

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

"Медицинская наука Армении" — орган Национальной Академии Наук Республики Армения. Журнал основан в 1961 году и до 1995 года издавался под названием "Экспериментальная и клиническая медицина".

Журнал публикует обобщающие и оригинальные статьи, литературные обзоры по актуальным вопросам современной теоретической и практической медицины и располагает необходимым научно-организационным и техническим потенциалом, позволяющим ученым-медикам всех стран исчерпывающе освещать широкий спектр проблем медицинского профиля.

Периодичность издания 4 номера в год.

#### Редакционная коллегия

Главный редактор *В.П. Акопян*

Заместители главного редактора *А.В. Зильфян, К.Г. Адамян*

Ответственный секретарь *Э.А. Оганян*

*С.Х. Авдалбекян, В.Т. Апоян, В.М. Арутюнян, С.С. Гамбаров,  
Р.П. Стамболцян, В.В. Фанарджян*

#### Редакционный совет

*Р.А. Абрамян, Ю.Т. Алексанян, В.А. Аствацатрян, А.С. Баблоян,  
О.Г. Баклаваджян, П. Бояджян (Сирия), Н.Д. Вартазарян, Э.С. Габриелян,  
Э.М. Геворкян, С. Кркашарян (Франция), А.М. Кушкян, М.А. Мелик-Пашаян,  
Р.С. Мирзоян (Россия), Л.М. Мкртчян, Н.М. Оганесян, С.С. Оганесян,  
Р.Г. Оганов (Россия), О.В. Саруханян, С.А. Сисакян, Р.М. Ханамирян,  
С.А. Хачатрян, А. Чобанян (США)*

---

#### Editorial Board

Editor-In-Chief *V.P. Hakopian*

Assistant editors *A.V. Zilfian, K.G. Adamian*

Secretary-in-chief *E.A. Ohanian*

*V.G. Apoyan, S.Kh. Avdalbekian, V.V. Fanardjian, S.S. Gambarov,  
V.M. Haroutyunian, R.P. Stamboltsian*

#### Editorial Advisory Council

*R.A. Abrahamian, Yu.T. Alexanian, V.A. Astvatsatryan, A.S. Babloyan,  
H.G. Baklavadjian, P. Boyadjian (Siria), A. Chobanian (USA), E.S. Gabrielian,  
E.M. Gevorgian, S. Krkasharian (France), N.M. Hovanissian, Sp.S. Hovanissian,  
R.M. Khanamirian, A.M. Koushkian, S.H. Khachatrian, M.A. Melik-Pashayan,  
R.S. Mirzoyan (Russia), L.M. Mkrtchian, R. G. Oganov (Russia), H.V. Sarukhanian,  
S.H. Sissakian, N.D. Vardazarian*



УДК 597.82:612.886

## EVOLUTION OF THE VESTIBULOSPINAL SYSTEM'S SOMATOTOPY IN TETRAPODES

V.V.Fanardjian

*/L.A.Orbeli Institute of Physiology, National Academy of Sciences of Armenia/  
375028, Yerevan, 22 Orbeli Bros.St.*

*Key words:* vestibular system, distribution of vestibulospinal neurons, evolution, frog

The motor structures in anurans is their extensive modification, reflecting the changes in the environmental (partial or full transfer to terrestrial habitat) and development of a tetrapod body form [2, 15, 22, 23, 27, 35]. Being an early stage for such an evolutionary process, anurans possess a less differentiated cerebellovestibular regions to any extant tetrapod [17]. Nevertheless, even at this level, the vestibular nuclear complex (VNC) represent central structures which regulate motor targets [3, 6, 24, 25, 31, 33]. In phylogenic series, the vestibular nuclei are considered to be in the first structures which stand apart from the reticular formation [1, 6, 23] and their tract fibers descending into the spinal cord form one of the old systems of supraspinal control [30]. The arrangement and the topography of the individual nuclei in the VNC of anurans are close to those of other tetrapodes. They are recognized as lateral (LVN), superior (SVN), descending (DVN) and medial (MVN) vestibular nuclei [14, 21, 26, 34, 36]. In this respect the amphibians possess a pattern of VNC organization largely similar to the reptiles, birds and mammals. It is possible to guess that the evolution of the VNC has been more conservative than previously thought. According to some authors, the LVN (or ventral vestibular nucleus) is the source of the vestibulospinal tract (VST), the fibers of which descend bilaterally (mainly ipsilaterally) in the ventral funiculus of the spinal cord [6, 7, 8, 9, 14, 27, 35, 36].

In contrast to the sufficient evidence of anatomical and physiological data available for the anurans vestibular nuclei, very little information exists concerning the spatial organization of these nuclei outputs to the spinal cord.

The only morphological study on toads in this direction was carried out by D'Ascanio and Corvaja [9] by means of retrograde axonal transport of horseradish peroxidase. It was shown that within the ventral vestibular nucleus the rostrally located cells, which are mainly concentrated in dorsomedial position, project to the cervical cord; on the other hand, the caudally localized neurons, which are mainly concentrated in ventrolateral division, project down to the lower spinal segments. In others morphological works only fragmentary notices concerning spatial distribution of neurons as a source of the descending vestibulospinal fibers were brought [14, 35, 36].

As it is known, ordered mapping of the body surface onto central neural structures is called somatotopy. Somatotopy represents the important property of the brain which has received its highest development in the man. In the frog, as it was mentioned above, this property represents as one of the earliest stages in evolutionary standing of the brain and therefore it is at the sources of the origin of the somatotopy. In the pres-

ent review the properties of somatotopic organization of VNC of the frog (*Rana ridibunda*), electrophysiologically obtained on the basis of study of neuronal and synaptic activity of the vestibular system by means of extra- and intracellular recording are considered. The vestibulospinal neurons were identified on the basis of excitatory postsynaptic potentials (EPSP) evoked on the stimulation of the ipsilateral vestibular nerve and antidromic activation from the stimulation of the cervical and lumbar enlargement of the spinal cord [11, 12, 29].

*Field potentials in VNC evoked by stimulation of vestibular nerve and spinal cord*

Field potentials in the ipsilateral VNC to stimulation of the VIII nerve consisted of two negative components, from which the first one was synchronized activation of vestibular afferent fibers ( $N_0$ ), and the second one was postsynaptic activation of central vestibular neurons ( $N_1$ ) [20, 29]. Latency of  $N_0$  component appearance was 0.61–0.89 ms (mean  $0.73 \pm 0.07$  ms;  $n=64$ ). Latency of postsynaptic  $N_1$  component was 1.66–2.92 ms (mean  $2.18 \pm 0.35$  ms;  $n=82$ ). Difference between these two indices is synaptic delay was equal to 1.20–2.60 ms (mean  $1.83 \pm 0.38$  ms;  $n=41$ ). It is necessary to note that synaptic delay in amphibians is about 1.0 ms [5]. The onset of  $N_0$  component appearance peak was 0.77–1.58 ms (mean  $1.08 \pm 0.22$  ms;  $n=95$ ); rise time to peak of  $N_1$  was 1.02–3.89 ms (mean  $2.21 \pm 0.54$  ms;  $n=92$ ), period of fall up from peak to the half of  $N_1$  amplitude was 0.67–5.48 ms (mean  $2.85 \pm 1.08$  ms;  $n=72$ ) [11, 12]. All temporal properties induced by electric activity, like all the other indices, were dependent on temperature at which the experiment was carried out [32].

An increase of stimulation intensity of the vestibular nerve led to an increase of  $N_0$  and  $N_1$  components amplitude. The stability of the latency of  $N_1$  component which confirmed its monosynaptic nature, as well as small shortening of  $N_1$  component rise time and decrease of  $N_1$  component time of fall up from peak to the half of the amplitude were noticed. The latter can be explained by the fact that by increasing stimulation intensity of the vestibular nerve thin afferent fibers start to activate leading to the recruitment of inhibitory interneurons which have a disynaptic inhibitory effect on the second order vestibular neurons [33]. The study of the depth profiles of field potentials demonstrates their major appearance at the depth of 100  $\mu\text{m}$  from the surface of the brain stem and a maximum amplitude of  $N_1$  component at the depth of 450–500  $\mu\text{m}$  and a decrease of the amplitude in deeper recording sites, which is in agreement with the morphological boundaries of the VNC [21, 26, 34].

In response to the spinal cord stimulation in VNC the antidromic and synaptic field potentials, and more often their complex, which become more pronounced with the increase of stimulation intensity, were recorded. It was of great importance to differentiate between them for selection of antidromic field potentials. The latter consisted of primary positive deflection and a further more expressed sharp negative wave. It was demonstrated that the refractoriness in both tests is less than 1 ms, that let us suggest these field potentials as antidromic. On stimulation of the cervical enlargement of the spinal cord the antidromic field potentials appeared with a latency of 0.73–1.50 ms (mean  $0.94 \pm 0.13$  ms;  $n=843$ ). They were defined as a result of antidromic activation of vestibulospinal neurons, projecting to or passing through the cervical part of the spinal cord (C-neurons). On stimulation of the lumbar part of the spinal cord, when vestibulolumbar neurons are activated (L-neurons), the antidromic field potentials were evoked with a latency of 1.26–2.43 ms (mean  $1.61 \pm 0.21$  ms;  $n=782$ ).

The study of depth profile distribution of the antidromic field potentials for C- and L-neurons showed almost complete coincidence with that of field potentials evoked by



stimulation of the vestibular nerve. Maximal values of all three measurements were recorded at the depth of 500  $\mu\text{m}$ . Antidromic field potentials of C- and L-neurons were recorded in MVN, DVN, and predominantly in LVN[13].

*Intracellularly recorded from VNC neurons following vestibular nerve and spinal cord stimulation*

The intracellular activity was recorded from 244 neurons of VNC. In 142 neurons when cells were impaled, chemically mediated excitatory postsynaptic potentials (EPSPs) were often seen. The latency of these EPSPs was measured by referring to the extracellular control potentials and was equal to 1.5–4.46 ms (mean  $2.71 \pm 0.16$  ms;  $n=142$ ). These EPSPs arose sharply with a summit time of 1.5–7.3 ms (mean  $3.16 \pm 1.9$  ms;  $n=41$ ), descending phase time (to the half of amplitude) reached 7.85 ms. Among these cells in 97 neurons the latency of EPSP does not exceed 3.0 ms. The latent period and rising phase of these EPSPs were changed insignificantly at different stimulation intensities of the vestibular nerve which allowed to consider these EPSPs as monosynaptic and recorded cells as second-order vestibular neurons [2, 29, 31, 33]. The onset of the  $N_1$  wave after the vestibular nerve stimulation coincides with that of the monosynaptic EPSPs. Further gradual increase of stimulation intensity often evoked orthodromic excitation of impaled cells, the earliest of which appeared with the latency of 2.46–7.0 ms (mean  $4.2 \pm 1.0$  ms;  $n=44$ ).

In response to the spinal cord stimulation in VNC the antidromic and orthodromic field potentials, and more often their complex were recorded [13,29]. When microelectrode was inserted into VNC a prominent fast negativity during stimulation of spinal cord was detected. This negativity developing with a brief latency was supposed to represent antidromic invasion of VST neurons. They were characterized with fixed and short latent period at different intensities of stimulation, short refractory period (1.0–2.0 ms), ability to reproduce high frequency stimulation of the vestibular axon, and absence of the preceding slow prepotential. The minimal decrease in the intensity of the threshold stimulation resulted in complete disappearance of the action potential, not a single sign showing any postsynaptic potentials. The cells that could be activated antidromically only by cervical cord stimulation have been designated C cells. This group of neurons includes cells projecting to the cervical, thoracic, and upper lumbar cord. Cells also activated antidromically in result of lumbar stimulation has been termed L cells, which projected to the lumbosacral segments. Antidromic action potentials of C and L neurons were characterized by the latency of 0.57–3.6 ms (mean  $1.57 \pm 1.7$  ms;  $n=121$ ) and 1.3–3.9 ms (mean  $2.18 \pm 2.25$  ms;  $n=94$ ) respectively. In the VST cells activated antidromically by stimulation at both C and L segments, the axonal conduction velocity was calculated from a distance of 7.0–13.0 mm (mean  $9.55 \pm 9.66$  mm;  $n=97$ ) and the latency difference 0.21–3.2 ms ( $0.83 \pm 0.09$  ms;  $n=95$ ) between these segments. In addition, the conduction velocity was determined from the measurements of the latent period of potentials evoked in C neurons by stimulation of the cervical cord allowing necessary modified correction [16]. The distances between the entrance of the microelectrode into the brain stem and sites of stimulation at the cervical level were 3.8–9.9 mm ( $6.22 \pm 6.34$ ;  $n=125$ ). The conduction velocity thus determined for C and L cells varied in a wide range from 2.5 to 42.8 m/s (mean  $13.04 \pm 15.085$ ;  $n=236$ ) with a peak frequency at 6–12 m/s [10].

