±0.38	-5.8±0.51
V группа, 61-70	мужчины	механич.	67.3±0.92	52.8±1.98	60.8±0.57	-8.0±1.2
ИТР, 32-48	мужчины	—	43.5±3.7	46.35±1.9	45.65±2.6	0.7±0.3

ратуре [1, 15, 16] этот эффект известен как „эффект здорового работника”. Данные авторы считают, что у стажированных работников, которые не покинули производство в связи с ухудшением здоровья и увеличением возраста, происходит адаптация организма к влиянию факторов производственной среды и переход на новый уровень функционирования, чем и можно объяснить снижение ТС у пожилых и старых рабочих. Полученные результаты позволяют считать, что удержание на производстве многочисленных и трудоспособных пожилых и старых рабочих (45 лет и выше), характеризующихся замедленным темпом старения, является важной и экономически выгодной народнохозяйственной задачей.

Таким образом, темп старения и биологический возраст могут служить гигиеническими критериями для использования труда лиц пожилого и старшего возраста в изученных отраслях промышленности, что может стать основой для принятия научно обоснованных рекомендаций по обеспечению занятости лиц пожилого и старшего возраста на предприятиях разных видов собственности, а также критериями для обоснования профилактических мероприятий, направленных на сохранение здоровья и трудоспособности этой группы работающего населения.

Поступила 01.10.13

Ծերացման տեմպը և կենսաբանական տարիքը որպես չափանիշներ արդյունաբերության տարբեր ճյուղերում մեծահասակների աշխատանքի օգտագործման համար

Գ. Թ. Սարգսյան, Մ. Ս. Բարխուդարյան, Վ. Յու. Կոզան

Աշխատողների ծերացման տեմպի դանդաղեցման, ակտիվ ու մասնագիտական կյանքի ավելացմանն ուղղված աշխատանքային պայմանների բարելավման համար՝ առողջապահական միջոցառումների մշակման և իրականացման նպատակով կատարվել են ֆիզիոլոգիական և հիգիենիկ ուսումնասիրություններ Հայաստանի մեքենաշինության և սննդի արդյունաբերության ձեռնարկություններում: Երիտասարդ տարիքում (20-30, 30-40 տարեկան) տղամարդ աշխատողներին բնորոշ է ծերացման տարիքի (ՕՏ) արագացում և կենսաբանական տարիքի (ԿՏ) բարձրացում օրացուցային տարիքի (ՕՏ) և ՊԿՏ-ի (պատշաճ կենսաբանական տարիք) համեմատ, իսկ տարեց (41-50, 51-60 և 61-70 տարեկան) տղամարդկանց մոտ՝ ԿՏ-ի նվազեցում, ՕՏ-ի և ՊԿՏ-ի նկատմամբ, ՕՏ-ի դանդաղեցում: Հետազոտվող աշխատողների շրջանում, բնակչության երկու խմբերում էլ (տղամարդ և կին աշխատողներ) առկա է տարեց և մեծահասակ աշխատունակ անձանց մասնաբաժնի աճ: Վերը նշվածը կարող է հանդիսանալ Հայաստանի աշխատող բնակչության դեմոգրաֆիկ ծերացման ցուցանիշ, և թույլ է տալիս համարել, որ ՕՏ-ը և ԿՏ-ը կարող են ծառայել որպես չափանիշներ՝ արդյունաբերության հետազոտված ճյուղերում տարեցների և մեծահասակների աշխատանքի օգտագործման համար:

Aging rate and biological age as criteria for use of the labor of elderly people in various fields of production in Armenia

G.T. Sarkisyan, M.S. Barkhudaryan, V.Yu. Kogan

For development and introduction of sanitary measurements aimed at improvement of working conditions of workers and retardation of aging rates and prolongation of active and professional life of workers, we conducted physiological-hygienic research in the machine engineering and food productions.

The study results have shown that male workers are characterized by accelerated aging rate (AR) and exceeding of biological age (BA) over the due biological age (DBA) and chronological age (CA) at young age (20-30 ;30-40 years), and by delayed AR , decreased BA relative to CA and DBA at middle and old age (41-50;51-60; 61-70 years). In both groups (males and females), we have stated an increase in the share of capable people of elderly and old age.

All this may be used as an index of demographic aging of working population in Armenia, and the AR and BA can be considered as criteria for use of the labor of elderly and old people in the studied productions.

Литература

1. *Абдрашитова А.Т., Бучин В.М.* Морфологическая диагностика преждевременного старения лиц, находящихся под влиянием хронической сероводородной интоксикации. Всерос. конф. с междунар. участием „Современные проблемы медицины труда”. Уфа, 2005, с. 268-271.
2. *Айриян А.П.* Социальные аспекты геронтологии. Ереван, 1989.
3. *Анухтина М.В. Латышевская Н.И.* Показатель снижения гемодинамической доставки O_2 в периферические ткани как критерий биологического возраста (на модели профессий учителей). I Междунар. конф. сети ВОЗ. Уфа, 2005, с. 197-201.
4. *Базарджян А.А.* Состояние здоровья и „качество жизни” лиц пожилого и старшего возраста (по материалам Республики Армения. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. 00.16-00.17. Ереван, 2003.
5. *Бархударян М.С., Саркисян Г.Т., Коган В.Ю.* Сравнительная оценка темпа старения у работающего населения Армении с учетом половых и возрастных различий. Всерос. конф. с междунар. участием „Современные проблемы медицины труда”, Уфа, 2005, с. 435-437.
6. *Бархударян М.С., Саркисян Г.Т.* Мониторинг условий труда, темп старения, биологический возраст работников компьютерных технологий и профилактика. II съезд физиологов СНГ. Научные труды. Москва-Кишинэу, 2008, с. 627.
7. *Бархударян М.С., Саркисян Г.Т., Коган В.Ю.* Биологический возраст, темп старения и качество жизни работников некоторых компьютерных фирм г. Еревана. Мед. наука Армении НАН РА, 2013, т. LIV, 1, с.116-122.
8. Гигиенические критерии оценки условий труда по показателям вредности и опасности производственной среды...Р. 2.2.7.55-99. Гигиена и санитария. М., 2002, 4, с. 31-34.
9. *Икиликян Г.А.* Медико-социальные аспекты формирования здоровья молодёжи. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. 00.16-00.17, Ереван, 2007.

10. *Низяева И.В.* Медико-социальные последствия старения работающего населения. Науч. труды. II Всерос. съезда врачей-профпатологов, Ростов н/Д, 2007, с. 398-400.
11. *Саркисян Г.Т.*, Условия труда и темп старения работающего населения Армении с учётом региональных, возрастных и половых различий, Вестник МАНЭБ, СПб., 2006, т. 11, 8, вып. 2, с. 153-156.
12. *Саркисян Г.Т.* Материалы к оценке влияния ряда производственных факторов на биологический возраст, работоспособность и темп старения работников некоторых промышленных предприятий Армении. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. 14.00.05, Ереван, 2009.
13. *Серебряков П.В.* Показатели акселерации старения как маркеры производственного канцерогенного риска. Науч. труды II Всерос. съезда врачей-профпатологов. Ростов н/Д, 2006, с. 231-232.
14. *Тихомиров Ю.Т., Петкович А.А.* Основные направления научных исследований Нижегородского НИИ гигиены и профпатологии по проблеме медицины труда. Всерос. конф. с междунар. участием "Современные проблемы медицины труда". Уфа, 2005, с. 191-194.
15. *Федотова И.В., Благодатин В.М.* Значение показателя временной трудоспособности для оценки влияния производственных факторов на состояние здоровья пожилых рабочих. Мат. I Междунар. конф. сети ВОЗ. Уфа, 2003, с. 250-253.
16. *Федотова И.В., Литовская А.В.* Эпидемиологические показатели здоровья пожилых работников. Мат. II Всерос. съезда врачей-профпатологов. Ростов н/Д, 2006, с. 96-97.
17. *Чеботарев Д.Ф., Войтенко В.П.* Методика определения биологического возраста человека. Геронтология и гериатрия. Киев, 1984, с. 133-137.
18. *Чеботарев Д.Ф.*, Биологические основы старения. М., 1985.
19. *Шлейфман Ф.М.* Биологический и кардиопульмональный возраст работающих в нагревающем микроклимате. Сб. науч. тр. «Гигиенические основы профилактики неблагоприятного воздействия производственного микроклимата на организм человека». М., 1992, с. 38-45.
20. Aging and Work Capacity Report of World Health Organization (WHO). Study group WHO. Technical Report Series 835, Geneva, 1994.
21. *Camerino D.* Psychological and Psychosocial Aspects in Elderly Workers. Med. Lavoro, 2000, Vol. 91, 4, p. 326-333.
22. *Murray-Bruce D.* Occupational Medicine, 2000, Vol. 50, 7, p.-471-472.
23. *Wegman D.M.* Older Workers. Occupational Medicine, 1999, V. 14, 13, p. 537-557.

УДК 617.735-007.17-08

Современные возможности профилактики и лечения возрастной макулярной дегенерации

А.Н. Куриленко

*Гомельская областная специализированная клиническая больница
246012, Беларусь, Гомель, ул. Медицинская, 6*

Ключевые слова: возрастная макулярная дегенерация, профилактика, лечение

Возрастная макулярная дегенерация (ВМД), как одна из актуальных медико-социальных проблем современной офтальмологии, является ведущей причиной потери центрального зрения во многих странах мира. Среди разнообразных форм сосудистой патологии глаза ВМД составляет от 40 до 76,5% и занимает третье место среди причин значительного снижения зрения у людей старше 50 лет [3]. ВМД – основная причина стойкой утраты центрального зрения в развитых странах. Ожидается, что к 2020 году количество пациентов с данной патологией удвоится. Это обусловлено «старением» населения и улучшением методов диагностики заболевания [1].

ВМД – прогрессирующее заболевание, проявляющее себя хроническим дегенеративным процессом в пигментном эпителии, мембране Бруха и хориокапиллярном слое макулярной сетчатки [5, 10]. В литературе существует множество классификаций возрастной макулярной дегенерации, однако современные рекомендации по лечению ВМД основаны на классификации AREDS (Age-Related Eye Disease Study – Исследование возрастных глазных заболеваний) [10].

Выделяют 4 стадии заболевания:

- отсутствие ВМД (категория 1 AREDS) – отсутствие или небольшое количество мелких друз;
- ранняя стадия ВМД (категория 2 AREDS) – множественные мелкие друзы, небольшое число друз среднего размера или изменения пигментного эпителия сетчатки;
- промежуточная стадия ВМД (категории 3 AREDS) – множественные друзы среднего размера, может быть одна большая друза или географическая атрофия, не затрагивающая центральной ямки;

поздняя стадия ВМД (категория 4 AREDS) характеризуется географической атрофией пигментного эпителия сетчатки и хориокапиллярного слоя в области центральной ямки сетчатки или неоваскулярной макулопатией.

Особая значимость ВМД объясняется центральной локализацией процесса и двусторонним поражением. По мнению авторов, вероятность вовлечения парного глаза составляет 10 – 15% в год после поражения первого, и через 5-8 лет уже 70% больных страдают потерей центрального зрения обоих глаз [2].

Считается, что ВМД многофакторное заболевание. Главным фактором риска является возраст. Также выделяются дополнительные факторы риска: наследственность (генетическая предрасположенность), атеросклероз, гипертоническая болезнь, курение, неправильное питание, воздействие ультрафиолетового излучения (гиперинсоляция), большие зрительные нагрузки, хирургические вмешательства на глазах (экстракция катаракты), низкий уровень антиоксидантов в организме.