The spatial distribution of antidromic potentials was based on the analysis of the nearly whole VNC in rhombencephalon. Rostrocaudal extension of the tracts recorded occupied an area from the posterior edge of the cerebellum up to the obex with a step

of 100  $\mu\text{m}$ . The caudal end of the entry of the VIII nerve was taken as a zero level and positive direction was caudal. The most rostral and the most caudal tracks were recorded at -800  $\mu\text{m}$  and 1700  $\mu\text{m}$ , respectively. The vestibular nuclei were reconstructed considering the results of our studies and literature data available (*Rana esculenta*, [18, 26] *Rana catesbeiana* [21]). Their correspondence to the structural properties of VNC was given in *Rana ridibunda*, particularly in horizontal and frontal planes.

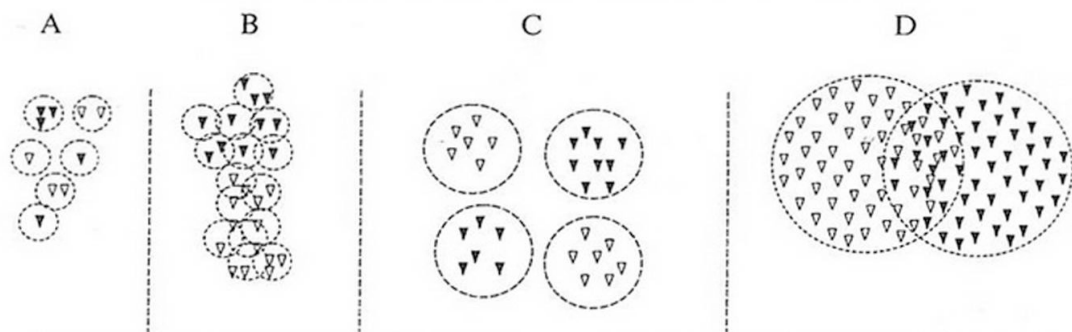


Fig. Schematic representation of patch-like somatotopy in frog (A) and zonal (regional) somatotopy in mammals (D). C and L vestibulospinal neurons are indicated by open and filled triangles respectively. There are partially overlapping of zones in the mammals and separate distribution of single C and L neurons or their small groups in frog. On B and C possible transition stages are given.

The analysis of distribution of antidromic field potentials of C and L neurons demonstrated that they were recorded in MVN, DVN and in LVN. The intracellular activity was recorded from 244 neurons of vestibular nuclear complex, of which 127 are C (52%) and 117 are L-neurons (48%). Antidromic potentials were recorded in the LVN (143 neurons, 58.6%), DVN (75 neurons, 30.7%) and MVN (26 neurons, 10.6%). Ratio between C and L neurons in the LVN was 78 (54.5%) and 65 (45.4%), in the DVN - 41 (54.6%) and 34 (45.3%), in the MVN - 8 (30.7%) and 18 (69.2%).

As was mentioned earlier the conduction velocity along frog C and L vestibulospinal fibers was 2.5 to 42.8 m/s (mean  $13.04 \pm 15.08$  m/s;  $n=236$ ). The conduction velocity determined for C neurons is within the limits of 3.6-23.5 m/s ( $10.67 \pm 11.54$  m/s;  $n=128$ ) and for L neurons 2.5-42.8 m/s ( $15.84 \pm 18.42$  m/s;  $n=108$ ). The difference of axonal velocities between C and L neurons was statistically significant ( $p < 0.001$ ). The cells having an axonal conduction velocity faster than 14 m/s were conventionally called 'fast' cells, and those below 14 m/s were called 'slow' cells; 88 cells (36%) were ranked as 'fast' and 156 (64%) as 'slow' cells. Among 127 C neurons 28 cells (22%) were 'fast' and 99 cells (88%) 'slow'. Among 117 L neurons 60 cells (51.2%) were 'fast' and 57 cells (48.8%) 'slow'. There was approximately equal amount of 'fast' and 'slow' L neurons in different vestibular nuclei of VNC: 52.3% and 47.7% for LVN, 50% and 50% for DVN 50% and 50% for MVN correspondingly. However, among C neurons in all the vestibular nuclei 'slow' cells prevailed over 'fast' ones [10].

Thus it became possible to reconstruct spatial distribution of the identified vestibulospinal neurons. However frog VST neurons, sending their axons to different spinal segmental levels, are not grouped together in fields as for mammals, which are characterized by a distinct outline and by considerable overlap between the lumbosacral, thoracic, and cervical regions of Deiter's nucleus. [4, 28]. Our present study has confirmed the assumption done earlier [13] that C and L neurons in the frog VNC, as

a source of vestibulospinal fibers, are scattered separately or more frequently in groups, so that they establish patch-like somatotopy and do not form distinctly designed fields. It is possible to assume that one of the ways of the evolutionary development of the somatotopic organization of brain might be the extension of representation sites of peripherals in the central structures. Eventually, the amount and grouping of neurons in the central structure should determine the qualification and accuracy of movements (Fig.1). There is an impression that the spatial distribution of vestibulospinal neurons in the frog VNC stopped at an early phase where the *topography* is established and didn't transfer to a later phase during which *somatotopy* emerges in mammals [19].

Посылана 21.11.00

**ՀՈՐԺՈՏԱՆԻՆԵՐԻ ԱՆԴԱՍՏԱԿԱՅԻՆ ՀԱՄԱԿԱՐԳԻ ՄԱՐՄՆԱԿԵՐՏՎԱԾՔԻ  
ԷՎՈԼՅՈՒՅԻԱՆ  
Վ.Բ. Ֆանարջյան**

Անալոգ կենդանիների շարժողական կառույցները, կապված նրանց ապրելակերպի միջավայրի փոփոխության (մասնակի կամ ամբողջական անցում ցամաքային կյանքի) և բառավորչության մարմնի զարգացման հետ, ենթարկվել են էական ձևափոխությունների: Անալոգների գրգռվելը էվոլյուցիոն զարգացման վաղ շրջանում բնորոշում է նրանց անդասարակա-ուղեղիկային հատվածի ամենափոքր փաթեթավորվածությունը՝ համեմատված այլ չորթոպանիների հետ: Գորտը իրենից ներկայացնում է ուղեղի էվոլյուցիոն ձևավորման վաղ շրջան և կանգնած է մարմնակերպվածքի առաջացման ակունքների մոտ: Աշխարհում գորտի անդասարակային կորիզների նեյրոնային և սինապսային կազմավորման էկեկտրաֆիզիոլոգիական ուսումնասիրության հիման վրա ապացուցվում է անդասարակային համակարգի լայնային մարմնակերպվածքը, որն իրենից ներկայացնում է ավելի բարձրակարգ ողնաշարավորների, այդ թվում կաթնասունների, մարմնակերպվածքի ձևավորման վաղ փուլ:

**ЭВОЛЮЦИЯ СОМАТОТОПИИ  
ВЕСТИБУЛО-СПИНАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ У ЧЕТВЕРОНОГИХ**

В.В.Фанарджян

Двигательные структуры у бесхвостых подвержены значительной модификации в связи с изменением среды их обитания (частичный или полный переход на сушу) и с развитием четырехконечностного тела. Нахождение бесхвостых на раннем этапе эволюционного развития определяет наименьшую дифференциацию их вестибуло-мозжечковых областей по сравнению с другими четвероногими. Лягушка представляет ранний этап эволюционного становления мозга и стоит у истоков возникновения соматотопии.

В работе на основании электрофизиологического изучения нейронной и синаптической организации вестибулярных ядер лягушки доказывается наличие лоскутной соматотопии вестибуло-спинальной системы, представляющей ранний этап становления зональной соматотопии у более высших позвоночных, включая млекопитающих.

REFERENCES

1. Akaike T. J. Physiol., 1983, 259, p.217.
2. Babalian A.L., Shapovalov A.I. Brain Res., 1984, 309, p. 163.
3. Barale F., Corvaja N., Pompeiano O. Arch. Ital. Biol., 1971, 109, p. 27.
4. Brodal A., Pompeiano O., Walberg F. The Vestibular Nuclei and Their Connections. Springfield, Illinois. 1962
5. Brookhart J.M., Fadiga E. J. Physiol., 1960, 150, p.633.



6. Corvaja N., Grofova I. Progress in Brain Research, 1972, 37, p.297.
7. Corvaja N., Grofova I. Neuroscience, 1978, 3, p.619.
8. Corvaja N., Grofova I., Pompeiano O. Brain Behav. Evol., 1973, 7, p.401.
9. D'Ascanio P., Corvaja N. Arch. ital. Biol., 1981, 119, p.139.
10. Fanardjian V.V., Manvelyan L.R., Nasoyan A.M. *Proceeds. of the 3d Conference of Armenian IBRO Association. Yerevan, 2000.*
11. Fanardjian V.V., Manvelyan L.R., Pogossian V.I. et al. J. Evolt.Biochem., Physiol., 1998, 34, p.471. (In Russian)
12. Fanardjian V.V., Manvelyan L.R., Zakarian V.L., Nasoyan A.M. Russian Physiol. Journ., 1999, 84, p.1085. (In Russian).
13. Fanardjian V.V., Manvelyan L.R., Zakarian V.L., Pogossian V.I. Nasoyan A.M. Neurosci-ence, 1999, 94, p.895.
14. Fuller P.M. Brain Behav. Evol., 1974, 10, p.157.
15. Gona A. J.comp.Neurol., 1976, 165, p.77.
16. Ito M., Hongo T., Yoshida M., Okada Y., Obata K. Jap.J.Physiol., 1964, 14, p.638.
17. Kappers A.C.U., Huber G.C., Grosby E.C. The comparative anatomy of the nervous system of vertebrates, including man. New York, 1960.
18. Kemali M., Braitenberg V. Atlas of the Frog's Brain. Berlin, Heidelberg, New York., 1969.
19. Killaskey H.P., Rhoades R.W., Bennett-Clarke C.A. Trends Neurosci., 1995, 18, p.402.
20. Kunkel A.W., Dieringer N. J. Comp. Physiol., 1994, 174, p.621.
21. Kuruvilla A., Sitko S., Schwartz I.R., Honrubia V. Laryngoscope, 1985, 95, p.692.
22. Larsell O. J. Comp. Neurol., 1925, 39, p.249..
23. Larsell O. The Comparative Anatomy and Histology of the Cerebellum from Myxinoids through Birds. Minneapolis, 1967.
24. Maeda M., Magherini P.C., Precht W. J. Neurophysiol., 1977, 40, p.225.
25. Magherini P.C., Precht W., Richter A. Pflugers Arch., 1974, 348, p.211.
26. Matesz C. Neuroscience, 1979, 4, p. 2061.
27. Montgomery N.M. Brain Behav. Evol., 1988, 31, p.82.
28. Pompeiano O., Brodal A. Arch.ital.Biol., 1957, 95, p.166.
29. Precht W., Richter A., Ozawa S., Shimazu H. Expl. Brain Res., 1974, 19, p.377.
30. Shapovalov A.I. Neurons and Synapses of Supraspinal Motor Systems. Leningrad, 1975 (in Russian).
31. Straka H., Biesdorf S., Dieringer N. J. Neurophysiol., 1997, 78, p.1363.
32. Straka H., Dieringer N. Eur. J. Neurosci., 1993, 5, p.251.
33. Straka H., Dieringer N. J. Neurophysiol., 1996, 76, p.3087.
34. Suarez C., Kuruvilla A., Sitko S., Schwartz I.R., Honrubia V. Laryngoscope, 1985, 95, p.1238.
35. Ten-Donkelaar H.J., De Boer-Van Huizen R., Schouten F.T.M., Eggen S.J.H. Neuroscience, 1981, 6, p. 2297.
36. Toth P., Csank G., Lazar G. J.Hirnforsch., 1985, 1985, 26, p.365.