Патогенез заболевания до конца не изучен. В настоящее время существует четыре основные теории патогенеза ВМД: первичное старение пигментного эпителия сетчатки и мембраны Бруха, окислительный стресс, первичные генетические дефекты, нарушение кровоснабжения глазного яблока.

В последнее время существенную роль в патогенезе ВМД отводят окислительному стрессу, заключающемуся в повреждении тканей глаза вследствие дисбаланса в системе образования свободных радикалов и антиоксидантной защиты. Токсическое действие свободных радикалов реализуется через повреждение липидов мембраны, поверхностных протеинов и трансмембранных гликопротеидов. Увеличение энергии фотосенсибилизатора приводит к образованию синглетного кислорода, способного разрушать мембраны клетки и другие ее структуры. Фототоксичной для сетчатки является коротковолновая часть спектра видимого света, инфракрасные и ультрафиолетовые лучи [10]. Чувствительность сетчатки к продуктам окислительного стресса и свободным радикалам определяется тремя основными факторами: во-первых, сетчатка постоянно подвергается сочетанному воздействию света и кислорода, что создает идеальные условия для синтеза свободных радикалов; во-вторых, она содержит в большом количестве полиненасыщенные жирные кислоты, которые наиболее чувствительны к окислению; в-третьих, сетчатка, как производное нервной ткани, особенно чувствительна к гипоксии [6]. Защита сетчатки от фотоповреждения обеспечивается за счет постоянного обновления светочувствительного наружного сегмента фоторецепторной клетки, системы антиоксидантной защиты и светофильтрующей системы глаза (роговица, хрусталик, макулярный пигмент, меланин). Ослабление или нарушение любого из звеньев этой тонкосбалансированной защитной системы ведет к

дистрофическим изменениям в сетчатке. Доказано, что в развитии ВМД важную роль играет уровень макулярных пигментов. Важность макулярного пигмента объясняется его антиоксидантной активностью и способностью задерживать синий свет. Макулярные пигменты не синтезируются в организме человека, а поступают исключительно с пищей. С возрастом концентрация пигментов в макуле снижается. Многочисленными исследованиями установлено, что риск возникновения ВМД напрямую зависит от оптической плотности макулярных пигментов, которая во многом определяется характером питания.

Международные исследования AREDS, LUNA убедительно показали, что использование лютеина и зеаксантина может замедлить течение ВМД. Вместе с тем установлено, что каротиноиды, помимо своего антиоксидантного действия, в условиях повышенной концентрации кислорода и высокой концентрации самих каротиноидов могут являться прооксидантами, т.е. усиливать перекисное окисление липидов. Поэтому слишком высокие дозы каротиноидов могут образовывать цитотоксические альдегиды, которые, скорее всего, ускоряют прогрессирование ВМД, чем предохраняют от него [10,11].

Для нормального функционирования мозга и клеток сетчатки также требуются полиненасыщенные омега-3 докозагексаеновая и эйкозагексаеновая жирные кислоты. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) обеспечивают приток энергии, необходимой для передачи импульсов, передающих сигнал от клетки к клетке. Недостаток омега-3 ПНЖК связан со структурными и функциональными изменениями зрительной системы. Омега-3 ПНЖК защищают фоторецепторы от окислительного повреждения и препятствуют накоплению липофусцина в пигментном эпителии сетчатки и образованию депозитов в мембране Бруха. Доказано, что прием омега-3 ПНЖК сокращает риск развития «влажной» ВМД, а прием лютеина вместе с омега-3 жирными кислотами увеличивает концентрацию лютеина в плазме крови и макулярной области в значимо большей степени, чем прием только лютеина без омега-3 ПНЖК. Омега-3 жирные кислоты содержатся в сетчатке глаза, но с возрастом их концентрация снижается и требует восстановления [8].

Принципы медикаментозного лечения ВМД основаны на изучении этиологических факторов и патогенеза заболевания и направлены на улучшение микроциркуляции и обменных процессов [4, 9]. Поскольку при ВМД происходят гемодинамические нарушения в ретинальной и хориоидальной системах, то для улучшения кровоснабжения в макулярной области назначают сосудорасширяющие препараты избирательно и интенсивно усиливающие кровоток, уменьшающие проницаемость сосудистой стенки и значительно улучшающие микроциркуляцию. С целью нормализации обменных процессов в сетчатке рекомендуют проводить курсы антиоксидантной терапии, которые способствуют снижению проницаемости

капилляров, укреплению сосудистой стенки, стабилизации клеточных мембран. В исследовании AREDS положительный эффект антиоксидантов доказан у пациентов с промежуточной и поздней (развитой) стадиями ВМД или при наличии поздней стадии на одном глазу [10].

Одним из основных направлений лечения ВМД является применение лекарственных препаратов, которые содержат каротиноиды, витамины, микроэлементы и антоцианины.

Антоцианины – это растворимые в воде растительные пигменты, которые относятся к родительскому классу молекул, называемых флавоноидами. Флавоноиды укрепляют стенку сосудов, снижают проницаемость биологических барьеров, положительно влияют на репаративные процессы. Антоцианины обладают противовоспалительным и антиоксидантным действием, улучшают реологические свойства крови, снижают сосудистый тонус, регулируют биосинтез коллагена, способствуют восстановлению окисленного родопсина и улучшению трофики сетчатки за счет коррекции микроциркуляции, транскapиллярного обмена и восстановления тканевых механизмов защиты [7].

Сегодня в арсенале офтальмологов более 20 различных лютеин-содержащих продуктов, включающих лютеин и зеаксантин в различных дозировках. В состав некоторых входят антоцианины, микроэлементы, витамины. При этом в литературе есть данные, что не все препараты приводят к желаемому увеличению пигмента в макулярной зоне.

В ноябре 2012 г. на отечественном рынке зарегистрирован препарат Лютакс АМД плюс (Santen), в состав которого входит: лютеин – 3 мг, зеаксантин – 0,19 мг, омега-3 ПНЖК – 150 мг, в том числе: докозагексаеновая кислота – 64,5 мг, эйкозапентаеновая – 9 мг, антоцианины – 5 мг, витамин С – 120 мг, витамин Е – 40 мг, цинк – 15 мг, медь – 0,5 мг.

Цель работы – оценить эффективность препарата Лютакс АМД плюс (Santen) у пациентов с возрастной макулярной дегенерацией.

Материал и методы

Обследовано 18 пациентов (36 глаз), страдающих возрастной макулярной дистрофией (множественные мягкие друзы на одном глазу, наличие отслойки пигментного эпителия на втором). Средний возраст составил $62,3 \pm 2,3$ лет. Всем пациентам проводилось комплексное офтальмологическое обследование до лечения и через 3 месяца после непрерывного приема препарата Лютакс АМД плюс. Выполнялись: визометрия, рефрактометрия, биомикроскопия, офтальмоскопия, тонометрия, фундускопия, ультразвуковое В-сканирование, электроретинография, оптическая когерентная томография сетчатки.

Лютакс АМД плюс назначали по 1 капсуле 1 раз в день непрерывно в течение трех месяцев.

Статистический анализ данных проводился с помощью пакета STATISTICA 6.0. Выборочные параметры представлены в виде среднего значения (M) $\pm$ ошибка среднего (m); p – достигнутый уровень значимости при проверке различий до и после лечения; n – количество исследуемых глаз. Различие расценивалось как статистически значимое при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

После проведенного курса терапии Лютакс АМД плюс отметилась повышение остроты зрения. До лечения корригированная острота зрения лучшего глаза составила $0,47 \pm 0,03$, после – $0,68 \pm 0,03$ ($p < 0,05$), при обследовании парного глаза корригированная острота зрения до лечения составляла $0,20 \pm 0,04$, после – $0,42 \pm 0,06$ ($p < 0,05$). При исследовании глазного дна визуально отмечалось уменьшение количества друз, уменьшение диспигментации в макуле, выравнивание плотности пигментного эпителия (рис. 1).

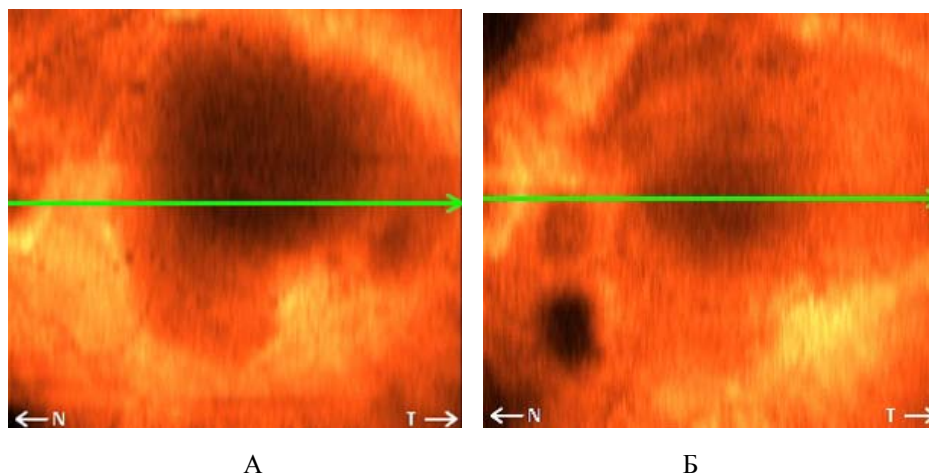


Рис. 1. Состояние глазного дна пациентки Б.

А – до лечения, Б – после лечения препаратом Лютакс АМД плюс

Наблюдалось уменьшение купола отслойки пигментного эпителия, что подтверждалось данными оптической когерентной томографии сетчатки (рис. 2).

При проведении повторного электрофизиологического исследования получено увеличение амплитудных показателей различных видов ЭРГ, что свидетельствует об улучшении функционального состояния палочковой и колбочковой систем сетчатки, on- и off-биполярных, ганглиозных, горизонтальных и амакриновых клеток (таблица).

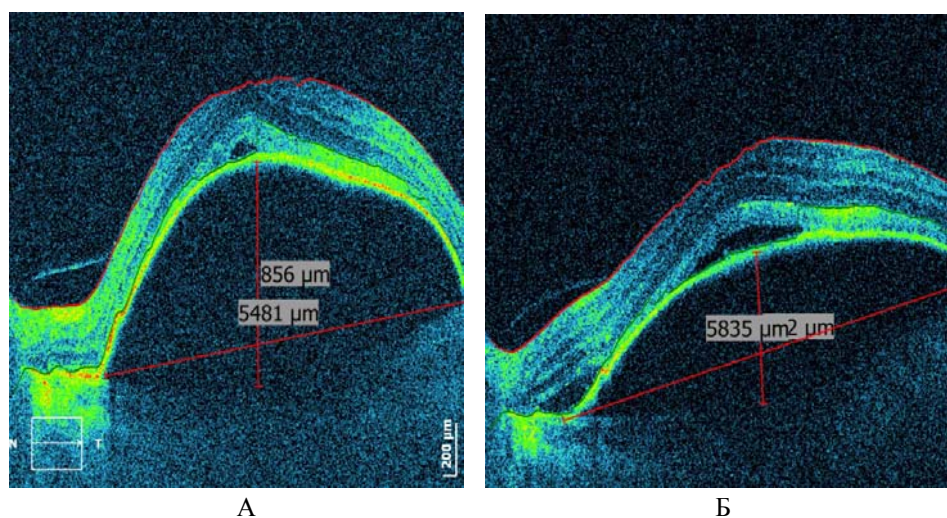


Рис.2. Томография макулярной зоны сетчатки пациентки Б.
А – до лечения, Б – после лечения препаратом Лютакс АМД плюс

Таблица
Результаты электрофизиологического исследования ($M \pm m$)

Вид исследования	До лечения		После лечения	
	амплитуда а-волны (мкВ)	амплитуда b-волны (мкВ)	амплитуда а-волны (мкВ)	амплитуда b-волны (мкВ)
	n=36	n=36	n=36	n=36
Общая ЭРГ	18,5±3,19	49,60±5,10	25,57±3,38 p<0,05	59,83±5,02 p<0,05
Палочковая ЭРГ	13,49±2,15	40,78±3,52	20,26±2,37 p<0,05	55,96±4,04 p<0,05
Колбочковая ЭРГ	10,55±2,15	38,90±2,42	18,02±2,40 p<0,05	58,37±4,31 p<0,05
Ритмическая ЭРГ (30 Гц)	амплитуда волн (мкВ)		амплитуда волн (мкВ)	
	22,85±1,12		28,19±1,43 p<0,05	

Как следует из таблицы, увеличилась амплитуда как а-, так и b-волны различных видов ЭРГ. Наибольшее увеличение амплитуды волн в сравнении с исходными данными получено при регистрации колбочковой ЭРГ: увеличение амплитуды а-волны на 70%, b-волны – на 50% (p<0,05 и p<0,05 соответственно).

При опросе пациентов было отмечено улучшение сумеречного зрения у 40,65% пациентов, у 52,5% – улучшение цветовосприятия и различение оттенков, у 11,2% – уменьшение пресбиопических жалоб. Все пациенты отметили хорошую переносимость препарата.

Таким образом, насыщение сетчатки глаза каротиноидами, антоцианинами, микроэлементами, витаминами, омега-3 ПНЖК способствует повышению функциональной активности клеток, улучшению метаболических процессов, препятствует чрезмерному проявлению фототоксического эффекта, что приводит к повышению качества зрения и тормозит прогрессирование заболевания.

Выводы

1. Препарат Лютакс АМД плюс является сбалансированным комплексом и может быть рекомендован для профилактики и лечения ВМД по 1 капсуле 1 раз в день в течение не менее 12 недель. Длительный прием обусловлен постепенным накоплением активных компонентов в макуле.
2. Длительный прием препарата способствует повышению зрительных функций, уменьшает выраженность патологических изменений на глазном дне, хорошо переносится, замедляет прогрессирование заболевания, улучшает качество зрения и качество жизни пациентов.

Поступила 01.11.13

Տարիքային մակուլար դեգեներացիայի կանխարգելման և բուժման ժամանակակից հնարավորությունները

Ա.Ն. Կուրիլենկո

Տարիքային մակուլար դեգեներացիան քրոնիկ հիվանդություն է, որը բնորոշվում է տեսողության սրության անվերադարձ նվազեցմամբ: Հիվանդությունը պայմանավորված է ցանցենու պիգմենտային էպիթելի և Բուլխի թաղանթի առաջնային ծերացմամբ, օքսիդացման սթրեսով, ակնագնդի արյան մատակարարման խանգարումով և առաջնային գենետիկ դեֆեկտներով: Հիվանդության կանխարգելման և բուժման գործում կարևոր դեր են կատարում վիտամինամիներալային համալիրները կարոտինոիդների հետ:

Հոդվածում ներկայացված է տարիքային մակուլար դեգեներացիայի դեղորայքային բուժման հնարավորությունները Լյուտաքս պլյուս (Santen) դեղամիջոցի կիրառմամբ:

Modern opportunities of prevention and treatment of age-related macular degeneration

A.N.Kurilenko

Age-related macular degeneration is a chronic disease characterized by irreversible decrease in sight. Pathogenesis is connected with primary aging of the pigmentary epithelium of retina and Bruch membrane, an oxidizing stress, violation of blood supply to the eyeball, primary genetic defects. A huge role in prevention and treatment of the pathology belongs to vitamin and mineral complexes with carotenoids.

In the article some possibilities of medicamentous treatment of age-related macular degeneration with application of Lutax AMD plus (Santen) preparation are considered.

Литература

1. Возрастная макулярная дегенерация. Приложение к журналу "Офтальмологические ведомости" Американская Академия Офтальмологии, Экспертный Совет по возрастной макулярной дегенерации, Межрегиональная Ассоциация врачей-офтальмологов. СПб., 2009.
2. Журавлева Л.В., Бойко Э.В., Чурилова И.В. и др. VI Всерос. школа офтальмологов. Сб. науч. тр. М., 2007, с. 275–283.
3. Кацнельсон Л.А., Форфонова Т.И., Бунин А.Я. Сосудистые заболевания глаза. М., 1990.
4. Кравчук Е.А. Роль свободнорадикального окисления в патогенезе заболеваний глаз. Вестник офтальмологии, 2004, т. 120, 5, с. 48–51.
5. Офтальмология. Клинические рекомендации. Под ред. Л.К. Мошетовой, А.П. Нестерова, Е.А. Егорова. М., 2006, с. 164–188.
6. Cherne E.F. Патогенез сосудистой макулодистрофии. Офтальмологический конгресс "Белые ночи", СПб., 28–31 мая, 2001. Тез. докл. 2001, с. 3–5.
7. Dobreanu M., Mody E. Influence of natural antioxidants on in vitro lipoprotein oxidation. Rom. J. Intern. Med., 1997, Jan. Dec., 35(1–4), p. 55–62.
8. Johnson L., Norkus E., Abbasi S. et al. Contribution of betacarotene (BC) from BC enriched formulae to individual and total serum carotenoids in term infants [abstract]. FASEB J., 1995, 9(4 Pt 3).
9. Klein R, Klein B.E.K., Tomany S.C. et al. Ten-year incidence and progression of age-related maculopathy. Ophthalmology, 2002, Vol. 109, p. 1767 – 1778.
10. The Age- Related Eye Disease Study Research Group. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report number 8. Arch. Ophthalmol., 2001, Vol.119, p. 1417 – 1436.
11. Trieschmann M. et al. Changes in macular pigment optical density and serum concentrations of its constituent carotenoids following supplemental lutein and zeaxanthin: the LUNA study. Exp. Eye Res., 2007, doi: 10/1016/j.exer, 2006, 12.010.

УДК 612.821.3

Ուսանողների սիրտ-անոթային համակարգի ակտիվության և ֆիզիկական աշխատունակության հարաբերական կապերը

Ս.Մ. Մինասյան, Է.Ս. Գևորգյան

*Երևանի պետական համալսարան, կենսաբանության ֆակուլտետ
Տ.Մուշեղյանի անվ. մարդու և կենդանիների ֆիզիոլոգիայի ամբիոն
0025, Երևան, Ալեք Մանուկյան փ., 1*

Բանալի բառեր. սրտի ռիթմ, էլեկտրասրտագիր, վելոերգոմետր, լար-
վածության ցուցիչ, սպեկտրային ցուցանիշներ

Բարձրագույն կրթության զարգացման ժամանակակից փուլի
առանձնահատկությունը նրա խորը տարբերակումն է մասնագիտա-
կան տարբեր ուղղվածությունների ներդրումը, ինովացիոն տեխնոլո-
գիաների կիրառումը, ինչի արդյունքում աստիճանաբար ավելանում
են գիտելիքի ծավալի և որակի նկատմամբ պահանջները:

Ինովացիոն ուսումնական ծանրաբեռնվածությունները, հոգե-
հուզական և ինտելեկտուալ լարվածության բարձր մակարդակը, և,
ամենակարևորը, շարժողական ռեժիմի խանգարումը բացասաբար են
անդրադառնում սովորողների օրգանիզմի գործառական և հարմարո-
ղական հնարավորությունների վրա [1,2,6]: Բոլոր սովորողները, հատ-
կապես ուսանողները, ներկայումս բնութագրվում են անընդհատ աճող
թերշարժունությամբ: Վիճակագրական տվյալների համաձայն բուհ ըն-
դունվելուց հետո դիտվում է սովորողների շարժողական ակտիվու-
թյան արտահայտված անկում: Օրվա տևողության 80-85%-ը ուսանող-
ներն անցկացնում են լսարաններում, գրադարաններում, համակար-
գիչների դիմաց նստած դիրքում: Երկարատև ստատիկական վիճակը
հանգեցնում է վեգետատիվ գործառույթները կարգավորող մեխանիզմ-
ների համաձայնեցված գործունեության խզման, օրգանների արյան
մատակարարման վատացման, թթվածնաքաղցի, աշխատունակու-
թյան անկման, հասակաքաշային փոխհարաբերության խանգարման և
հոգնածության ձևավորման [2-4, 9]:

Ուստի աստիճանաբար լայն տարածում է ստանում օրգանիզմի՝
տարբեր բնույթի ֆունկցիոնալ գործոններին արագ և արդյունավետ

արձագանքելու զարգացմանն ուղղված միջոցառումների կիրառումը: Վերջին տասնամյակում օրգանիզմի գործառական վիճակի բարելավման նպատակով օգտագործվող ավանդական միջոցների շարքում առանձնանում են բուսական հավելումների և դեղասնկերի կիրառումը, երաժշտական, արոմա-, գունա- թերապիաները, ինչպես նաև ֆիզիկական կուլտուրան և սպորտը [10,11]: Ֆիզիկական կուլտուրան և սպորտը «շարժողական քաղցի» վերացման ամենաարդյունավետ միջոցներից են:

Ռացիոնալ ֆիզիկական ակտիվությունը և վարժությունները ոչ միայն ակտիվ հանգստի միջոց են հանդիսանում, այլև ամրապնդում են առողջությունը, մեծացնում օրգանիզմի գործառական և հարմարողական հնարավորությունները [6,7,10]:

Հայտնի է, որ անբարենպաստ գործոնների նկատմամբ առավել զգայուն է սիրտ-անոթային համակարգը, որին պատկանում է օրգանիզմի հարմարողական-փոխհատուցողական ռեակցիաների ապահովման դերը: Բացի դրանից սիրտ-անոթային համակարգը իր բազմամակարդակային կարգավորմամբ իրենից ներկայացնում է գործառական համակարգ, որտեղ որպես գործունեության վերջնական արդյունք հանդես է գալիս ամբողջական օրգանիզմի գործունեության անհրաժեշտ մակարդակի ապահովումը [10]:

Ներկայացվող հետազոտության նպատակն է եղել ուսումնասիրել ուսանողների սրտի ռիթմի ինտեգրալային ու սպեկտրային ցուցանիշների ներգրավման և հարմարման հնարավորությունները վեյո-երգոմետրով ֆիզիկական ծանրաբեռնվածության պայմաններում: Վերջինս հնարավորություն է տալիս ըստ սպեկտրային հզորության ցուցանիշների գնահատել ծանրաբեռնվածության գործառական զինը և դատել, թե որքանով է տվյալ ծանրաբեռնվածությունը համապատասխանում հետազոտվողի ներկա գործառական վիճակին:

Նյութը և մեթոդները

Հետազոտվել են ԵՊՀ կենսաբանության ֆակուլտետի III-V կուրսերում սովորող 19-22 տարեկան 40 ուսանողներ: Բոլոր հետազոտությունները կատարվել են եռակի՝ մինչև ֆիզիկական ծանրաբեռնվածությունը (ֆիզիոլոգիական նորմա), «Proteus Pec 3320» մակնիշի վեյո-երգոմետրով 15 րոպե տևողությամբ ֆիզիկական ծանրաբեռնվածությունից անմիջապես հետո, ֆիզիկական ծանրաբեռնվածության դադարից 15 րոպե հետո (վերականգնողական շրջան): Էլեկտրասրտագրի (ԷՍԳ) գրանցումն ու վերլուծությունն իրականացվել է վարիացիոն պուլսաչափման մեթոդով հատուկ մշակված սարքավորումաձրագրա-