**ДИЛТИАЗЕМ (CARDIL): НОВЫЕ ПОДТВЕРЖДЕНИЯ ВЫРАЖЕННОГО  
КАРДИОПРОТЕКТИВНОГО ДЕЙСТВИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ РАСШИРЕНИЯ  
ДИАПАЗОНА НАЗНАЧЕНИЙ****Р.Г. Бороян**

*/Ереванский государственный медицинский университет им. М. Гераци,  
кафедра клинической фармакологии, фармакогнозии и ботаники/  
375025 Ереван, ул. Корюна, 2*

**Ключевые слова:** антагонисты кальция, дилтиазем (кардил), артериальная гипертензия, стенокардия, аритмия, кардиопротективное действие

Дилтиазем (кардил) является бензотиазепиновым антагонистом кальция первого поколения и как и другие представители этой фармакологической группы (производное дигидропиридина – нифедипин, производное фенилалкиламина – верапамил) оказывает непосредственное влияние на сердце и кровеносные сосуды. Однако по спектру фармакологического действия и безопасности применения дилтиазем (кардил) выгодно отличается от нифедипина и верапамила и потому, как было выявлено в течение многих лет его использования в клинической практике, может быть отнесен к разряду антагонистов кальция с уникальными свойствами, обусловленными не только блокированием притока  $Ca^{2+}$  внутрь клеток.

Фармакологические свойства дилтиазема достаточно многогранны и в значительной степени обусловлены селективным угнетением трансмембранного кальциевого притока внутрь клеток. Уменьшение дилтиаземом притока  $Ca^{2+}$  внутрь кардиомиоцитов через медленные каналы, происходящего в период возбуждения сарколеммальной мембраны, приводит к нарушению сопряжения возбуждения с сокращением, поскольку ионы кальция выполняют роль медиаторов между  $Na^{+}$ -зависимыми биоэлектрическими явлениями на поверхности мышечного волокна и  $Ca^{2+}$ -зависимыми биохимическими процессами утилизации энергии АТФ для сокращения. В гладких мышцах сосудов, как и в миокарде, вызываемое дилтиаземом уменьшение притока  $Ca^{2+}$  внутрь клеток приводит к угнетению  $Ca^{2+}$ -зависимых механизмов сокращения [образование комплекса  $Ca^{2+}$  с кальмодулином → активирование (фосфорилирование) миозинкиназы → взаимодействие миозина с актином → сокращение] и тем самым понижает их тонус и устраняет спазм. Указанные эффекты дилтиазема, а также его воздействие на проводящую систему сердца явились основанием для его применения в клинической практике в качестве эффективного антигипертензивного, антиангинального и антиаритмического лекарства (таблица).

Антигипертензивное действие дилтиазема, применяемого даже в сравнительно больших дозах, в отличие от действия многих других антигипертензивных лекарств ( $\beta$ -адреноблокаторы, диуретики и др.), не сопровождается нежелательными метаболическими изменениями. Так, в исследованиях, проведенных на 2165 пациентах с эссенциальной гипертензией легкой и средней степени тя-



жести (диастолическое давление 95–115 мм рт.ст), дилтиазем в суточной дозе 240 мг эффективно понижал артериальное давление и в течение сравнительно длительного лечения (40 дней) не изменял уровень липидов, глюкозы и электролитов в крови и не вызывал серьезных побочных эффектов [29].

Таблица

Основные фармакологические свойства дилтиазема (кардила) и механизмы его действия

**Антигипертензивное действие**

Непосредственная релаксация гладких мышц сосудов. Антигипертензивный эффект отчетливо выражен при гипертензии, умеренно — при нормотензии и проявляется в горизонтальном и вертикальном положениях пациента понижением систолического и диастолического давления. В отличие от многих вазодилататоров, понижая артериальное давление, дилтиазем не вызывает рефлекторной тахикардии.

**Антиангинальное действие**

Дилатация коронарных артерий, в том числе эпикардиальных и субэндокардиальных.

Понижение потребности миокарда в кислороде вследствие уменьшения величины двойного произведения (частота сердечных сокращений × систолическое давление) и понижения постнагрузки сердца.

Предупреждение и устранение спазма коронарных сосудов, в том числе при вариантной (вазоспастической) стенокардии Принцметала и при спазме, индуцированном эргоновином.

Повышение толерантности к физической нагрузке.

**Антиаритмическое действие**

Понижение синоатриальной и атриовентрикулярной проводимости, удлинение рефрактерного периода атриовентрикулярного узла.

По антигипертензивной активности дилтиазем не уступает многим антигипертензивным лекарствам и в то же время намного реже вызывает побочные эффекты [17, 20], причем, в отличие от диуретиков и β-адреноблокаторов, его действие не зависит от расовой принадлежности пациента: в дозе 246 мг/сутки он понижает артериальное давление у представителей мексиканско-американской популяции в той же степени, как и у представителей испанской популяции (понижение диастолического давления ниже 90 мм рт.ст. у 57% пациентов против 28% пациентов, получавших плацебо) [17].

Особого внимания заслуживают результаты исследований по изучению антиангинального и антиишемического действия дилтиазема и возможности его применения в качестве кардиопротективного лекарства у больных, перенесших инфаркт миокарда. Полученные данные однозначно свидетельствуют, что дилтиазем способствует повышению выживаемости больных с острым инфарктом миокарда, в том числе и в случаях его комбинированного применения с тромболитическими агентами [6, 37]. По мнению некоторых исследователей, при нестабильной стенокардии дилтиазем по своему лечебному действию практически не уступает нитроглицерину [15], хотя с целью предупреждения спазма



коронарных артерий при операциях на сердце более предпочтителен нитроглицерин [31].

Кардиопротективное действие дилтиазема отчетливо проявляется в его способности в значительной степени понижать вероятность повторного инфаркта миокарда и смертность среди пациентов, перенесших инфаркт миокарда, у которых нет признаков застоя в легких или фракция выброса левого желудочка больше чем 40%, причем он особенно эффективен в случаях инфаркта без зубца Q и при переднестеночном инфаркте с зубцом Q [6]. Этим дилтиазем принципиально отличается от нифедипина, который не только не способен улучшать состояние пациентов, перенесших инфаркт миокарда, или с нестабильной стенокардией, но и повышает риск развития повторного инфаркта и смертность [11, 13, 35, 37; HINT Res. Group., 1986; SPRINT, 1988].

Согласно результатам недавно обобщенных многоцентровых плацебо-контролируемых исследований, при длительном применении дилтиазем в значительной степени (примерно на 42%) понижает смертность и сердечные приступы у больных с острым инфарктом миокарда (без зубца Q) и без признаков легочного застоя [14]. В проспективных сравнительных рандомизированных исследованиях, проведенных на 10881 пациенте в возрасте от 50 до 74 лет, у которых диастолическое давление было равным 100 мм рт. ст. или превышало этот уровень, установлено, что дилтиазем не только понижает артериальное давление, но и уменьшает вероятность развития фатального или нефатального инсульта и инфаркта миокарда [16], причем в случаях профилактического применения диуретиков или  $\beta$ -адреноблокаторов их эффекты значительно потенцируются дилтиаземом. По данным исследования NORDLI Study (2000), дилтиазем является эффективным и сравнительно безопасным лекарством, применение которого приводит к уменьшению смертности от инсульта, инфаркта миокарда или других сердечно-сосудистых заболеваний среди пациентов с артериальной гипертензией [16].

Результатами многоцентрового исследования TIMT III b (Thrombolysis in Myocardial Infarction, phase III b) выявлено, что у пациентов с депрессией сегмента ST или с инверсией зубца T на ЭКГ применение дилтиазема, гепарина или  $\beta$ -адреноблокаторов совместно с тканевым активатором плазминогена (tPA) — не менее эффективный, но более безопасный метод лечения, чем катетеризация или ангиопластика. По данным другого многоцентрового исследования — MDPIT (Multi-Center Diltiazem Postinfarction Trial), проведенного в США и Канаде, при инфаркте миокарда без зубца Q раннее назначение дилтиазема на длительный период через 1 год после начала лечения приводит к уменьшению смертности и числа повторного инфаркта среди этих пациентов почти на 40%, и этот эффект дилтиазема сохраняется в течение не менее 4,5 лет. Дилтиазем оказался также эффективным при лечении острого инфаркта миокарда у пациентов пожилого и старческого возраста [1].

Дилтиазем предотвращает послеперфузионное повреждение миокарда, однако его эффекты на регуляцию коронарного кровотока остаются малоизученными. Тем не менее, в опытах на крысах при оценке действия дилтиазема и его хлоридного деривата — клентиазема (Clentiazem) на эндотелиальнозависимую релаксацию коронарных артерий после тотальной ишемии миокарда (ишемия/реперфузия) выяснилось, что предварительное введение (инфузия в течение 10 мин) подопытным животным дилтиазема ( $10^{-2}$ – $10^{-6}$  моль/л) или клентиазема ( $10^{-2}$ – $10^{-7}$  моль/л) предотвращает постишемическое (окклюзия коронарных арте-



рий в течение 30 мин) реперфузионное нарушение ауторегуляции коронарного кровоснабжения [9]. Это их действие, особенно действие дилтиазема, проявляется значительным сохранением эндотелийзависимой и эндотелийнезависимой релаксации коронарных сосудов, определяемой по изменению коронарного кровотока до и после инфузии соответственно 5-гидрокситриптамина и натрия нитропруссиды.

Дилтиазем, как и активатор АТФ-зависимых калиевых каналов ( $K^+$ -АТФ) никорандил, действуя несколькими механизмами (сбалансированная коронарная и периферическая вазодилатация, понижение потребности миокарда в кислороде вследствие уменьшения постнагрузки сердца и др.), проявляет отчетливое кардиопротективное действие у пациентов с чрезкожной транслюминальной коронарной ангиопластикой. Это находит свое отражение в уменьшении степени повышения сегмента ST во время ишемии и в значительном повышении толерантности к физическим нагрузкам у пациентов со стабильной стенокардией напряжения, причем в этом отношении дилтиазем не уступает ни нитратам (изосорбид динитрат), ни  $\beta$ -адреноблокаторам (метопролол, атенолол), ни никорандилу [20].

Кардиопротективное действие дилтиазема, подтвержденное многочисленными клиническими испытаниями, настолько отчетливое, что в ближайшие годы можно ожидать расширения его применения именно в качестве лекарства, способного предотвращать необратимое ишемическое повреждение миокарда и уменьшать зону инфаркта миокарда.

Механизмы кардиопротективного действия дилтиазема, по-видимому, намного более сложны, чем только блокирование медленных кальциевых каналов. Более того, учитывая отсутствие кардиопротективных свойств у некоторых весьма активных антагонистов кальция, можно предположить, что антиишемическое, кардиопротективное действие дилтиазема обусловлено не только его способностью ингибировать приток ионов кальция внутрь кардиомиоцитов или его положительными гемодинамическими эффектами, но и непосредственным его воздействием на метаболизм в миокарде. Это предположение подтверждается результатами экспериментальных исследований, в которых было проведено сравнительное изучение кардиопротективного действия дилтиазема и его оптического изомера — *l-cis*-дилтиазема, кальций-блокирующая активность которого в 100 раз меньше, чем у дилтиазема [23, 27]. В результате серии экспериментов, проведенных на анестезированных кроликах, как дилтиазем, так и *l-cis*-дилтиазем при предварительном внутривенном введении (дилтиазем — более 200 мкг/кг, а затем инфузия со скоростью 15 мкг/кг/мин в течение 25 мин; *l-cis*-дилтиазем — в общей дозе 1150 мкг/кг) качественно одинаково ограничивали зону инфаркта миокарда, вызываемого окклюзией огибающей ветви левой коронарной артерии (ишемия/реперфузия), причем *l-cis*-дилтиазем оказывал даже более выраженное кардиопротективное действие, чем дилтиазем [23]. В экспериментах на изолированных сердцах морских свинок и в опытах на кроликах было выявлено, что энантиомер дилтиазема — *l-cis*-дилтиазем — в условиях глобальной ишемии миокарда и реперфузии предотвращает истощение в миокарде запасов макроэргических фосфатов и изменения внутриклеточной pH [23, 27]. Учитывая, что в этих экспериментах один из самых активных антагонистов  $Ca^{2+}$  — нифедипин, по сравнению с *l-cis*-дилтиаземом, не обладающим достаточной кальций-блокирующей активностью, не предотвращал истощение в миокарде запасов макроэргических фосфатов, сделано вполне обоснованное заключение,



в соответствии с которым кардиопротективное действие дилтиазема не зависит от его кальций-блокирующей активности и обусловлено прежде всего его способностью предотвращать нежелательные и даже опасные изменения метаболических процессов в миокарде [27].