յին համալիրով: Վերջինս ներառում է «Bio-Arm 001» մակնիշի փոխադրական էլեկտրասրտագրիչ, անհատական համակարգիչ և ԷՍԳ-ի գրանցման ու վերլուծության ավտոմատացված ծրագիր, որն ապահովում է սրտի ռիթմի ավելի քան 30 ցուցանիշների հաշվարկ:

Հետազոտվել են սրտի ռիթմի վիճակագրական (pNN50, RMSSD) և երկրաչափական ցուցանիշները՝ Mo-մոդան, AMo-մոդայի տատանասահմանը, ΔX-վարիացիոն թափը, V_k-կարդիոդինամետրիկ տատանողականության գործակիցը; R-R_{միջին}-ը: Հաշվարկվել են նաև սրտի ռիթմի հետևյալ ինտեգրալային ցուցանիշները. կարգավորող համակարգերի լարվածության ցուցիչը (ԼՑ), վեգետատիվ հավասարակշռության ցուցիչը (ՎՀՑ), ռիթմի վեգետատիվ ցուցիչը (ՌՎՑ), կարգավորման գործընթացների ադեկվատության ցուցիչը (ԿԳԱՑ), կենտրոնացման ցուցիչը (ԿՑ): Ուսումնասիրվել են նաև սրտի ռիթմի տատանողականության սպեկտրային ցուցանիշները՝ HF (սպեկտրի հզորությունը բարձր հաճախության տիրույթում), LF (սպեկտրի հզորությունը ցածր հաճախության տիրույթում), VLF (սպեկտրի հզորությունը շատ ցածր հաճախությունների տիրույթում), TP (սպեկտրի ընդհանուր հզորությունը), LF/HF (վեգետատիվ փոխհարաբերության ցուցիչը), SD1, SD2 (ավտոռեգրեսիոն ամպլի չափերը):

Վեկտրգոմետրիան հնարավորություն է տալիս ըստ սպեկտրային հզորության ցուցանիշների գնահատել ծանրաբեռնվածության գործառական գինը և դատել, թե որքանով է տվյալ ծանրաբեռնվածությունը համապատասխանում հետազոտվողի ներկա գործառական վիճակին:

Ստացված տվյալները ենթարկվել են վիճակագրական վերլուծության “Biostat” ծրագրի օգնությամբ ըստ Ստյուդենտի t չափանիշի:

Արդյունքները և դրանց քննարկումը

Բնականոն պայմաններում ուսանողների սրտի ռիթմի ինտեգրալային ցուցանիշների վերլուծությունը ցույց է տվել, որ բոլոր հետազոտվողները եղել են նորմոտոնիկներ (ԼՑ-ը տատանվել է հարմարողական փոփոխությունների սահմաններում՝ $80 < \text{ԼՑ} < 180$):

Վեկտրգոմետրով 15 րոպեանոց ֆիզիկական ծանրաբեռնվածությունից հետո (III մակարդակի ծանրաբեռնվածություն) դիտվել է սրտի ռիթմը կարգավորող սիմպաթիկ օղակի ակտիվությունը բնութագրող ցուցանիշների մեծությունների հավաստի աճ: ԼՑ-ը և AMo-ն մեծացել են 315,08%-ով և 29,11%-ով համապատասխանաբար (Աղյուսակ): Վերջինս ուղեկցվել է սրտի ռիթմը կարգավորող պարասիմպաթիկ (ΔX) և հումորալ (Mo) մեխանիզմների ակտիվության արտահայտված

նվազմամբ համապատասխանաբար 43,4%-ով ($p<0.001$) և 7,65%-ով: Դիտված փոփոխությունները վկայում են վերլուծություններով աշխատանքից հետո սրտի ռիթմի կարգավորման սիմպաթիկ մեխանիզմների բարձր ակտիվության և պարասիմպաթիկ ու հումորալ օղակների ակտիվության նվազման մասին: Այդ մասին են վկայում նաև կարդիոինտերվալների տատանողականության գործակցի (V_k) և R-R_{միջին}-ի հավաստի փոքրացումը 30,15%-ով ($p<0.001$) և 17,4%-ով ($p<0,001$) համապատասխանաբար (Աղյուսակ):

Աղյուսակ

Ուսանողների սրտի ռիթմի ցուցանիշների փոփոխությունները ֆիզիկական ծանրաբեռնվածության պայմաններում

Ցուցանիշներ	Նորմա	Ֆիզ. ծան. անմիջապես հետո	Ֆիզ. ծան. 15 րոպե հետո
Mo (վ)	0.68 0.02	0.56 0.02***	0.63 0.02**
AMo (%)	54.76 4.21	70.70 5.31**	58.15 4.11*
ΔX (վ)	0.30 0.02	0.17 0.02**	0.25 0.02***
V _k (պ.մ.)	7.87 0.43	5.49 0.70***	7.58 0.75**
ԼՑ (պ.մ.)	141,21 13,57	444,92 75,31**	206,80 29,41**
Ռ-ՎՑ (պ.մ.)	5,59 0,48	12,84 2,21***	7,72 0,78**
ԿԳԱՑ (պ.մ.)	80,99 6,47	126,50 8,01***	93,31 8,01***
ՎՀՑ (պ.մ.)	193,21 15,56	488,40 77,14**	257,60 33,89**
TP (մվ ²)	1774,01 93,90	780,40 22,01***	1662,10 45,51**
HF (%)	34,20 3,67	29,15 5,69	26,34 2,12
LF (%)	46,85 1,81	58,15 2,34**	60,20 3,24
VLF (%)	16,27 3,76	13,75 2,07	13,53 2,55
LF/HF	1,64 0,17	3,08 0,45**	2,99 0,56
R-R _{միջ.} (վ)	0.69 0.02	0.57 0.01***	0.64 0.01***
pNN50 (%)	14.25 3.71	3.59 1.25**	5.19 1.41
PARS (պ.մ.)	4.30 0.26	5.31 0.34*	4.40 0.34**
RMSSD (վ)	29.90±2.41	19.18±2.77***	23.40±3.02**
SD1	30.61 2.67	16.38 2.32***	22.25 2.80**
SD2	68.40 4.82	42.41 5.52***	60.50 7.32**

Ծանոթություն * - $p<0.05$, ** - $p<0.01$, *** - $p<0.001$

Ֆիզիկական ծանրաբեռնվածությունից հետո սրտի ռիթմի կարգավորման սիմպաթիկ մեխանիզմների դիտվող լարվածությունը (ԼՑ-ի մեծացում գրեթե 3 անգամ) ուղեկցվել է նաև ՎՀՑ-ի, ԿԳԱՑ-ի և Ռ-ՎՑ-ի մակարդակների բարձրացմամբ 252,79%-ով ($p<0.001$); 56,19 ($p<0.001$) և 229,69%-ով ($p<0.001$) համապատասխանաբար (Աղյուսակ):

Օրգանիզմի արտասրտային կարգավորիչ փոխհարաբերություններում վեգետատիվ հավասարակշռության փոփոխությունն արտա-

հայտվել է նաև հետազոտվողների կարդիոինտերվալագրերի սպեկտրային ցուցանիշներում:

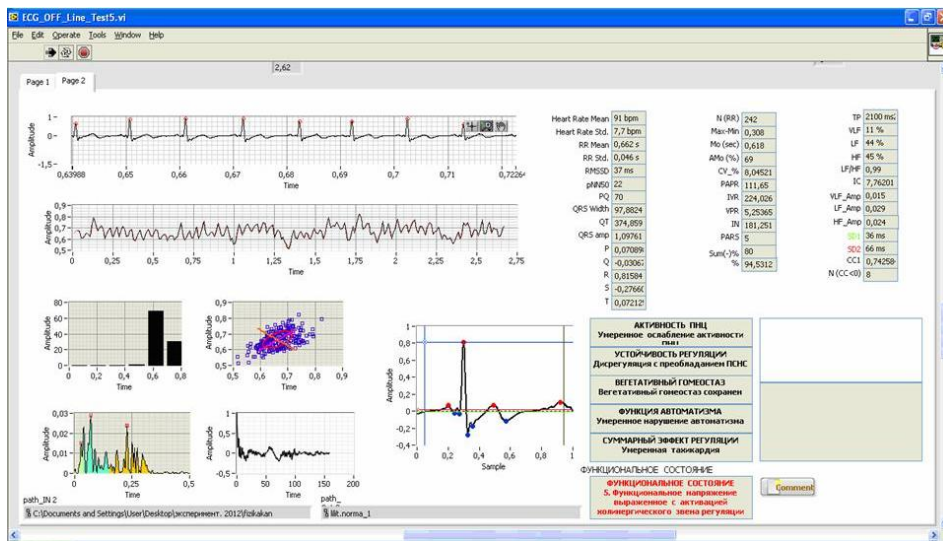
Վելոերգոմետրով 15 րոպե ծանրաբեռնվածությունը նպաստում է նաև սրտի ռիթմը կարգավորող մեխանիզմների ակտիվության ընդհանուր սպեկտրի (TP) նվազմանը 66.9%-ով ($p < 0.001$), ինչն արտացոլում է սրտի ռիթմի վրա ինքնավար նյարդային համակարգի ազդեցությունը: Վերջինս ուղեկցվել է սպեկտրի բոլոր բաղադրիչների (VLF, LF, HF) միաժամանակյա իջեցմամբ: Պետք է նշել, որ գումարային սպեկտրում գերակշռել են ցածրահաճախ բաղադրիչները ($LF = 58.15\%$, $p < 0.001$) (Աղյուսակ):

Ընդհանուր սպեկտրային հզորության փոքրացումը վկայում է, որ վելոերգոմետրով 15 րոպե աշխատանքից հետո հետազոտվողների հարմարողական հնարավորությունները գործնականորեն սպառվում են:

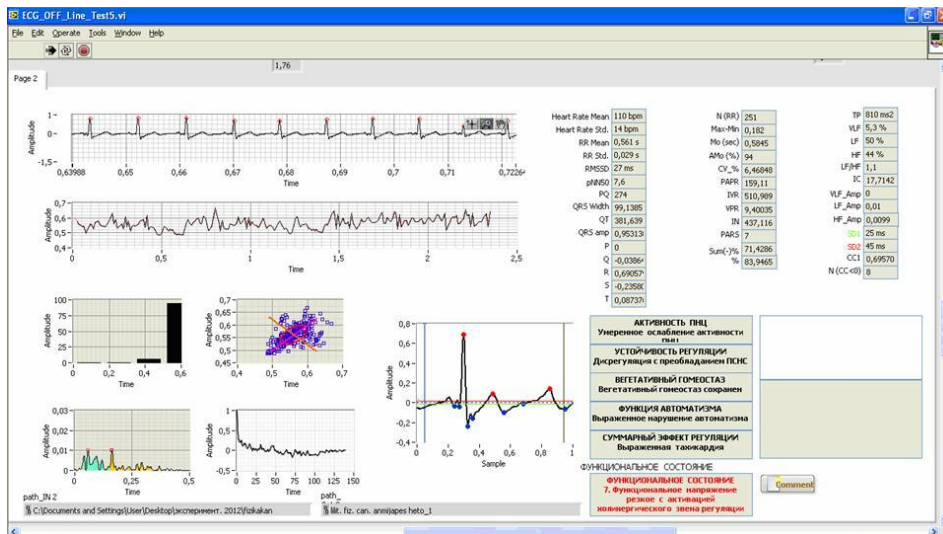
Սրտի ռիթմի կարգավորման պարասիմպաթիկ և հումորալ մեխանիզմների ակտիվության թուլացման հաշվին սիմպաթիկ մեխանիզմների ակտիվացման և սրտի ռիթմի արտահայտված սինխրոնացման մասին են վկայում նաև RMSSD-ի, pNN50-ի արժեքների փոքրացումը: Վերջիններս արտացոլում են ՎՆՀ-ի պարասիմպաթիկ մեխանիզմների ակտիվությունը: Սիմպաթիկ մեխանիզմների լարվածության արտացոլումն են հանդիսանում նաև նորմալի համեմատ սկատերգրերում «ավտոռեգրեսիոն ամպի» խտացումը (SD1, SD2 մեծությունների փոքրացում) և դիսպերսիայի մեծացումը, ռիթմագրերում՝ միջին արժեքի համեմատ R-R ինտերվալների տատանասահմանի փոքրացումը, իսկ սպեկտրագրերում՝ ընդհանուր սպեկտրի փոքրացումը ցածր հաճախությամբ ալիքների (LF) գերակշռմամբ, ինչի մասին է վկայում սիմպաթո-պարասիմպաթիկ ցուցիչի (LF/HF) աճը 187.8%-ով ($p < 0.001$) (Աղյուսակ, նկ.1,2):