Не исключено также, что кардиопротективное действие дилтиазема обусловлено и его достаточно выраженным антиатеросклеротическим свойством и способностью предотвращать окклюзию коронарных сосудов, вызываемую пролиферацией клеток их интимы. Эта способность дилтиазема была выявлена при изучении возможности его применения с целью предотвращения так называемой ускоренной болезни коронарных сосудов, являющейся главной причиной ограничения выживаемости пациентов с трансплантированным сердцем [30].

Согласно ангиографическим исследованиям, примерно 50% пациентов в течение первых пяти лет после трансплантации сердца погибают именно в связи с развитием ускоренной болезни коронарных сосудов, причем этот процесс васкулопатии является скорее всего следствием хронического иммунного повреждения их эндотелия с одновременной быстрой пролиферацией клеток интимы с последующим отложением в ней липидов, приводящим к диффузной прогрессирующей окклюзии коронарных артерий [30]. Авторам этих исследований удалось установить, что дилтиазем обладает отчетливой способностью предотвращать развитие ускоренной болезни коронарных сосудов. Так, по данным серийной количественной коронарной ангиографии, у пациентов с трансплантированным сердцем, которые длительно принимали дилтиазем, уменьшение среднего диаметра просвета коронарных сосудов, по сравнению с контролем (группа пациентов, не получавших дилтиазем), оказалось незначительным, и эта разница сохранялась в течение двух-трех лет, что свидетельствует о протективном эффекте дилтиазема, предотвращающего начальную пролиферацию интимы коронарных артерий и тем самым предупреждающего ускоренную их окклюзию [30].

Дилтиазем, назначаемый внутривенно или внутрь, является, как и верапамил (финоптин), эффективным лекарством для предупреждения повторяющейся суправентрикулярной тахикардии. Установлено, что воздействие дилтиазема на функцию атриовентрикулярного узла зависит от его дозы и от исходной частоты сердечных сокращений, причем у большинства пациентов после внутривенного введения суправентрикулярная тахикардия переходит в нормальный синусовый ритм (рекомендуемая доза — 0.25 мг/кг, вводимая в течение не менее двух минут с последующей поддерживающей инфузией со скоростью от 5 до 15 мг/ч) [26]. По мнению некоторых авторов, дилтиазем может применяться в качестве эффективного лекарства для постоянного контроля частоты сердечных сокращений у пациентов с предсердной фибрилляцией [7, 26], причем он более эффективно, чем дигоксин или галопамил, нормализует частоту сердечных сокращений при физических нагрузках у пациентов с перманентной фибрилляцией при отсутствии органических изменений в сердце [7].

В течение последних нескольких лет достаточно интенсивно исследуются не только антиангинальные, антигипертензивные и антиаритмические эффекты дилтиазема, но и возможность его применения при других заболеваниях. Так, выявлена эффективность дилтиазема при тардивной дискинезии, индуцированной антипсихотическими лекарствами [33], имеются сведения о положительном действии дилтиазема при реанимации. Оказалось, что при оживлении, проводимом с применением адреналина и хлорида кальция, эффективность ниже, чем



при замене хлорида кальция дилтиаземом. По-видимому, дилтиазем при этом препятствует повреждающему действию кальциевой перегрузки клеток.

Дилтиазем эффективен также при нарушениях сокращения пищевода [8]. Нарушения сокращений пищевода характеризуются дисфункциональной амплитудой сокращений его гладких мышц, увеличением длительности самих сокращений и гиперконтрактильностью нижнего эзофагеального сфинктера, клинически проявляясь нарушением акта глотания и болями в грудной клетке. При этих состояниях однократная доза дилтиазема приводит к быстрому улучшению состояния больных, поскольку он понижает и амплитуду, и длительность дисфункциональных сокращений пищевода [8] и, кроме того, лечение дилтиаземом в течение 2–6 месяцев в значительной степени уменьшает симптомы у пациентов с ахалазией.

Антагонисты  $\text{Ca}^{2+}$  (дилтиазем и верапамил) способны уменьшать нефротоксические эффекты циклоспорина у пациентов с трансплантированной почкой. Предполагается, что это их действие обусловлено иммуносупрессивным эффектом на кальцийзависимую функцию лимфоцитов [22], однако механизмы иммуносупрессивного действия больших доз дилтиазема, по-видимому, более сложны.

Определенный интерес представляет лечебное действие дилтиазема при мигрени. Предполагается, что приступы мигрени провоцируются уменьшением кровоснабжения мозга, что приводит к развитию гипоксии и внутриклеточной перегрузки кальцием. Выяснилось, что антагонисты  $\text{Ca}^{2+}$ , в первую очередь дилтиазем, уменьшают выраженность симптомов мигрени. Так, у пациентов, страдающих мигренью и в течение 6 месяцев получавших дилтиазем, на 98% уменьшается частота ежемесячных приступов (в группе, получавших плацебо частота приступов уменьшалась всего на 20%) и на 99% уменьшалась средняя суточная длительность приступа (в контрольной группе пациентов, получавших плацебо, длительность приступа уменьшалась всего на 8%) [24]. Заслуживает внимания то, что у пациентов, страдающих мигренью, под влиянием дилтиазема параллельно с улучшением течения болезни на 70% уменьшается концентрация серотонина в сыворотке крови [24], который вовлечен в патогенез этого заболевания.

Влияние антагонистов кальция на внутриглазное давление мало изучено, хотя это весьма важная проблема, особенно если учесть, что некоторые антиангинальные лекарства, например, нитроглицерин, повышают внутриглазное давление и потому противопоказаны при глаукоме. Недавно экспериментальными исследованиями, проведенными на бодрствующих кроликах, было установлено, что однократная местная аппликация дилтиазема вызывает дозозависимое понижение внутриглазного давления, причем этот эффект превосходит действие нифедипина и верапамила и является длительным, сохраняясь в зависимости от дозы до 7 дней [28]. Авторы этих исследований полагают, что дилтиазем проявляет настолько выраженное и длительное понижение внутриглазного давления, что он может оказаться эффективным и удобным в применении лекарством для лечения пациентов с глаукомой.

Не исключено, что дилтиазем может найти клиническое применение в качестве урикозурического лекарства. В экспериментальных исследованиях на крысах дилтиазем при внутривенной инфузии в дозе 10  $\text{мкг/мин}$ , в отличие от нифедипина, проявлял выраженное урикозурическое действие, причем со значительным возрастанием соотношения величины клиренса мочевой кислоты



и величины клиренса инсулина [36]. На основании этих данных можно предположить, что урикозурическое действие дилтиазема является следствием его непосредственного воздействия на почечные каналы, а также улучшения почечной гемодинамики, однако обусловленность этого действия блокированием кальциевых каналов маловероятна, поскольку нифедипин в этих опытах, улучшая кровоснабжение почек, не изменял выведение мочевой кислоты почками.

Дилтиазем в большинстве случаев хорошо переносится больными, редко вызывая побочные эффекты (брадикардия, атриовентрикулярная блокада I ст., пастозность в области лодыжек и голеней, астения, зуд, тошнота, головная боль, запоры и др.). Тем не менее некоторые исследователи полагают, что в большинстве случаев, опасаясь развития побочных эффектов дилтиазема, его нередко назначают в неэффективных дозах, что, безусловно, приводит к снижению его терапевтического действия [25]. Максимальная суточная доза дилтиазема составляет 480 мг, однако при нарушенной функции почек и печени, а также при брадикардии (частота сердечных сокращений менее 50 уд/мин) суточная доза чаще всего не должна превышать 60 мг.

Заслуживают внимания особенности взаимодействия дилтиазема с компонентами пищи, которую принимает пациент. Несмотря на то, что эта проблема, как и проблема взаимодействия с пищей других лекарств, имеет исключительно большое практическое значение, она изучена недостаточно. Тем не менее установлено, что в этом отношении дилтиазем с клинической точки зрения занимает более выгодные позиции. В частности, в течение последних лет опубликован ряд научных публикаций, свидетельствующих о способности грейпфрутового сока резко изменять метаболизм и биодоступность многих лекарств, в том числе и антагонистов кальция дигидропиридинового ряда. Подобное действие грейпфрутового сока объясняется ингибированием цитохрома P450 печени содержащимися в нем димерами фурукумарина и 6',7'-дигидроксигермамотином [10, 12]. Однако сок грейпфрута (повторные дозы по 200 мл через 2, 4, 8 и 12 ч) не изменяет максимальную концентрацию дилтиазема в крови, и поскольку соотношение N-деметилдилтиазем/дилтиазем и деацетилдилтиазем/дилтиазем в крови остается при этом постоянным, сделано предположение, что активные вещества сока грейпфрута, изменяющие метаболизм лекарств путем конкурентного оккупирования цитохрома P450, метаболизм и эффективность дилтиазема не изменяют [32].

Дилтиазем противопоказан при синдроме слабости синусового узла, атриовентрикулярной блокаде II и III ст., гипотензии (диастолическое давление < 90 мм рт.ст.), при застойных явлениях в легких. Несмотря на то, что дилтиазем проявляет отрицательное инотропное действие на препараты изолированного сердца, у человека с нормальной вентрикулярной функцией он не понижает сердечный индекс, поскольку сократимость миокарда (dp/dt) существенно не изменяет [39, 40].

Более того, у пациентов с нарушенной вентрикулярной функцией (фракция выброса  $24 \pm 6\%$ ) он улучшает ее, и потому способность дилтиазема ухудшать течение застойной сердечной недостаточности может проявиться лишь в случаях весьма тяжелого ее течения, например, при выраженном застое в легких.

Обобщая полученные в течение последних нескольких лет результаты изучения клинической фармакологии дилтиазема (кардил), в том числе и результаты многоцентровых плацебо-контролируемых исследований, можно за-



ключить, что дилтиазем является эффективным антигипертензивным, антиишемическим и антиаритмическим лекарством, обладающим выраженным кардиопротективным действием. Это свойство дилтиазема подтверждено результатами многоцентровых плацебо-контролируемых исследований. Так, дилтиазем (кардил) у пациентов с острым инфарктом миокарда, которым вводились тромболитические лекарства, уменьшает частоту сердечной смертности, нефатального инфаркта миокарда и рефрактерной ишемии миокарда на 23% (INTERCEPT, 1998), у пациентов с мелкоочаговым инфарктом миокарда уменьшает частоту сердечной смертности и нефатального повторного инфаркта миокарда на 11% (MDPIT, 1988), а при внутривенном введении пациентам с нестабильной стенокардией он даже более эффективен, чем нитроглицерин (DUTCH, 1995). Кроме того, дилтиазем, как и диуретики и  $\beta$ -адреноблокаторы, понижает частоту осложнений и смертность у больных с артериальной гипертензией, но в снижении частоты инсультов он превосходит их (NORDIL, 2000). Согласно полученным результатам, кардиопротективное действие дилтиазема зависит не только от его кальций-блокирующей активности и, по-видимому, его способности предотвращать развитие инфаркта миокарда и понижать смертность среди пациентов, перенесших инфаркт, но и в немалой степени обусловлено вызываемыми им положительными метаболическими изменениями в миокарде (предотвращение истощения при ишемии запасов макроэргических фосфатов и др.) и антиатеросклеротическим действием.

Безусловно, кардиоваскулярные эффекты дилтиазема (кардил) являются наиболее основными, тем не менее результаты современных исследований свидетельствуют, что диапазон его фармакологического действия намного шире и, возможно, он найдет более широкое клиническое применение при гиперурикемии, а также при таких заболеваниях как мигрень и глаукома.