Վերականգնողական շրջանում դիտվող փոփոխությունները մեղմանում են՝ մնալով սակայն լարվածության տիրույթում (Աղյուսակ):

Մի շարք հեղինակների տվյալների համաձայն, մեր կողմից դիտվող գումարային սպեկտրի և նրա բաղադրիչների հզորության փոքրացումը վկայում է սրտի ռիթմի վրա ինքնավար նյարդային համակարգի կարգավորիչ ազդեցության թուլացման և սրտի ռիթմի կարգավորման մեխանիզմում սիմպաթիկ ու կենտրոնական-երգոտրոպ ազդեցությունների գերակշռման մասին [5]:



Նկար 1. Ուսանող Ա.Լ.-ի ռիթմա-, սպեկտրա- և սկատերգրերը նորմայում:



Նկար 2. Ուսանող Ա.Լ.-ի ռիթմա-, սպեկտրա- և սկատերգրերը 15 րոպե տևողությամբ վելոերգոմետրային ծանրաբեռնվածությունից անմիջապես հետո:

Ինչպես նորմայում, այնպես էլ փորձարարական իրավիճակներում ԿՀԱՑ-ը գտնվել է կարգավորման համակարգերի գործառական լարվածության տիրույթում (ԿՀԱՑ=4-6 պ.մ.) (Աղյուսակ): Դա արտահայտվել է ցածրահաճախ ալիքների (LF, %) հզորության և անոթաշարժ կենտրոնի վրա ծանրաբեռնվածության մեծացմամբ, ինչը հետագայում կարող է արտահայտվել սիրտ-անոթային համակարգի խանգարումներով, ախտաբանական երևույթների ձևավորմամբ: Նորմայում ԿՀԱՑ-ը

կազմում է 1-3 պ.մ.: Նրա բարձրացումը կարող է վկայել օրգանիզմի գործառական համակարգերի լարվածության և ուսանողների օրգանիզմի գործառական հնարավորություններին ֆիզիկական ծանրաբեռնվածության անհամապատասխանության մասին:

Ֆիզիկական ծանրաբեռնվածությունից 15 րոպե հետո բոլոր ուսումնասիրված ինտեգրալային և սպեկտրային ցուցանիշները ունեցել են ելակետային մակարդակին վերադառնալու միտում, սակայն շարունակել են մնալ լարվածության տիրություն:

Կլինիկական տվյալների համաձայն վելոերգոմետրային ծանրաբեռնվածության նկատմամբ բնականոն պատասխան ռեակցիան նախատեսում է ՍԿՀ-ի և սրտի ռիթմի մյուս ցուցանիշների վերադարձ ելակետային մակարդակներին ծանրաբեռնվածությունից հետո 7 րոպեի ընթացքում [8]: Վերականգնողական շրջանի 7-12 րոպեների ընթացքում սրտի ռիթմի տատանողականության ցուցանիշների վերլուծությունը մեծացնում է վելոերգոմետրիայի ախտորոշիչ նշանակությունը: Վերջինս հնարավորություն է տալիս բացահայտել օրգանիզմի ընդհանուր գործառական վիճակի խանգարումները և գնահատել հարմարողական հնարավորությունները ֆիզիկական ծանրաբեռնվածության հանդեպ:

Վերականգնման արագությունը և ծանրաբեռնվածությունից հետո շեղումների արտահայտվածության աստիճանը հանդիսանում են կատարվող ծանրաբեռնվածության «ֆիզիոլոգիական գնի» արտացոլում: Ծանրաբեռնվածությունից հետո ուսանողների մոտ հետազոտված ցուցանիշների մեր կողմից դիտվող որոշակի բարձր մակարդակը հանդիսանում է սիրտ-անոթային համակարգի հարմարողական ցածր հնարավորությունների ապացույց, որն իր հերթին պայմանավորված է ուսանողների անբավարար մարզվածությամբ, հոգնածությամբ, լարվածությամբ և թերշարժունությամբ:

Միջին հզորության վելոերգոմետրային ծանրաբեռնվածությունը հանգեցնում է ուսանողների կարդիոհեմոդինամիկայի և սրտի ռիթմի ինտեգրալային և սպեկտրալ ցուցանիշների արտահայտված փոփոխությունների, ինչը պայմանավորված է սրտի ռիթմի կարգավորման գործընթացում սիմպաթիկ օղակի ակտիվության մեծացմամբ և կարգավորման կենտրոնացմամբ:

Միջին ուժգնության վելոերգոմետրիկ ծանրաբեռնվածությունից հետո վերականգնման շրջանում բոլոր ուսումնասիրված ցուցանիշների դանդաղ վերականգնումը վկայում է հետազոտվողների գործառական համակարգերի երկարատև թերշարժունությամբ պայմանավորված ցածր լարելիության և օրգանիզմի գործառական հնարավորու-

թյուններին տվյալ հզորության ծանրաբեռնվածության անհամապատասխանության մասին:

Վելոերգոմետրային ծանրաբեռնվածության դեպքում չմարզված հետազոտվողների սրտի ռիթմը կարգավորող մեխանիզմների ակտիվության ինտեգրալային, սպեկտրալ, ինչպես նաև կենտրոնական հեմոդինամիկայի ցուցանիշների փոփոխությունները խոսում են «ծամանակակից» ուսանողների վեգետատիվ գործառույթների հարմարման բազմակողմանի բնութագրերի հետագա հետազոտությունների անհրաժեշտության մասին ոչ դեղորայքային մեթոդների՝ մասնավորապես տևական չափավորված ֆիզիկական ծանրաբեռնվածության կիրառման պայմաններում:

Поступила 02.07.13

Корреляционные связи показателей сердечно-сосудистой системы с физической работоспособностью студентов

С.М. Минасян, Э.С. Геворкян

Исследовались возможности вовлечения и адаптации интегральных и спектральных показателей активности сердечного ритма студентов при велоэргометрической нагрузке. Полученные данные свидетельствуют, что велоэргометрическая нагрузка средней мощности приводит к выраженным сдвигам интегральных и спектральных показателей ритма сердца, обусловленным повышением активности симпатического звена в процессе регуляции сердечного ритма и централизацией регуляции. Скорость восстановления и степень выраженности сдвигов после нагрузки отражают «физиологическую цену» нагрузки данной мощности.

Correlations between the cardiovascular system parameters and students' physical performance

S.M. Minasyan, E.S. Gevorkyan

The possibility of students' heart rate integral and spectral parameters implementation and adaptation during physical tension on veloergometer were investigated. The results have indicated that the physical tension with average power on veloergometer leads to pronounced changes of heart rate integral and spectral parameters, due to the increased activity of heart rate regulation sympathetic level and the centralization of heart rate regulation. The speed of recovery and severity of shifts after exercise reflect the "physiological price" of the physical tension.

Գրականություն

1. Агаджанян Н.А., Миннибаев Т.Ш., Северин А.Е. и др. Изучение образа жизни, состояния здоровья и успеваемости студентов при интенсификации образовательного процесса. Гигиена и санитария, 2005, 3, с. 48-52.
2. Агаджанян Н.А., Руженкова И.В., Старшинов Ю.П. и др. Особенности адаптации сердечно-сосудистой системы юношеского организма. Физиология человека, 1997, т. 23, 1, с. 93-97.
3. Божокин С.В., Шенкова И.М. Анализ variability ритма сердца в условиях стрессовых нагрузок. Физиология человека, 2008, т.34, 4, с. 80-87.
4. Криволапчук И.А. Функциональное состояние детей 9-10 лет при напряженной информационной нагрузке и физическая работоспособность. Физиология человека, 2009, т.35, 6, с. 111-121.
5. Крысюк О.Н. Возрастные, типологические и индивидуальные особенности биоэлектрической активности миокарда и автономная нервная регуляция сердечно-сосудистой системы детей 7-11 лет. Дис. ... к.б.н. М., 2007.
6. Линник М.А. Сравнительный анализ изменения показателей сердечно-сосудистой системы, физической работоспособности и сенсомоторной реакции у юношей с разным уровнем двигательной активности. Дис. ... к.б.н. Тюмень. 2005.
7. Маляренко Ю.Е., Быков А.Т., Маляренко Т.Н. Современные представления о двигательной активности как функции обеспечения здоровья. Мат. III Всерос. н-п. конф. Функциональное состояние и здоровье человека. Ростов-на-Дону. 2010, 77-79.
8. Михайлов В.М. Variability ритма сердца: опыт практического применения метода. Иваново. 2002.
9. Панкова Н.Б., Богданова Е.В., Любина Б.Г. и др. Влияние двигательной нагрузки на возрастную динамику функционального созревания вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы подростков. Физиология человека. 2009, т.35, 3, с. 64-73.
10. Сентябрев Н.Н. Физиологические аспекты направленной релаксации организма человека при напряженной мышечной деятельности. Автореф. дис. ... д.б.н. М., 2004.
11. Mujika I., Padilla S. Scientific Bases for Precompetition Tapering Strategies. Med. Science, Sports Exerc., 2003; v.35, 7: 1182-1187.

УДК 615.12+614.27

**Դեղեր սպառողների իրավունքների պաշտպանության
կարգավորմանն ուղղված օրենսդրական դաշտի
նուսումնասիրություններ
Ա.Ե. Սահակյան^{1,2}, Լ.Ա. Մարտիրոսյան²**

*ԵՊԲՀ դեղագործության կառավարման ամբիոն¹
Դեղերի և բժշկական տեխնոլոգիաների փորձագիտական կենտրոն²
0051, Երևան, Կոմիտաս պող., 49/4
0025, Երևան, Կորյունի փ., 2*

*Բանալի բառեր. դեղսպառող, պացիենտ, իրավունքների պաշտպանու-
թյուն, օրենսդրական դաշտ, օրենք*

Դեղը յուրահատուկ ապրանք է և առանձնահատուկ տեղ է զբաղեցնում ապրանքային շուկայում, որի պատճառով էլ դեղերի շրջանառության ոլորտը այլ ապրանքների համեմատությամբ ավելի խիստ կարգավորվող ոլորտներից է: Բազմաթիվ առանձնահատկություններին զուգահեռ դեղը՝ սպառողի տեսանկյունից նույնպես, զգալիորեն տարբերվում է այլ սպառողական ապրանքներից: Դեղը պահանջում է հավաստի ու ապացույցների վրա հիմնված տեղեկատվություն, մասնագիտացված անձնակազմի խորհրդատվություն և սպառողի որոշակի դեղակրթական մակարդակ: Հաճախ դեղը ընտրվում է ոչ թե սպառողի, այլ մասնագետի կողմից: Դեղերի գների բարձրացումը դեղագործական շուկայում էականորեն չի ազդում դրանց պահանջարկի վրա: Բացի այդ, վերջնական սպառողը չի կարող գնահատել անհրաժեշտ դեղը չընդունելու հետևանքները և ինքնուրույն որոշել դեղի որակը, կեղծումը: Մինչդեռ, անորակ և կեղծ դեղերի օգտագործման հետևանքները անհամեմատ ավելի ծանր են, քան այլ ապրանքներինը: Երբեմն, հիվանդության նկատմամբ վախի զգացողությունը սպառողին ստիպում է ձեռք բերել թանկ դեղ այն դեպքում, երբ ավելի էժան դեղով կամ առանց դեղի կարելի է հասնել ցանկալի արդյունքի: Հետևաբար, դեղեր սպառողների (դեղսպառող) իրավունքների պաշտպանությունը պետք է ունենա հստակ օրենսդրական կարգավորում, քանի որ դեղ սպառողների իրավունքները իրագործելի են միայն այն դեպքում, երբ առկա է համապատասխան կարգավորող օրենսդրական միջավայր՝ մասնագիտական էթիկայի և հասարակական կուլտուրայի հետ հա-

մատեղ [8]: Հայաստանի Հանրապետությունում առողջապահության օրենսդրական դաշտի խնդիրները, որտեղ մի մեծ խումբ վերաբերում է դեղսպառողների և պացիենտների իրավունքների ու շահերի պաշտպանությանը, եղել և մնում են արդիական: Ներկա օրենսդրական դաշտի սահմաններում այս խնդիրների լուծումը մնում է անկատար: Ներկայիս միջազգային նախաձեռնությունները նույնպես ստիպում են բարեփոխումներ իրականացնել յուրաքանչյուր երկրի առողջապահության բնագավառի կարգավորման ոլորտում:

Մույն հետազոտության նպատակն է՝ ուսումնասիրել պացիենտների և դեղսպառողների իրավունքների ու շահերի պաշտպանության օրենսդրական դաշտը միջազգային մակարդակում և Հայաստանի Հանրապետությունում՝ դեղսպառողների ու պացիենտների իրավունքների պաշտպանության կարգավորման և իրենց իսկ իրազեկության մակարդակի բարձրացման ուղիների մշակման համար:

Ուսումնասիրության օբյեկտ են հանդիսացել պացիենտների և դեղսպառողների շահերը սահմանող միջազգային և հայրենական նորմատիվ իրավական ակտերը: Ուսումնասիրությունների ընթացքում օգտագործվել են կառուցվածքատրամաբանական, փաստաթղթային, համեմատական վերլուծության մեթոդները:

Դեղսպառողների և պացիենտների իրավունքները սահմանող և պաշտպանությունը սպառնալուց միջազգային պայմանագրերի և հռչակագրերի ուսումնասիրություն

Սկսած նախորդ դարի երկրորդ կեսից արտասահմանում սկսեցին քննարկվել և ընդունվել միջազգային մի շարք փաստաթղթեր և հռչակագրեր, որոնց նպատակն էր նախ սահմանել, այնուհետև պաշտպանել դեղսպառողների և պացիենտների շահերը առողջապահական համակարգում [7]: Այսպես, 1960 թվականին ձևավորվեց Սպառողների միջազգային միությունը (ՄՄՄ, IOCU)՝ սպառողների 5 երկրների (ԱՄՆ, Մեծ Բրիտանիա, Ավստրալիա, Նիդերլանդներ և Ֆրանսիա) միությունների միավորմամբ: Սպառողների միջազգային միությունը ներկայում ներառում է 263 անդամ կազմակերպություններ՝ 119 երկրից:

ՄԱԿ-ի Գլխավոր Ասամբլեայի կողմից 1985 թվականի ապրիլի 9-ին ընդունվեց «Սպառողների պաշտպանության ղեկավար սկզբունքները» բանաձևը [7], որը հանդիսանում է ՄԱԿ-ի կողմից ընդունված սպառողների պաշտպանությանը վերաբերող ամենակարևոր փաստաթուղթը: Այս սկզբունքների ընդունմամբ սպառողների իրավունքները ստացան միջազգային ճանաչում և իրավական ուժ:

1992 թվականին՝ Բլեդում (Սլովենիա) տեղի ունեցավ Կենտրոնական և Արևելյան Եվրոպայի սպառողների միությունների տարած-

քային խորհրդածողովը, որի ընթացքում քննարկվեցին շուկայական տնտեսության անցման հետևանքով սպառողների առջև ծառացած հիմնախնդիրները [8]: Խորհրդածողովի ընթացքում ընդունվեց հոչակագիր, որը կոչ էր անում Կենտրոնական և Արևելյան Եվրոպայի երկրների կառավարություններին՝ ձևավորել սպառողների իրավաբանական պաշտպանության համակարգ, ինչպես նաև մշակել սպառողների տեղեկացվածության բարձրացման և կրթման համակարգ, որպեսզի նրանք իմանան իրենց իրավունքները և կարողանան դրանք իրագործել [11]:

Պացիենտի շահերի պաշտպանության ոլորտում կարևոր միջազգային նվաճում է համարվում «Խորհուրդներ պացիենտին, որպես սեփական բուժման ակտիվ մասնակից» փաստաթուղթը, որն ընդունվել է Եվրոպական Խորհրդի նախարարների կոմիտեի կողմից 1980 թվականին [9]:

1981 թվականին Համաշխարհային բժշկական ասոցիացիայի կողմից ընդունվեցին «Պացիենտների շահերի Լիսաբոնյան հռչակագիրը» և «Պացիենտների շահերի Եվրոպական խարտիան» [10]: Այս փաստաթղթերում առաջին անգամ հստակ և պարզ ձևով նշվեցին պացիենտի հիմնական իրավունքները, ինչպես նաև բժիշկներին ուղղված խորհուրդներ՝ պացիենտի իրավունքներն ամենօրյա աշխատանքում հաշվի առնելու ուղղությամբ:

Պացիենտների իրավունքների պաշտպանության հայեցակարգի ձևավորման նշանակալից փուլ է համարվում անցած դարի 90-ական թվականները, որի ընթացքում ընդունվեցին կարևորագույն փաստաթղթեր, երբ պացիենտի և դեղսպառողների շահերի պաշտպանության գործընթացին միացավ Առողջապահության համաշխարհային կազմակերպությունը (ԱՀԿ): Վերջինիս մասնակցությամբ ձևավորվեցին միանգամից 2 կարևորագույն փաստաթղթեր՝ «Եվրոպայում պացիենտի շահերի զարգացման հռչակագիրը», որը ընդունվեց 1994 թվականին Ամստերդամում [1] և «Առողջապահության վերափոխման սկզբունքների ԱՀԿ-ի Լյուբլինյան խարտիան», որը ընդունվեց 1996 թվականին [6]: «Եվրոպայում պացիենտի շահերի զարգացման հռչակագիրը» փաստացիորեն ավարտին հասցրեց պացիենտի իրավունքների հայեցակարգի ձևավորման գործընթացը: Այն նաև հստակեցրեց պացիենտի իրավունքների գործնական կիրառման ընթացակարգը: Բացի այդ, հռչակագրում առաջին անգամ բնորոշվեցին պացիենտի շահերի հայեցակարգին առնչվող մի շարք հասկացություններ, որոնցից ամենանշանակալին «պացիենտ» հասկացության բնորոշումն էր: Հենց այս բնորոշումն էլ հետագայում պաշտոնապես ընդունվեց ԱՀԿ-ի կողմից: Լյուբլինյան խարտիան ոչ միայն սահմանեց պացիենտի

իրավունքների հայեցակարգի կիրառման տեղն ու ուղղությունը, այլ նաև շարունակեց այն սկզբունքների զարգացումը, որոնք պետք է հիմք հանդիսանային առողջապահական համակարգում քաղաքացիների որոշում ընդունելու իրավասությունները որոշելիս: Այս 2 փաստաթղթերն էլ ընդունվեցին Եվրոպական բոլոր պետությունների կողմից և ունեն իրենց նշանակալի ավանդը եվրոպական պետությունների առողջապահական համակարգերի վերափոխման և օրենսդրական դաշտի ձևավորման գործում:

1997 թվականի հուլիսին ձևավորվեց և ընդունվեց “Առողջության խթանումը դեպի 21-րդ դար ուղղորդելու մասին” Ջակարտայի հռչակագիրը [5]: Այս հռչակագիրն առողջության խթանման վերաբերյալ չորրորդ միջազգային խորհրդաժողովի արդյունքում մշակված վերջնական փաստաթուղթն է: Այն սահմանում է 21-րդ դարում առողջապահության խթանման մի շարք գերակա ուղղություններ, այդ թվում՝ սոցիալական պատասխանատվություն, առողջապահական համակարգում ներդրումների ավելացում և ապահով ենթակառուցվածքներ ու անհատների առաջխաղացում [12]:

2005 թվականին Համաշխարհային բժշկական ընկերակցության կողմից վերանայվեց “Պացիենտների իրավունքների մասին” հռչակագիրը [3]: Նոր հռչակագիրն անդրադառնում է այնպիսի հարցերի, ինչպիսիք են գաղտնիությունը, տեղեկություններ ստանալու իրավունքը և տեղեկացված համաձայնությունը: Նշված հռչակագիրը ներկայացնում է պացիենտի մի քանի սկզբունքային իրավունքներ, որոնք հաստատվում և խթանվում են բժշկության կողմից: Բժիշկներն ու բուժօգնության տրամադրման մեջ ներգրավված այլ անձինք այդ իրավունքները ճանաչելու և պաշտպանելու ընդհանուր պատասխանատվություն ունեն: Երբ օրենսդրությունը, կառավարության որոշումները կամ որևէ հաստատություն զրկում է պացիենտներին այս իրավունքից, բժիշկները պետք է ձեռնարկեն համապատասխան միջոցներ՝ դրանք ապահովելու կամ վերականգնելու համար [2]:

Պացիենտների կազմակերպությունների միջազգային այլանսի կողմից 2007 թվականին ընդունվեց “Պացիենտների վրա կենտրոնացած առողջության պահպանման հռչակագիրը” [4], որի նպատակն էր քարոզել պացիենտի մասնակցությունը առողջապահության քաղաքականության հիմնահարցերի ձևավորման և ընդունման գործընթացին: Փաստաթուղթը սահմանում է հինգ սկզբունք.