Поступила 22.02.01

ԴԻԼԹԻԱԶԵՄ (CARDIL). ԱՐՏԱՀԱՅՏՎԱԾ ԿԱՐԴԻՈՊՐՈՏԵԿՏԻՎ ԱԶԴԵՅՈՒԹՅԱՆ ՆՈՐ ՀԱՍՏԱՏՈՒՄԸ ԵՎ ՆՇԱՆԱԿՈՒՄՆԵՐԻ ԵՐՁԱՆԱԿԻ ԸՆԴԱՍՅՆՄԱՆ ՀԵՌԱՆԿԱՐՆԵՐԸ

Ռ.Ղ. Բորոյան

Դիլթիազեմը (կարդիլ)՝ ըստ բազմաթիվ այդ թվում և բազմակենտրոն պլացեբո-հսկվող հետազոտությունների արդյունքների, հանդիսանում է առանձնահատուկ Ca-ներհակորդ արտահայտված կարդիոպրոտեկտիվ ազդեցությամբ, որով գերազանցում է այլ հակահեղձուկային և հակաիշեմիկ դեղերի համանման ազդեցությունը:

# DILTIAZEM (CARDIL): NEW CONFIRMATIONS OF MARKED CARDIOPROTECTIVE PROPERTIES AND PERSPECTIVES OF THE ADMINISTRATION SPECTRUM ENLARGEMENT

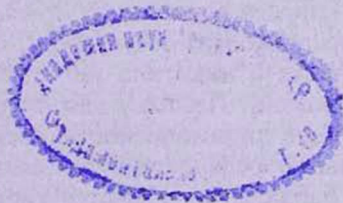
R.G. Boroyan

The results of a great number of experiments including multicenter clinical placebo-controlled randomized trials have shown that diltiazem (cardil) differs from many other antianginal and anti-ischemic drugs, being a unique calcium entry blocker with expressed cardioprotective activity.



# ЛИТЕРАТУРА

1. Aronow W.S. Coron. Artery Dis., 2000, 11(4): 331.
2. Bailey D.G., Arnold J.M.O., Munoz C. et al. Clin. Pharmacol. Ther., 1993, 53: 637.
3. Bailey D.G., Arnold J.M.O., Spence J.D. Clin. Pharmacokinet., 1994, 26: 91.
4. Bailey D.G., Spence J.D., Munoz C. et al. Lancet, 1991, 337: 268.
5. Boden W., Van Gilst W.H., Scheldewaert R.G., Starkey I.R. et al. INTERCEPT. Lancet, 2000, 355 (9217): 1751.
6. Boden W.E. et al. J. Cardiol., 1991, 67: 335.
7. Botto G., Bonini W., Broffoni T. Cardiol., 1998, 21, 837.
8. Buckley M.M.-T. et al. Diltiazem. Drugs, 1990, 39: 757.
9. Dagenais F., Hollmann C., Buluran J., Cartier R. Can. J. Cardiol., 1995, 11(9): 816.
10. Edwards D.J., Bellvue F.H., Woster P.M. Drug Metabol. Disp., 1996, 24: 1287.
11. Ferlinz J. Ann. Intern. Med., 1986, 105: 714.
12. Fukuda K., Ohta T., Oshima Y. et al. Pharmacogenetics, 1997, 7: 391.
13. Furberg C.D. et al. Circulation, 1995, 92: 1326.
14. Gibson R.S., Hansen J.F., Messerli F. et al. Am. J. Cardiol., 2000, 86(3): 275.
15. Gubel E.J.A., Hautvast R.W.M., van Gilst W.H. et al. Lancet, 1995, 346, 1653.
16. Hansson L., Hedner T. et al. Lancet, 2000, 356(9227): 359.
17. Herrera C. R., Lewin A., Fiddes R., Friedman J. et al. Pharmacotherapy, 1997, 17(6): 1254.
18. Keilich M., Kulinna C., Seitelberger R., Fasol R. Intern. J. of Angiology, 1997, 6: 8.
19. Libersa C.C., Briquet S.A., Motte K.B. et al. Br. J. Clin. Pharmacol., 2000, 49: 373.
20. Markham A., Plosker G.L., Goa K.L. Drugs, 2000, 60(4): 955.
21. Massie B.M., Chrysant S. G., Jain A. et al. Clin. Cardiol., 1997, 20(6): 562.
22. Nash D. Cardiovasc. Rev. Rep., 1991, 12: 67.
23. Nishida M., Sakamoto K., Urushidani T., Nagao T. Jpn. J. Pharmacol., 1999, 80 (4): 319.
24. Paterna S. et al. Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci., 1985, 7: 427.
25. Pool P. E. Clin. Cardiol., 1997, 20(6): 562.
26. Roy D. Can. J. Cardiol., 1995, 11(7): 538.
27. Sakamoto K., Ishikawa M., Koda K., Urushidani T., Nagao T. Jpn. J. Pharmacol., 2000, 83(3): 225.
28. Santafe J., Maria Jesus Martinez de Ibarreta, Segarra J., Melena J. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol., 1997, 195 (5): 645.
29. Santello J. L., Ortega K. C., Jr. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, 1996, 66(6).
30. Schroeder J.S., Gao S.-Z. Can. J. Cardiol., 1995, 11(8): 710.
31. Shapina O.M., Alkon J.D., Macron D.S. et al. Ann. Thorac. Surg., 2000, 70(3): 883.
32. Sigusch H., Henschel L., Kraul H., Merkel U., Hoffmann A. Pharmazie, 1994, 49: 675.
33. Soares K.V.S., McGrath J.J. In: The Cochrane Library. Issue 3, 2000.
34. Spence J.D. Clin. Pharmacol. Ther., 1997, 61: 395.
35. Stone P.H. et al. Am. Heart J., 1983, 106: 644.
36. Sugino H., Shimada H. Jpn. J. Pharmacol., 1997, 74 (1): 29.
37. Unido R. Lancet, 2000, 355: 1751.
38. Yusuf S. et al. Am. J. Cardiol., 1991, 67: 1295.
39. Боролян Р.Г. Клиническая фармакология. Кн. 1, Ереван, 1992.
40. Свищенко Е.П. Клин. медиц., 1992, 11: 34.





## ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ РАЗВИТИЯ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИИ

В.М. Арутюнян, Э.Г. Григорян

*/Ереванский государственный медицинский университет им. М. Гераци,  
НИИ курортологии и физической медицины МЗ РА/  
375025 Ереван, ул. Корюна, 2*

Становление гастроэнтерологии началось в конце XIX начале XX в., в период, ознаменованный бурным развитием фундаментальных наук, а в клинической медицине — функциональным (физиологическим) направлением. Во второй половине XX в. сформировались физиологические гастроэнтерологические школы, руководимые А.М. Уголевым, П.К. Климовым [5, 13]. В развитии клинической гастроэнтерологии следует отдать должное школам В.Х. Василенко, С.М. Рысса, Ф.И. Комарова, В.Т. Ивашкина [3, 4, 6, 10]. В 40–50-х годах XX в. началась эра молекулярно-клеточной биологии. Выдающиеся представители фундаментальной науки способствовали формированию нового научного направления. Именно оно явилось по существу основой последующего развития гастроэнтерологии — понимания патогенеза заболевания, разработки лекарственных средств и методов лечения. Были выяснены механизмы многих физиологических реакций и их нарушений при заболеваниях, что послужило основой создания научной базы для клинической фармакологии. Происходило становление современных представлений о причинах и механизмах развития заболеваний органов пищеварения. Следует отметить, что в последние годы взгляд на некоторые болезни кардинально изменился. Считаем целесообразным осветить актуальные проблемы клинической гастроэнтерологии.

Среди заболеваний пищевода большое значение придается гастроэзофагиальной рефлюксной болезни и пищеводу Баррета [15]. Основным патогенетическим механизмом гастроэзофагиальной рефлюксной болезни является активный заброс желудочного содержимого (с кислотой, пепсином или желчью) в нижнюю треть пищевода при замедленном клиренсе (очищении) пищевода от рефлюктата. Антирефлюксный барьер, который находится в месте пищеводно-желудочного соединения и образует зону более высокого давления, чем в пищеводе или желудке, у большинства больных гастроэзофагиальной рефлюксной болезнью нарушен. Перспективным в лечении данной патологии является внедрение прокинетиков и ингибиторов протонной помпы.

Пищевод Баррета является одним из осложнений продолжительной гастроэзофагиальной рефлюксной болезни, когда клетки плоского неороговевающего эпителия пищевода замещаются метаплазированным цилиндрическим эпителием. Пищевод Баррета встречается примерно у 1 из 10 больных с эзофагитом и относится к предраковым состояниям. Однако довольно часто у больных с пищеводом Баррета в анамнезе не отмечаются симптомы гастроэзофагиальной рефлюксной болезни. Поэтому для ранней диагностики пищевода Баррета требуется тщательное динамическое эндоскопическое исследование больных с гастроэзофагиальной рефлюксной болезнью, особенно с длительностью более 5 лет. Основой наблюдения является гистологическое исследование главным об-



разом при пищеводе Баррета с короткой протяженностью. К сожалению, операция фундопликации не уменьшает протяженность пищевода Баррета. Отсутствуют также специфические средства, которые могут предупреждать при данной патологии развитие дисплазии эпителия и аденокарциномы пищевода. Имеются обнадеживающие данные, свидетельствующие о том, что применение лазерной или фотодинамической деструкции слизистой оболочки при пищеводе Баррета может приводить к восстановлению нормального плоского эпителия. Такое лечение должно сопровождаться назначением ингибиторов протонной помпы.

Сложной задачей остается лечение аномалий пищевода. Не потерял своего значения метод дилатации кардии при стриктурах, ахалазиях данного органа. Установлена определенная эффективность ботулотоксина при лечении ахалазии. В основном эти заболевания являются компетенцией хирурга.

Хронический гастрит и язвенная болезнь — наиболее распространенные гастроэнтерологические заболевания. Проведено множество исследований [2—4, 6, 15] с целью изучения их клинической картины, морфологии, нарушений функций желудка и двенадцатиперстной кишки не только в дневное, но и ночное время, мониторинг, а также роли нервно-гуморальных, иммунных механизмов в развитии этих заболеваний. Под влиянием новых факторов изменились представления о причинах и механизмах развития заболеваний, создавались новые теории и гипотезы относительно этиологии и патогенеза язвенной болезни (инфекционная, гастритическая, сосудистая, нейрогенная, кортико-висцеральная, аллергическая, генетическая и др.).

В 1983 г. Marshal и соавт. [19] обнаружили у больного хроническим гастритом наличие *Helicobacter pylori* в большом количестве. С этого момента начался новый этап в изучении патогенеза и методов лечения хронического гастрита и язвенной болезни. Результаты изучения патогенных свойств *Helicobacter pylori* привели к революции в гастроэнтерологии, переосмыслению взглядов на патогенез хронического гастрита, язвенной болезни и злокачественных заболеваний желудка. Установлено [2, 7], что обсемененность слизистой оболочки желудка *Helicobacter pylori* способствует развитию хронического гастрита типа В, манифестации язвенной болезни, обуславливает высокую частоту рецидивов язв после их заживления и при длительном существовании приводит к развитию и прогрессированию предраковых изменений слизистой оболочки желудка.

*Helicobacter pylori*, колонизируясь в слизистой оболочке гастродуоденальной зоны у больных хроническим гастритом и язвенной болезнью, вызывает развитие хронического воспаления, поддерживаемого и самоиндуцируемого различными механизмами. Индукторами воспаления выступают различные структуры в качестве эффекторных клеток и клеток-мишеней — эпителиоциты, тучные клетки, макрофаги, моноциты, полиморфноядерные лейкоциты, Т и В-лимфоциты. В результате взаимодействия индукторов клеток-мишеней и эффекторных систем высвобождается значительное количество цитокинов и провоспалительных медиаторов. Они участвуют как в поддержании интенсивности ответных перекрестных реакций, так и в разнообразных реакциях повреждения клеток, включая прямые и непрямые цитотоксические эффекты. В зависимости от фенотипических и генотипических характеристик инфицирующего штамма развивается та или иная форма патологии гастродуоденальной зоны. Разработаны лекарственные комплексы антигеликобактерной тройной терапии, квадротерапии, позволяющие в течение 10 дней уничтожить микроорганизмы в слизистой оболочке желудка в 90—95% случаев, что приводит к стиханию воспали-



тельного процесса и рубцеванию язвенного дефекта за 2–3 недели, обеспечивает стойкую ремиссию язвенной болезни, снижает риск развития рака желудка [17].

Таким образом, консервативная терапия язвенной болезни при правильном методическом подходе способствует достижению высоких положительных результатов. Однако далеко не все проблемы, связанные с язвенной болезнью, разрешены. Необходимо дальнейшее изучение механизмов развития данного заболевания, патогенетических звеньев, роли ведущего фактора в прогрессировании данной патологии, предупреждения рецидивов, профилактики и т.д. По современным представлениям, предрасположенность к данному заболеванию зависит главным образом от генетически обусловленных факторов (увеличение массы обкладочных клеток, повышение уровня пепсиногена, дефицит фукуюкопротеидов, иммунные нарушения и др.) иногда с четкой наследственной передачей, а *Helicobacter pylori* выступает как основной фактор агрессии и язвообразования. В ряде случаев агрессивными факторами могут быть стрессовые ситуации.

В последние годы среди заболеваний желудка большое значение придается проблеме неязвенной диспепсии, что связывают главным образом с нарушением моторики пищеварительной системы. Этот диагноз нуждается в конкретизации в каждом отдельном случае, особенно при дифференциации с хроническим гастритом. Гепатобилиарная патология, особенно вирусные гепатиты, является одной из актуальных проблем в гастроэнтерологии. Исследования последнего десятилетия [1, 2, 8, 12] с использованием иммунологических методов и методов молекулярной биологии (молекулярная гибридизация, полимеразная цепная реакция) значительно расширили представления о патологии, обусловленной вирусами гепатита. Этому в значительной степени способствовали идентификация вируса гепатита С (HCV) методом рекомбинантной ДНК и разработка методики серологической диагностики этой инфекции.

Одним из важнейших открытий последних лет является установление факта репликации HBV и HCV вне печени (в тканях лимфоидного и нелимфоидного происхождения), в связи с чем пришлось отказаться от представления о гепатоцитах как единственном месте размножения этих вирусов. Это также способствовало пониманию патогенеза многосистемности поражения, наблюдаемого при данных инфекциях, что позволяет рассматривать вирусный гепатит не как болезнь печени, а как инфекционное заболевание или системную (генерализованную) инфекцию. Появилось сообщение об инфицировании ряда больных хроническими заболеваниями печени тремя вирусами В, С и D, при этом суперинфекция HCV и HDV у больных хроническим заболеванием печени В наблюдается одновременно или последовательно [16, 18, 20]. Эта тройная инфекция чаще имеет место у наркоманов. При изучении интерференции вирусов гепатита установлено, что HCV может подавлять репликацию HBV и HDV. Двойная инфекция HBV и HDV как при остром, так и при хроническом течении не является редкой, а взаимодействие этих вирусов может играть важную роль в развитии фульминантного гепатита, а также гепатоцеллюлярной карциномы у больных циррозом печени. Показано, что на молекулярном уровне эти 2 вируса могут ингибировать друг друга, однако это сопровождается нарастанием степени поражения гепатоцитов. Интенсивно изучается коинфекция ВИЧ и HBV (а также HCV и HDV). Сывороточные маркеры HBV обнаруживаются у 81–100% больных СПИД-ом. Представляет интерес проводимое на молекулярном уровне изучение интерференции ВИЧ и вирусов гепатита, а также влияние на них ряда



препаратов, используемых для лечения СПИД-а. Говоря о вирусной природе заболеваний печени [9], не следует забывать и о широкой распространенности алкогольного, лекарственного и аутоиммунного гепатитов. В последние годы обнаруживается отчетливая тенденция к росту числа больных жировым гепатозом, который в общей структуре неопухолевых заболеваний печени занимает одно из первых мест, уступая лишь вирусным поражениям печени. Среди этиологических факторов, приводящих к развитию жирового гепатоза, первостепенное значение принадлежит алкоголю (50 %), далее следует ожирение, сахарный диабет и медикаменты. Широко распространены заболевания билиарной системы, особенно желчно-каменная болезнь. Отмечается четкая тенденция к увеличению числа этих больных. Ежегодно во всем мире по поводу данной патологии оперируются сотни тысяч больных. Сложной проблемой остается понимание механизма камнеобразования. По современным представлениям, он может быть различным. Невоспалительный процесс образования конкрементов нуждается в дальнейшем изучении. Что касается механизма камнеобразования, связанного с воспалением в желчевыводящих путях, то он в значительной степени расшифрован. При дуоденальном зондировании можно определить предкаменное состояние желчи и принять меры профилактики.

Кишечник из-за анатомического расположения долгое время оставался наименее изученной частью пищеварительного тракта. Крупным вкладом в изучение функционального состояния тонкой кишки явилось открытие в 60-х годах мембранного пищеварения [13]. Исследован пищеварительно-транспортный конвейер, ультраструктура энтероцита, раскрыты молекулярные аспекты патогенеза кишечных диарей, разработаны новые методы функционально-морфологической диагностики заболеваний тонкой кишки. Установлена бактериальная природа болезни Уиппла. Как самостоятельная нозологическая форма выделена глютенная болезнь. Среди заболеваний, протекающих с синдромом нарушенного всасывания, выделены редкие болезни: общий вариабельный иммунодефицит с узелковой лимфоидной гиперплазией тонкой кишки (определены его клинические, морфологические и некоторые патогенетические особенности), болезнь  $\alpha$ -цепей и средиземноморская лимфома тонкой кишки. Изучены функционально-морфологические изменения кишечника при радиационных поражениях, амилоидозе, аллергиях, туберкулезе кишечника, ревматизме, системных заболеваниях соединительной ткани. К сожалению, остаются невыясненными этиология и патогенез таких тяжелых и широко распространенных заболеваний как неспецифический язвенный колит и болезнь Крона. Как известно, тонкая кишка содержит большое количество мононуклеарных клеток, обеспечивающих иммунную защиту от антигенов, поступающих в кишечник. С другой стороны, по данным литературы, при СПИД-е кишечник часто поражается вследствие инвазии сальмонелл, простейших, вирусов и гельминтов. Наряду со снижением массы тела и повышением температуры диарея входит в триаду основных симптомов, учитываемых при доспецифической диагностике СПИД-а. Лечение кишечных проявлений (собственно эрозивно-язвенного колита с нарушением процессов всасывания) представляет большие трудности.

Синдром раздраженного кишечника — наиболее распространенное заболевание (14–24% женщин и 5–19% мужчин), патогенез которого окончательно не выявлен. Общеизвестна роль психогенных факторов в возникновении заболевания, однако особенности психологической защиты при этом синдроме не по-



лучили достаточного освещения в литературе. Определенное значение в развитии синдрома раздраженного кишечника придают пептидным гормонам и биогенным аминам. Работы, посвященные изучению компонентов диффузной эндокринной системы толстой кишки при синдроме раздраженного кишечника немногочисленны, а их результаты противоречивы. Не случайно еще D. Alpers назвал свою статью "Раздраженная толстая кишка — больше вопросов, чем ответов" [16]. Прошло 19 лет с момента ее публикации, вопросов же, как и прежде, больше, чем ответов. Исследование новых аспектов патогенеза, поиск морфологических маркеров синдрома раздраженного кишечника, изучение его возможной трансформации в органическое заболевание толстой кишки — одна из актуальных проблем гастроэнтерологии. Дифференциации синдрома раздраженного кишечника и хронического колита способствует эндоскопическое исследование с морфологической верификацией. В Армении существует тенденция к гипердиагностике хронического колита. Разграничение хронического колита и синдрома раздраженного кишечника продолжает оставаться не только научной, но и практической проблемой.

Много серьезных вопросов связано с патологией поджелудочной железы. Правда, в связи с внедрением новейших инструментальных методов исследования расширились диагностические возможности, тем не менее ранняя диагностика панкреатита затруднена. В настоящее время достаточно полно изучена морфологическая и клиническая картина различных форм хронического панкреатита, в том числе его сочетание с заболеваниями билиарной системы, печени, двенадцатиперстной кишки. Достигнуты определенные успехи и в вопросе консервативного лечения хронического панкреатита.

Важной проблемой клинической гастроэнтерологии является распознавание ранней стадии рака органов пищеварения, особенно при предраковой патологии [2, 3, 9, 11].

Одна из насущных проблем современной гастроэнтерологии — это функциональные заболевания. Весьма спорно понятие "чисто функциональные изменения". Диагностика таких болезней как неязвенная диспепсия, синдром раздраженного кишечника затруднена, что создает сложности для проведения своевременной терапии в ранние сроки. Этот вопрос является программным не только для гастроэнтерологов, но и невропатологов, психиатров, морфологов и других специалистов в плане психосоматической патологии. Глубокое научное понимание проблемы функциональных расстройств имеет не только теоретическое, но и большое практическое значение, т.к. симптомы функциональных гастроинтестинальных расстройств наблюдаются у значительной части населения.

Гастроэнтерология в Армении также имеет свои традиции. Благодаря интенсивной исследовательской работе достигнуты определенные успехи. В этом аспекте немаловажную роль сыграла деятельность секции гастроэнтерологии, входящая в состав Ассоциации терапевтов-интернистов Республики Армения.

Наряду с проведенной научно-практической работой, необходимо отметить отставание в некоторых фундаментальных разделах гастроэнтерологии. В частности, это касается изучения нейроиммунных функций желудочно-кишечного тракта, разработки методов генной терапии муковисцидозов, семейных полинозов, гепатоцеллюлярной карциномы, распространенных кишечных инфекций, разработки вакцины против инфекций, вызываемых *Helicobacter pylori*, терапии хронических воспалительных заболеваний кишечника (болезнь Крона, неспе-



цифический язвенный колит). Необходимо улучшить подготовку высококвалифицированных кадров, усовершенствовать процесс лицензирования специалистов в области гастроэнтерологии.

Таким образом, в настоящее время приоритетным научным направлением в клинической гастроэнтерологии является решение проблемы хронических гепатитов и циррозов печени, язвенной болезни, неспецифических поражений тонкой и толстой кишок, хронизации заболеваний. В области инструментальной диагностики необходимо совершенствование и развитие методов лучевой и эндоскопической диагностики, разработка других методов неинвазивной диагностики с учетом возможного длительного мониторингирования показателей функции органов. В плане лечебной стратегии очевидна необходимость совершенствования методов лапароскопической хирургии органов пищеварения, создание новых и улучшение качества существующих препаратов интерферона, используемых при лечении гепатитов. Программным вопросом является разработка схем рационального парентерального питания. Должны быть созданы новые препараты для иммунотерапии заболеваний органов пищеварения, предложены методы генной инженерии в гастроэнтерологии. Необходимо дальнейшее изучение роли высших отделов центральной нервной системы, подкорковых образований мозга в развитии висцеральной патологии. Перспективным является научное обоснование традиционных методов лечения, натуропатии, в частности фитотерапии, заболеваний органов пищеварения с внедрением в практику здравоохранения. Назрела необходимость организации научно-методического центра по гастроэнтерологии в РА для внедрения новейших методов диагностики и лечения в городах и районах РА и в НКР. Необходимо создать тесное сотрудничество с научно-исследовательскими институтами НАН РА, укрепить научно-практические контакты с Российским гастроэнтерологическим центром, центрами гастроэнтерологии стран СНГ, дальнего зарубежья. Осуществление вышеуказанных мероприятий позволит, на наш взгляд, в значительной степени решить насущные проблемы гастроэнтерологии.