- ✓ Հարգանք: Հարգանք պետք է դրսևորել պացիենտների առանձնահատուկ կարիքների, նախասիրությունների և արժեքների, ինչպես նաև նրանց ինքնուրույնության ու անկախության հանդեպ:

- ✓ Ընտրություն և վստահություն: Պացիենտներն ունեն իրենց կարողությունների և նախասիրությունների սահմաններում առողջապահական բնույթի որոշումների կայացմանը, որպես գործընկեր մասնակցելու իրավունք և պատասխանատվություն:
- ✓ Պացիենտների ընդգրկվածությունն առողջապահական քաղաքականության մեջ: Պացիենտներին պետք է հնարավորություն ընձեռել կիսելու պատասխանատվությունն առողջապահական քաղաքականության ձևավորման հարցում:
- ✓ Մատչելիություն և աջակցություն: Պացիենտներին պետք է հասանելի լինեն իրենց վիճակով պայմանավորված առողջապահական ծառայությունները:
- ✓ Տեղեկացվածություն: Հստակ և համապարփակ տեղեկատվությունը կարևոր է, որպեսզի պացիենտները կարողանան իրազեկված որոշումներ կայացնել բուժման վերաբերյալ:

Այսպիսով, տնտեսական, քաղաքական և սոցիալական բնույթի խնդիրներն ու դժվարությունները մշտապես խթանում են առողջապահական սեկտորի կազմակերպման, ֆինանսավորման և կառավարման այլընտրանքային մեթոդների փնտրումը:

Հայաստանում դեղսպառողների և պացիենտների իրավունքների պաշտպանությանը վերաբերող նորմատիվ-իրավական ակտերի ուսումնասիրություն

Գոյություն ունեցող նորմատիվ իրավական ակտերի փաստաթղթային վերլուծությունը ցույց է տվել, որ դեղսպառողների և պացիենտների իրավունքների պաշտպանության օրենսդրական դաշտը կազմված է՝

- ✓ սպառողների իրավունքների պաշտպանության ընդհանուր օրենսդրությունից և
- ✓ դեղագործական օգնությանը (հոգածությանը) վերաբերող օրենսդրությունից:

ՀՀ Սահմանադրության 2 հոդվածներում ամրագրված են հետևյալ սկզբունքները.

- 1) Արգելվում է մարդուն ենթարկել գիտական, այդ թվում բժշկական փորձերի՝ առանց նրա համաձայնության (հոդված 17):
- 2) Յուրաքանչյուր ոք ունի առողջության պահպանման իրավունք: Բժշկական օգնության և բժշկական ապահովման կարգը որոշվում է օրենքով (հոդված 38):

“Սպառողների իրավունքների պաշտպանության մասին” ՀՀ օրենքը ընդունվել է 2001 թվականի հունիսի 26-ին և ուժի մեջ է մտել նույն թվականի հուլիսի 20-ին: Օրենքը կարգավորում է սպառողների և արտադրողների (վաճառողների) միջև փոխհարաբերությունները, և

պահանջում է, որպեսզի սպառողները ստանան (ձեռք բերեն) իրենց կյանքին և առողջությանը չսպառնացող և պատշաճ որակ ունեցող ապրանքներ (ծառայություններ):

“Բժշկական օգնության և սպասարկման մասին” ՀՀ օրենքը ընդունվել է 1996 թվականի մարտի 4-ին և սահմանում է բժշկական օգնության ու սպասարկման կազմակերպման օրենսդրական, տնտեսական և ֆինանսական հիմքերը, որոնք էլ ապահովում են մարդու առողջության պահպանման սահմանադրական իրավունքի իրականացումը: Օրենքի համաձայն առողջությանը վնաս կարող է հասցվել հետևյալ դեպքերում՝

- ✓ բժշկական օգնության կազմակերպման և իրագործման ընթացքում,
- ✓ արտակարգ իրավիճակներում:

Օրենքով սահմանված չէ քաղաքացիների առողջությանը վնաս պատճառելու դեպքում վնասի փոխհատուցման կարգ կամ կարգի հաստատման պահանջ:

Օգտվելով սպառողի վրա ներագդելու գովազդի լայն հնարավորություններից, ստացված տեղեկատվությունը սպառողի կողմից գնահատելու օբյեկտիվ և մատչելի ցուցանիշների բացակայությունից, շատ դեպքերում տեղեկատվության ճնշման տակ դեղի փոխարեն սպառողին հրամցվում է նույնիսկ դեղ չհամարվող արտադրանք: Օրենսդրական պահանջ է, որպեսզի գովազդը լինի օրինական, հավաստի և պատշաճ: Անբարեխիղճ և անօրինական գովազդը դեղերի ոչ արդյունավետ կիրառմանը նպաստող գործոններից մեկն է:

Հանրապետությունում գովազդի կարգավորմանը վերաբերող օրենսդրության ուսումնասիրությունը ցույց է տվել, որ դեղերի գովազդը կարգավորվում է՝

- 1) վարչական իրավախախտումների վերաբերյալ ՀՀ օրենսգրքով,
- 2) “Գովազդի մասին” ՀՀ օրենքով (հոդված 15, կետ 7) (1996 թ.),
- 3) “Դեղերի մասին” ՀՀ օրենքով (հոդված 11) (1998թ.),
- 4) ՀՀ կառավարության 2006 թվականի նոյեմբերի 2-ի “Դեղերի, բուժտեխնիկայի և բուժական մեթոդների գովազդի թույլտվության տրամադրման կարգն և այդ գովազդին ներկայացվող պահանջները հաստատելու մասին” N 1608-Ն որոշմամբ:

Օրենսդրության մեջ դեղերի գովազդը կարգավորող դրույթները հիմնականում մի քանիսն են.

1. Արգելվում է դեղերի, բուժտեխնիկայի եւ բուժական մեթոդների գովազդը՝ առանց ՀՀ առողջապահության նախարարության թույլտվության: Ընդ որում, առանց ՀՀ առողջապահության նախարարության թույլտվության, ինչպես նաև թույլտվության պայ-

մանների խախտմամբ գովազդատուի կողմից դեղերի կամ բուժ-տեխնիկայի կամ բուժական մեթոդների գովազդը առաջացնում է տուգանքի նշանակում՝ սահմանված նվազագույն աշխատավարձի հարյուրիսնապատիկի չափով:

2. Արգելվում է հսկվող դեղերի, դեղատոմսով բաց թողնվող դեղերի և Հայաստանի Հանրապետությունում չգրանցված դեղերի գովազդը: Հայաստանում արգելվում է դեղերի գովազդը արտաքին գովազդային վահանակների միջոցով: Ընդ որում, նշված դեղերի գովազդ տարածելը առաջացնում է տուգանքի նշանակում՝ նվազագույն աշխատավարձի հարյուրապատիկից մինչև երկուհարյուրապատիկի չափով:

3. Արգելվում է դեղի այն գովազդը, որի պարունակած տեղեկատվությունը սպառողին համոզում է, որ դեղի օգտագործումը չի պահանջում բժշկի խորհրդատվություն, դեղը գուրկ է կողմնակի ազդեցությունից, այլ դեղերից առավել արդյունավետ է, դրա օգտագործումը զգալիորեն կբարելավի առողջական վիճակը, իսկ չընդունելու դեպքում կվատացնի այն, դեղը կարող է օգտագործվել սննդի մեջ՝ գեղարարական եւ այլ նպատակներով:

Կատարված ուսումնասիրությունները ցույց են տվել, որ գովազդը կարգավորող իրավական ակտերում լիարժեքորեն պարզաբանված չեն դեղերի գովազդը չափորոշող, պատշաճությունը բնութագրող, ինչպես նաև անպատշաճ գովազդի դեպքում պատժամիջոցների կարգը սահմանող իրավական նորմերը: Մասնավորապես, օրենսդրության մեջ բացակայում է հանրապետությունում դեղերի առաջնական գործընթացների տարբերակումը բնակչության և մասնագետների շրջանում: Կարգավորման կարիք ունի նաև մասնագետների շրջանում դեղերի գովազդի ընդունելի և անընդունելի առաջնական մեթոդների տարանջատումը:

Անհրաժեշտ է օրենքներում նշել, որ արգելվում է հետևյալ տեղեկատվության ընդգրկումը դեղերի կամ բուժտեխնիկայի զանգվածային լրատվության միջոցներով գովազդվող նյութերում.

- 1) երաշխավորություններ, որ ապրանքի բուժական ազդեցությունը ապահովված է,
- 2) համեմատություն՝ այլ ապրանքների նկատմամբ առավելությունը ընդգծելու նպատակով,
- 3) մարդու մարմնի մասերի վրա հիվանդության հետևանքները կամ վնասվածքները արտահայտող նկարներ,
- 4) պնդումներ, որոնք կարող են հանգեցնել սխալ ինքնախտորոշման,

- 5) հայտարարություններ առողջական վիճակի բարելավման վերաբերյալ, որոնք ուղեկցվում են ոչ ճիշտ, ահազանգող կամ մոլորեցնող ձևակերպումներով,
- 6) հավաստիացում, որ դեղի անվտանգությունն ու արդյունավետությունը պայմանավորված են դրա բնական ծագմամբ,
- 7) դեղի կիրառմանը չառնչվող, ոչ արժանահավատ հասկացություններ,
- 8) վկայակոչումներ՝ գիտնականների, բուժաշխատողների կամ հանրաճանաչ այլ անձանց կամ հասարակական կազմակերպությունների, ինչպես նաև բժշկական մասնագետների արտաքին տեսքով այլ անձանց երաշխավորություններին:

Օրենսդրորեն պետք է արգելել նաև դեղերի դուրսգրումը գովազդային որևէ տեղեկատվություն պարունակող ձևաթղթի վրա:

Իրավական ակտերը որևէ կերպ չեն անդրադառնում նաև բժշկական մասնագետներին իրենց պարտականությունների կատարման ընթացքում տրվող նվերների հարցին: Պետք է հստակ չափորոշիչներ սահմանվեն՝ նվերների թույլատրելիության աստիճանը որոշելու համար, ինչպես նաև պետք է օրենքի ուժով հաստատվի նվերների արժեքային այն սահմանը, որը գերազանցելիս նվերի ընդունումը կդիտվի որպես կաշառակերության վարքագիծ: Կարգավորման ենթակա է նաև բուժմասնագետների համար նախատեսված գիտաժողովների ծախսերի, ինչպես նաև դրանց ընթացքում տրվող նվերների և նվերների արժեքի սահմանափակման հարցը:

Մեր կողմից կատարված ուսումնասիրությունները ցույց տվեցին, որ սպառողների իրավունքները միջազգայնորեն ճանաչված են և ԱՀԿ երաշխավորություններում ամրագրված: Եվրամիության դիրեկտիվներում սպառողների ու պացիենտների իրավունքների պաշտպանությունը օրենսդրորեն կարգավորված է և ապահովված դրանց գործնական իրականացումը: Մինչդեռ, Հայաստանում սպառողների ու պացիենտների իրավունքների պաշտպանությունը բավարար կարգավորված չէ և օրենսդրական լուրջ բարեփոխումների կարիք ունի:

Հետազոտության արդյունքների հիման վրա մշակվել են դեղ-սպառողների և պացիենտների իրավունքների պաշտպանության կատարելագործման հայեցակարգ, ձևավորվել են Հայաստանի նորմատիվ իրավական դաշտի կատարելագործման առաջարկներ, ինչպես նաև հստակեցվել և բնորոշվել են դեղսպառողների և պացիենտների իրավունքները:

Поступила 24.10.13

Изучение законодательного поля по регулированию защиты прав потребителей лекарств

А.Е. Саакян, Л.А. Мартиросян

Проведенные исследования показали, что права потребителей признаны в международном масштабе и зафиксированы в рекомендациях ВОЗ. В директивах Евросоюза защита прав потребителей лекарств и пациентов законодательно урегулирована, их практическое применение обеспечено. Однако защита прав потребителей лекарств и пациентов в Армении в достаточной степени не урегулирована и требует серьезных законодательных реформ.

На основании результатов исследований была разработана Концепция по совершенствованию защиты прав потребителей лекарств и пациентов, предложено усовершенствование нормативно-правового поля Армении, а также разъяснены и определены права пациентов и потребителей лекарств.

The studies on legislation regulating protection of the medicine consumers' rights

A.E. Sahakyan, L.A. Martirosyan

Research works have shown that the consumers' rights are internationally recognized and fixed in the WHO recommendations. The protection of consumers' and patients' rights is legally well regulated and actually implemented per the Euro Union Directives.

Meanwhile, the protection of rights of the consumers and patients is not sufficiently regulated in Armenia and its legal aspect needs to be completely revised and reformed.