Поступила 04.12.00

#### ԳԱՍՏՐՈՆԵՆՏԵՐՈԼՈԳԻԱՅԻ ԶԱՐԳԱՑՄԱՆ ՀԻՄՆԱԿԱՆ ՈՒՂՂՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ

Վ.Մ. Հարությունյան, Է. Հ. Գրիգորյան

Վերջին տարիներին նկատվում է աղետաբերական ախտաբանության առաջընթաց զարգացում: Հիմնարար գիտական հետազոտությունները նպաստել են նոր գիտական ուղղության կազմավորմանը, որը հանգեցրել է մարսողական համակարգի որոշ հիվանդությունների նկատմամբ պարկերացումների էական փոփոխմանը: Ախտաբանական պրոցեսի մեխանիզմները դիտարկվում են ժամանակակից տեսանկյունով: Մեծ թիվ են կազմում աղետաբերական ուղու ֆունկցիոնալ հիվանդությունները: Ախտորոշման նոր մեթոդների կիրառումը զգալիորեն բարձրացրել է մարսողական համակարգի հիվանդությունների ինչպես վաղ հայտնաբերումը, այսինքն էլ բուժման արդյունավետությունը:

Գաստրոէնտերոլոգիայի ասպարեզում որոշակի հաջողությունների են հասել նաև Հայաստանի Հանրապետությունում, սակայն արդի պայմաններում պարզաճ կերպով չեն լուծված մի շարք հիմնահարցեր, ինչը հրապառ պահանջում է կազմակերպել գաստրոէնտերոլոգիայի գիտահետազոտական կենտրոն տարբեր մասնագետների ներգրավմամբ և արտերկրի գիտնականների հետ համագործակցմամբ:



## THE GENERAL TRENDS OF GASTROENTEROLOGY DEVELOPMENT

V.M. Haroutunyan, E.H. Grigoryan

It is noted the great progress in the development of gastroenterology. The fundametal scientific researches have led to the new scientific directions. Approaches to some diseases of digestive tract have changed during the recent years. The mechanisms of pathological processes are considered from contemporary positions. The functional diseases compose a great part in gastrointestinal diseases. New diagnostic methods have allowed to increase both the number of early diagnosed and effectively treated digestive disorders.

Some success in gastroenterology have been achieved in the Republic of Armenia. But many serious problems are not solved yet. We need the scientific-medical center of gastroenterology, involving various specialists collaborating with foreign scientists.

### ЛИТЕРАТУРА

1. *Апросина З.Г.* Русск. мед. журнал, 1999, 3, с. 174.
2. *Аруин Л.И., Кануллер Л.Л.* Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. М., 1998.
3. *Василенко В.Х., Гребенев А.Л.* Болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. М., 1981.
4. *Ивашкин В.Т.* Росс. журнал гастроэнт., гепатол., колопроктологии, 1999, 3, с. 71.
5. *Климов П.К.* Пептиды и пищеварительная система. Л., 1983.
6. *Комаров Ф.И., Гребенев А.Л., Хазанов А.И.* Руководство по гастроэнтерологии. М., 1995.
7. *Морозов И.А.* Матер. 6-й сессии Российской группы по изучению Н. pylori. Омск, 1997, с. 19.
8. *Подымова С.Д.* Труды 28-й конференции по гастроэнтерологии. Смоленск, 2000, с. 141.
9. *Рапопорт С.И.* Матер. 6-й Росс. гастроэнт. недели. М., 2000, с. 33.
10. *Рысс С.М.* Болезни органов пищеварения. М., 1966.
11. *Соколов Л.К.* В кн.: Новое в гастроэнтерологии, т. 2. М., 1995, с. 70.
12. *Соринсон С.Н. с соавт.* Матер. 4-й Росс. конфер.: Гепатология сегодня. М., 1999, с. 106.
13. *Уголев А.М.* Эволюция пищеварения и принципы эволюции функций. М., 1985.
14. *Шенгулин А.А.* Труды 28-й конф. по гастроэнтерологии. Смоленск, 2000, с. 400.
15. *Alberti A. et al.* J. Hepatol., 1993, 17, N 3, p. 123.
16. *Alpers D.H.* Gastroenterology 1981, 80, p. 1068.
17. *Dekkers C.P. et al.* Aliment Pharmacol. Ther., 1999, 13, p. 49.
18. *Brilliant S.* International meeting on ribavirin therapy. Madrid, 1996.
19. *Marshall B., Warren I.* Lancet, 1983, 1, p. 1273.
20. *Thomas H.C. et al.* J. Viral Hepatit., 1994, 1, 2, p. 139.



ИЗМЕНЕНИЕ УЛЬТРАСТРУКТУРЫ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК L<sub>929</sub>  
ПОД ВОЗДЕЙСТВИЕМ ПБП IN VITRO

А.А.Галоян, В.А.Шахламов, В.В.Малайцев

*/Институт биохимии им. Г.Х.Бунятына НАН РА/  
375044, Ереван, ул.П.Севака, 5/1**Ключевые слова:* цитокины, ПБП, ультраструктура, опухолевые клетки

Открытие новой семьи цитокинов, продуцируемых нейросекреторными клетками гипоталамуса, и расшифровка их первичной структуры [1] сыграли важную роль в развитии нейроиммунологии, так как впервые из нейронов выделяются цитокины мозга — серия пролинбогатых полипептидов (ПБП). Получены моноклональные антитела в отношении одного из этих ПБП, состоящих из 150 аминокислотных остатков, и разработан метод гистохимического определения наличия этого цитокина как в микроструктурах мозга, так и в первичных и вторичных иммунных органах (тимус, селезенка, лимфатические узлы), даже в нервных волокнах и клетках спинного мозга [2]. Накоплен большой экспериментальный материал, свидетельствующий о нейротропных и иммуномодуляторных эффектах ПБП на иммунокомпетентные клетки крови [3–6]. Опыты показали также, что ПБП заметно дозозависимо ингибирует пролиферативную активность опухолевых лимфоцитов человека (Jurkat cells). Более того, установлено характерное влияние ПБП на активность тирозинных ферментов каспаз [2, 3, 6, 9] нейробластомы 2 NA. Причем, активирующее влияние ПБП каспаз 2 и 6, ингибирующее воздействие на каспазы 3 и 9, проявляется лишь на дифференцированных бутиратом нейробластомы [8]. Эти данные свидетельствовали о том, что, по-видимому, ПБП может влиять на жизнедеятельность лимфоцитов и других клеток, стоящих на различных уровнях их дифференцировки и функционального состояния.

В настоящем исследовании мы задались целью изучить влияние ПБП на ультраструктуру опухолевых клеток фибробластов — L<sub>929</sub>.

**Материал и методы**

Эксперименты были проведены на 3-суточных культурах опухолевых клеток фибробластов L<sub>929</sub>. Культура клеток была выращена на культуральной среде RPMI-1640 с 10% фетальной сывороткой теленка с добавлением 2 мМ глутамина и 50 мкг/мл гентамицина в условиях CO<sub>2</sub> инкубатора. Были использованы следующие серии:

I — L<sub>929</sub> без воздействия (контроль);II — L<sub>929</sub> с добавлением в культуральную среду L<sub>929</sub> ПБП до конечной концентрации 10<sup>-5</sup>М;III — L<sub>929</sub> с добавлением ПБП до конечной концентрации 10<sup>-6</sup>;IV — L<sub>929</sub> с добавлением ПБП до конечной концентрации 10<sup>-7</sup>М.



Материал для электронно-микроскопических исследований взяли через 24 ч после воздействия ПБП на культуральные клетки.

Смывы центрифугировались, затем подвергались фиксации 2,5% глутаральдегидом на какодилатном буфере (рН-7,3) с последующей дофиксацией 1% четырехокисью осмия на том же буфере. Заливка в эпон, аралдит или вестопал W. Опыты повторены трижды. Ультратонкие срезы в количестве 80 сеток изучены под электронным микроскопом. Кроме того, в культуре клеток изучена митотическая активность как в контроле, так и во всех сериях эксперимента.

#### Результаты и обсуждение

В контроле (1 серия) митотическая активность составляла 80%, а после воздействия галармином суммарно во II, III, IV сериях составляла 20,8%, из них 14% были К-митозы.

По сравнению с контролем (рис.1, 2), под воздействием ПБП в концентрации  $10^{-5}$  изменяется ультраструктура как зрелых так и незрелых опухолевых клеток L<sub>929</sub> (рис. 3). Для зрелых клеток эти изменения заключаются в резком расширении агранулярной цитоплазматической сети, фрагментации ядра и цитоплазмы, разрушении внутренних мембран набухших митохондрий (рис. 4). Что же касается незрелых клеток, то они подвергаются другому виду изменений в ультраструктуре — появляются пикнотические ядра (рис. 5), ядра с кариорексисом и кариолизисом, резко выраженный микроплазматоз. Гранулярная и агранулярная цитоплазматические сети не подвержены изменениям. Одновременно обращает на себя внимание в текстуре цитоплазмы зрелых и незрелых клеток L<sub>929</sub> огромное количество моно- и полисом.

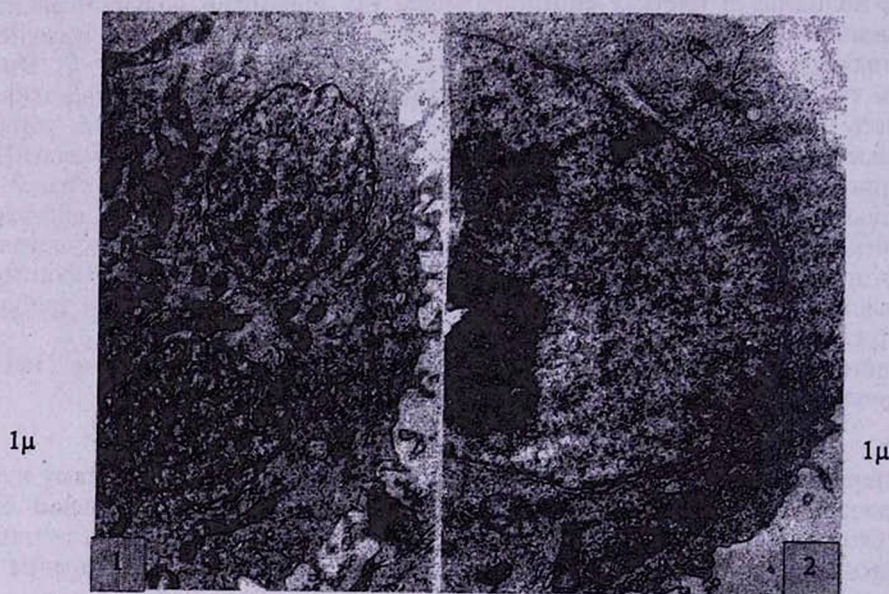


Рис. 1. 3-суточная двуядерная опухолевая клетка. Монослойная культура L<sub>929</sub>. Контроль. Многочисленные митохондрии цистерны агранулярного и гранулярного ретикулума. Слабо выражена ретекстура цитоплазмы, видны моно- и полисомы. Ув.6000.

Рис. 2. Опухолевые клетки L<sub>929</sub>. Контроль. Ядро, ядрышко, цитоплазма, зрелые и юные митохондрии. Деталь клетки. Ув. 10000.



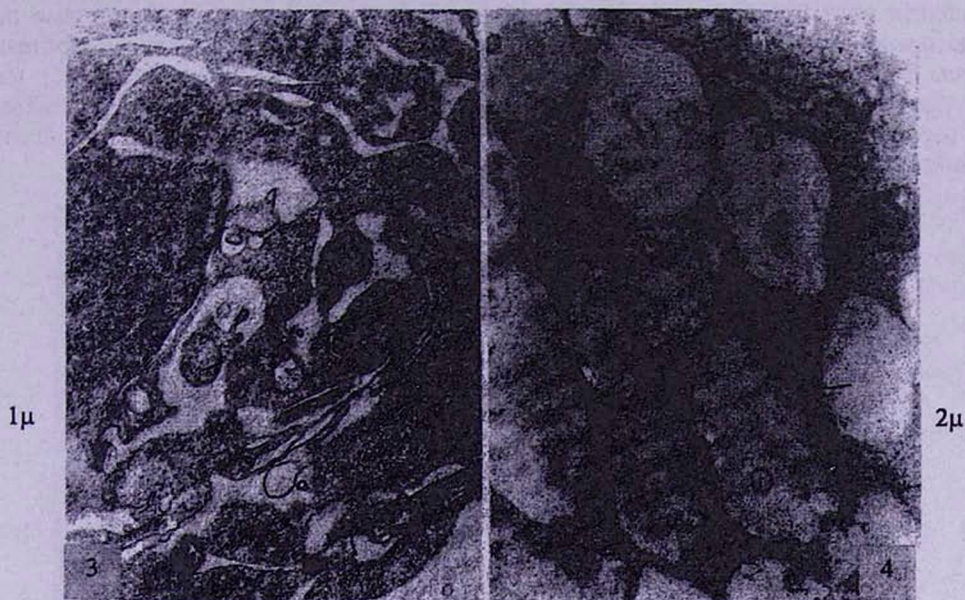


Рис. 3. Монослойная культура зрелой опухолевой клетки  $L_{929}$  после воздействия галармином в концентрации  $10^{-5}$ . Демонстрируется фрагментация ядра и цитоплазмы. Ув. 10000.