Based on the results of research works an improved Concept paper for protection of the rights of the medicine consumers and patients has been developed, some suggestions have been made to improve the norms and laws in Armenia, as well as the rights of medicine consumers and patients have been clarified and defined.

Գրականություն

1. Казинян А.Г. Хартия основных прав Европейского Союза. Московский журнал международного права, М., 2003, 1, с. 70-93.
2. Права пациента – права человека в системе здравоохранения и медицине. Сборник международных документов. Сост. В.В.Глуховский. К., 2004.

3. "A declaration on the promotion of patients' rights in Europe". European Consultation on the rights of patients. Amsterdam, 28-30 March, 1994.
4. Declaration on Patient-Centered Healthcare. The International Alliance of Patients' Organizations (IAPO's).
5. *Dimo Iliev, Mikko Vienonen* Patients' Rights Development in Europe. WHO/EURO, Copenhagen, 1998.
6. 45th session of the European Health Committee (CDSP), Strasbourg (29-30), June 1999, Recommendation to Member States to ensure that citizens take an active part in decision-making process in health care.
7. Jakarta Declaration on Leading Health Promotion into the 21-st Century. World Health Organization (WHO), July 1997.
8. *Lars H. Fallberg* Patients' Rights in Europe. (Nordic School of Public Health, Sweden) European Partnership on Patients' Rights and Citizens' Empowerment: a Newsletter, Issue 2, 1999.
9. Recommendation on the development of structures for citizen and patient participation in the decision-making process affecting health care, No R (2000) 5, Adopted by the Committee of Ministers of the Council of Europe, 24 February, 2000.
10. Resolution on the Rights to Health. International Association of Lawyers. Morocco 31/08 – 5/09/2005.
11. *Stephen MacKenney, Lars Falberg, Tina Andersen* Supporting Patients' Rights and Empowering Citizens: Emerging system in Europe. Biennial report "Legislation and Patients' Rights – Health System Policies, WHO/EURO, Copenhagen, 2001.
12. World Medical Association Declaration of Lisbon on The Rights of The Patient. World Medical Assembly. Lisbon, Portugal, September/October, 1981.

Բովանդակություն

Ակնարկներ

<i>Աղամյան Կ. Գ., Չիլինգարյան Ա. Լ., Մարտիրոսյան Մ. Դ.</i> GRACE ռիսկի սանդղակի պրոգնոստիկ նշանակությունը սուր կորոնար համախտանիշի կարճաժամկետ և երկարաժամկետ կանխատեսման ժամանակ	3
<i>Դադրաշյան Ս. Ս., Ղազարյան Պ. Ա., Զաքարյան Ա. Հ.</i> Ժամանակակից պատկերացումները երեխաների մոտ սարկոմայի որոշ տեսակների ախտաճնության, ախտորոշման ու բուժման մեթոդների և դրանց հեռանկարների վերաբերյալ	12
<i>Թորգոմյան Ա. Լ., Ղամբարյան Հ. Կ., Հասրաթյան Հ. Ա., Խուդավերդյան Դ. Ն.</i> Օստեոարթրիտի ժամանակ հոդային հիալինային աճառի վերականգնման ժամանակակից մեթոդները	23
<i>Խաչիկյան Խ. Ս., Մխոյան Ռ. Ս., Կարապետյան Շ. Վ., Ազարյան Հ. Ղ.</i> Գծային բշտային մաշկախտեր	38

Փորձարարական և կանխարգելիչ բժշկություն

<i>Բաբախանյան Ա. Վ., Մանուկյան Ս. Օ., Բաբայան Ժ. Ռ., Ալեքսանյան Յու. Թ., Մարգարյան Ա. Վ., Ղազարյան Ա. Է.</i> Նոր սինթեզված չհագեցած ամոնիումային աղերի և դրանց հիման վրա համախառնությունների հակամանրէային ակտիվությունը	46
<i>Հարությունյան Ռ. Ա., Նահապետյան Խ. Հ., Բաբախանյան Ս. Ա., Հովսեփյան Հ. Յու.</i> <i>Stevia rebaudiana Bertoni</i> -ի տարբեր դեղաչափերի ազդեցությունն առնետների ջերմային հոմեոստազի վրա	55
<i>Բաղդասարյան Ա. Ա., Մարգարյան Ա. Ա.</i> Բնհալացիոն ալերգենների նկատմամբ սենսիբիլիզացիայի պատկերը Հայաստանի երեխաների շրջանում	61

Կլինիկական բժշկություն

<i>Մինասյան Ա. Մ., Միսակյան Հ. Ս.</i> Չախ փորոքի ռեմոդելավորման ցուցանիշների և երիկամային դիսֆունկցիայի աստիճանի փոխկապակցվածությունը ռենոկարդիալ համախտանիշով հիվանդների մոտ	69
<i>Ներսեսյան Ս. Ա., Թառվամազյան Ս. Ա., Մխիթարյան Ա. Գ.</i> Բարակասեղնային ասպիրացիոն բիոպսիան որպես վահանաձև գեղձի կարցինոմայի վաղ ախտորոշման մեթոդ	80
<i>Համբարձումյան Ս. Վ., Եզանյան Գ. Ա., Պողոսյան Ն. Ս., Ղազարյան Դ. Ս.</i> Պարբերական հիվանդությամբ պայմանավորված ամիլոիդոզի վաղ կլինիկական ախտորոշման ժամանակակից մեթոդ	86
<i>Մարգարյան Գ. Թ., Բարխուդարյան Մ. Ս., Կոզան Վ. Յու.</i> Ծերացման տեմպը և կենսաբանական տարիքը որպես չափանիշներ արդյունաբերության տարբեր ճյուղերում մեծահասակների աշխատանքի օգտագործման համար	91
<i>Կուրիլենկո Ա. Ն.</i> Տարիքային մակուլար դեգեներացիայի կանխարգելման և բուժման ժամանակակից հնարավորությունները	99
<i>Մինասյան Ս. Մ., Գևորգյան Է. Ս.</i> Ուսանողների սիրտ-անոթային համակարգի ակտիվության և ֆիզիկական	

աշխատունակության հարաբերական կապերը	107
<i>Մահակյան Ս.Ե., Մարտիրոսյան Լ. Ս.</i>	
Դեղեր սպառողների իրավունքների պաշտպանության կարգավորմանն ուղղված օրենսդրական դաշտի ուսումնասիրություններ	116

Содержание

Обзоры

<i>Адамян К. Г., Чилингарян А. Л., Мартиросян М. Д.</i>	
Прогностическая значимость шкалы риска GRACE в краткосрочном и долгосрочном прогнозировании острого коронарного синдрома	3
<i>Дагбашиян С. С., Казарян П. А., Захарян А. Г.</i>	
Современные представления о патогенезе, методах диагностики, терапии некоторых видов сарком у детей и их перспективах	12
<i>Торгомян А. Л., Гамбарян А. К., Асратян А. А., Худавердян Д. Н.</i>	
Современные методы восстановления суставного гиалинового хряща при остеоартрите	23
<i>Хачикян Х. М., Мхоян Р. С., Карапетян Ш. В., Азарян Э. К.</i>	
Линейные буллезные дерматозы	38

Экспериментальная и профилактическая медицина

<i>Бабаханян А. В., Манукян М. О., Бабаян Ж. Р., Алексанян Ю. Т., Маргарян А. В., Казарян А. Э.</i>	
Антимикробная активность новых синтезированных ненасыщенных аммониевых солей и композиций на их основе	46
<i>Арутюнян Р. А., Нагапетян Х. О., Бабаханян М. А., Овсепян Г. Ю.</i>	
Влияние разных доз <i>Stevia rebaudiana Bertoni</i> на температурный гомеостаз у крыс	55
<i>Багдасарян А. А., Саркисян А. А.</i>	
Спектр сенсibilизации к ингаляционным аллергенам у детей в Армении	61

Клиническая медицина

<i>Минасян А. М., Сисакян А. С.</i>	
Взаимосвязь между показателями ремоделирования левого желудочка и степенью почечной дисфункции у больных с ренокардиальным синдромом	69
<i>Нерсисян С. А., Тарламазян С. А., Мхитарян А. Г.</i>	
Тонкоигольная аспирационная биопсия – метод ранней диагностики карцином щитовидной железы	80
<i>Амбарцумян С. В., Еганян Г. А., Погосян Н. С., Казарян Д. М.</i>	
Современный метод ранней клинической диагностики амилоидоза при периодической болезни	86
<i>Саркисян Г. Т., Бархударян М. С., Коган В. Ю.</i>	
Темп старения и биологический возраст как критерии для использования труда лиц старших возрастных групп в различных отраслях промышленности Армении	91
<i>Куриленко А. Н.</i>	
Современные возможности профилактики и лечения возрастной макулярной дегенерации	99
<i>Минасян С. М., Геворкян Э. С.</i>	
Корреляционные связи показателей сердечно-сосудистой системы с физической работоспособностью студентов	107

<i>Саакян А.Е., Мартirosян Л.А.</i> Изучение законодательного поля по регулированию защиты прав потребителей лекарств	116
---	-----

Contents

Reviews

<i>Adamyan K.G., Chilingaryan A.L., Martirosyan M.D.</i> Prognostic value of GRACE risk score as a predictor of short- and long-term events in patients with acute coronary syndrome	3
<i>Daghbashyan S.S., Ghazaryan P.A., Zakaryan A.H.</i> Modern conceptions on the pathogenesis, methods of diagnosis, treatment and their perspectives at Ewing's sarcoma in children	12
<i>Torgomyan A.L., Ghambaryan H.K., Hasratyan H.A., Khudaverdyan D.N.</i> Current methods of articular hyaline cartilage restoration in osteoarthritis	23
<i>Khachikyan Kh. M., Mkhoyan R.S., Karapetyan Sh.V., Azaryan H.Gh.</i> Linear bullous dermatoses	38

Experimental and Preventive Medicine

<i>Babakhanyan A.V., Manukyan M.O., Babayan Zh.R., Aleksanyan Yu.T., Margaryan A.V., Ghazaryan A.E.</i> Antimicrobial activity of newly synthesized unsaturated ammonium salts and compositions on their basis	46
<i>Harutunyan R.A., Nahapetyan Kh.H., Babakhanyan M.A., Hovsepyan H.Yu.</i> The influence of different doses of <i>Stevia rebaudiana Bertoni</i> on the temperature homeostasis in rats	55
<i>Baghdasaryan A.A., Sarkissian A.A.</i> Sensitization pattern to inhalant allergens in Armenian children	61

Clinical Medicine

<i>Minasyan A.M., Sisakyan H.S.</i> Interrelation between indices of left ventricle remodeling and renal dysfunction degree in patients with renocardiac syndrome	69
<i>Nersesyan S.A., Tarlamazyan S.A., Mkhitarian A.G.</i> Fine-needle aspiration biopsy as an early method of diagnosing the thyroid carcinomas	80
<i>Hambardzumyan S.V., Yeganyan G.A., Poghosyan N.S., Ghazaryan D.M.</i> The modern method of early clinical diagnostics of amyloidosis at periodic disease	86
<i>Sarkisyan G.T., Barkhudaryan M.S., Kogan V.Yu.</i> Aging rate and biological age as criteria for use of the labor of elderly people in various fields of production in Armenia	91
<i>Kurilenko A.N.</i> Modern opportunities of prevention and treatment of age-related macular degeneration	99
<i>Minasyan S.M., Gevorgyan E.S.</i> Correlations between the cardiovascular system parameters and students' physical performance	107
<i>Sahakyan A.E., Martirosyan L.A.</i> The studies on legislation regulating protection of the medicine consumers' rights	116