Рис. 4. 3-суточная опухолевая клетка из монослойной культуры  $L_{929}$  после 24- часового воздействия галармином в концентрации  $10^{-5}$ М. Демонстрируются разрушенные отечные митохондрии в цитоплазме. Ув. 20000.

При добавлении в культуру  $L_{929}$  ПБП в концентрации  $10^{-6}$ М и  $10^{-7}$ М в культуральных клетках в основном имеет место явление микроплазматоза, осуществляемого из плазмалеммы клеток (по В.А.Шахламову, 1971). В их цитоплазме также много моно- и полисом, встречаются единичные разрушенные митохондрии, но в основном митохондриальный аппарат сохранен. В них расширенными остаются внутрикristные промежутки. Всюду в цитоплазме на периферии клеток обнаруживаются везикулы различного диаметра (от 50 до 200 нм и более), которые, сливаясь между собой, образуют крупные везикулы и вакуоли (рис. 6).

Одновременно была подсчитана митотическая активность в контроле и опытах. В контроле она составляла 80%, а после воздействия ПБП суммарно в II, III, IV сериях составляла 20,8%, подавление митотической активности было более четко выражено во II серии опытов.

Обращает на себя внимание во II, III, IV сериях появление К-митозов, суммарно они составляли 14%. Полученные данные свидетельствуют о том, что ПБП подавляет митотическую активность в концентрации  $10^{-5}$  более интенсивно, чем в других изученных концентрациях.

Данные анализа ультраструктуры в монослойной культуре  $L_{929}$  свидетельствуют, что ПБП в концентрации  $10^{-5}$  подвергает разрушению опухолевые клетки, их ультраструктуру. Разрушению подвергаются как зрелые, так и незрелые опухолевые клетки. Прежде всего гибнет энергетическая система клеток (митохондрии). Одновременно страдает и плазмалемма (явление микроплазматоза). Уси-



ливается синтез белков цитоплазмы (моно- и полисомы). Вместе с процессами создания идут процессы разрушения клетки, к 24 часам после воздействия пептида происходит разрушение клетки. Это разрушение у зрелых клеток протекает путем фрагментации ядра и цитоплазмы, а у незрелых опухолевых клеток — внезапным разрушением ядер (кариопиктоз, кариорексис и кариолизис). Всюду в препаратах при большой концентрации ( $10^{-5}$ ) пептида встречаются разрушенные мембраны и фрагментированные цитоплазматические отростки.

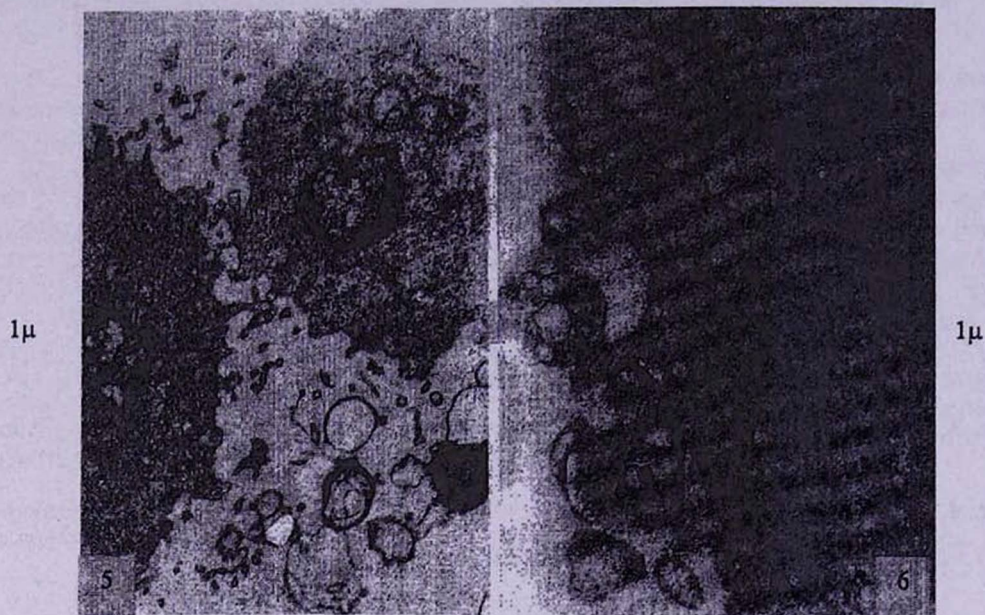


Рис.5. Незрелые опухолевые клетки 3-суточной  $L_{929}$  после воздействия галармином в концентрации  $10^{-5}$ . Пикнотически измененные ядра. Усиленный микроплазматоз. Единичные митохондрии. Детрит разрушенных клеток. Ув. 6000.

Рис.6. Опухолевая клетка 3-суточной монослойной культуры  $L_{929}$  после 24-часового воздействия галармином в концентрации  $10^{-6}$ . Демонстрируется микроплазматоз, микровезикулы различного диаметра, митохондрии. Ув. 20000.

Таким образом установлено, что ПБП в концентрации  $10^{-5}$  ведет к разрушению 3-суточных опухолевых клеток  $L_{929}$ , снижает их митотическую активность, способствует появлению К-митозов (патологическое митотическое деление). Концентрации ПБП  $10^{-6}$ ,  $10^{-7}$  менее активно воздействуют на культуральные клетки  $L_{929}$ .

Поступила 12.12.00



**L<sub>929</sub> ՈՒՌՈՒՅՔԱՅԻՆ ԲԶԻԶՆԵՐԻ ԱՆԴՐԿԱՌՈՒՑՎԱԾՔԱՅԻՆ  
ՓՈՓԽՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ ՊՐՈԼԻՆՈՎ ՀԱՐՈՒՄՍ ՊՈԼԻՊԵՊՏԻԴԻ  
ԱԶԳԵՑՈՒԹՅԱՆ ՆԵՐՔՈՒՆ IN VITRO**

Ա.Ա.Գալոյան, Վ.Ա.Շախլամով, Վ.Վ.Մալայցեվ

Մեր կողմից առաջին անգամ հիպոթալամուս-նեյրոհիպոֆիզ համակարգի նեյրոսեկրետոր գրանուլներից անջարվել են պրոլինով հարուստ մի խումբ պոլիպեպտիդներ:

In vitro պայմաններում ուսումնասիրվել է L<sub>929</sub> ֆիբրոբլաստային ուռուցքային բջիջների վրա այդ պոլիպեպտիդներից մեկի /AGAPEPAEPAQPGVY/ ազդեցությունը: Էլեկտրոնային մանրադիսկային հեռագրությունները պարզեցին, որ նշված նյութի 10<sup>-5</sup>-10<sup>-7</sup> Մ խտությունը խիստ կերպով փոխում է բջիջների ենթաբջջային կառուցվածքը, հապկապես 10<sup>-5</sup> Մ խտության դեպքում: Փոխվում է ինչպես հասուն, այնպես էլ ոչ հասուն բջիջների կառուցվածքը:

Տեղի է ունենում ցիտոպլազմի և կորիզների ֆրագմենտացիա, քայքայվում են միտոքոնդրիումների ներքին թաղանթները: Դիտվում է կարիոլիզիսի և կարիոռեքսիզի երևույթ: Խիստ ճնշվում է բջիջների միտոզը:

Ենթադրվում է, որ այս պոլիպեպտիդը կարող է օգտագործվել ֆիբրոբլաստային ուռուցքային հիվանդությունների բուժման համար:

**THE CHANGES OF L<sub>929</sub> CELLS ULTRASTRUCTURE UNDER PROLINE-REACH  
POLYPEPTIDE IN VITRO**

A.A.Galoyan, V.A.Schachlamov, V.V.Malaytsev

There were isolated from the neurosecretory granules of bovine neurohypophysis several new proline reach polypeptides (PRP) possessing immunotropic activity. One of them (AGAPEPAEPAQPGVY) was studied on the ultrastructure of L<sub>929</sub> fibroblast cells in vitro. Electron microscopic investigation showed that PRP. (10<sup>-5</sup>-10<sup>-7</sup>M) produces fragmentation of cytoplasm and nucleus rupture of the inner membranes of mitochondria, cariolyse and cariorexis. The data obtained indicate that PRP probably can be used for treatment of fibroblast tumors.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Galoyan A.A. Biochemistry of Novel Cardioactive Hormones and Immunomodulators of the Functional System Neurosecretory Hypothalamus - Endocrine Heart. Moscow, 1997,
2. Galoyan A.A., Bedian V., Melikyan N., Vartazaryan N.D. Neurochemistry RAS & NAS RA, 2000 (in press).
3. Davtyan T.K., Muradyan E.B., Avanesian L.A. Proceeds. of the Intern. Small Conference on Brain and Immune System, Yerevan-Dilidjan, Neurochemistry RAS & NAS RA, 1998, 15, 1, p.45.
4. Априкян В.С., Галоян А.А. Мед. наука Армении НАН РА, 1980, 2, с.23.
5. Априкян В.С., Галоян А.А. Мед. наука Армении НАН РА, 1999, 4, с.29.
6. Априкян В.С., Галоян А.А. Нейрохимия, 2000, 17, 1, с.60.
7. Галоян А.А., Шахлამов В.А., Богданов И.М., Малайцев В.В. Исследование иммуномодулирующих свойств нейропептида гипоталамуса, PRP in vitro. (в печати).
8. Galoyan A.A., Terio N., Berd M.J., Marks N. Нейрохимия, 2000.



## СВЯЗЫВАНИЕ АНДРОГРАФОЛИДА БЕЛКАМИ КРОВИ

Г.В.Мамиконян<sup>1</sup>, А.В.Кочикян<sup>1</sup>, А.С.Оганесян<sup>1</sup>, А.Г.Паносян<sup>1</sup>,  
Э.С.Габриэлян<sup>1</sup>, Г.Викман<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Лаборатория контроля качества лекарств при Агентстве по лекарствам  
и медицинским технологиям МЗ РА,

<sup>2</sup>Шведский институт растений, Гетеборг, Швеция/  
375051 Ереван, ул. Комитаса, 49/4

**Ключевые слова:** андрографолид, альбумин, связывание белками плазмы крови, равновесный диализ

Андрографолид — активный ингредиент растения *Andrographis paniculata* N., издавна применяемого в традиционной китайской и индийской медицине для лечения насморка, гриппа, болезней горла, герпеса и других инфекционных заболеваний [1]. Лекарственные препараты, приготовленные на основе экстрактов *Andrographis paniculata* N., в настоящее время достаточно широко применяются для профилактики и лечения простудных заболеваний, синуситов, болезней верхних дыхательных путей [2,4].

Фармакологический эффект лекарств в немалой степени обусловлен скоростью всасывания, распределения и элиминации в организме. Одним из факторов, влияющих на процессы распределения и элиминации лекарств, является их способность взаимодействовать с белками крови, особенно с сывороточным альбумином. Во многих случаях степень связывания зависит не только от химической структуры препаратов, но и от количественного и конформационного состояния белков. Так, при многих заболеваниях (инфекционные, сердечно-сосудистые, легочные и т.д.) изменяется уровень сывороточных белков и их способность связывать лекарства. Причем в некоторых случаях основные изменения затрагивают альбуминовые, а в других глобулиновые фракции белков крови [5]. В связи с этим для точного расчета режима дозирования лекарств важно знать, в какой степени и с какими фракциями белков связывается его активный ингредиент.

Цель настоящего исследования — изучить связывание андрографолида сывороточным альбумином и белками сыворотки крови.

## Материал и методы

В работе использованы:

- Андрографолид (АНД) в качестве аналитического стандарта, полученный от Шведского института растений;
- Бычий сывороточный альбумин (БСА) (Serva);
- Пропил 4-гидроксibenзоат в качестве внутреннего стандарта (Aldrich);
- Инкубационная смесь pH=7.34, состоящая из 822 ммоль/л NaCl, 16.2 ммоль/л KCl, 60 ммоль/л фосфатного буфера (Sigma);
- Плазма крови, полученная сразу после отбора донорской крови;
- Диализный мешок (Serva);
- Метанол (Aldrich).



Связывание андрографолида белками сыворотки крови изучали методом равновесного диализа [8]. В диализный мешок из полупроницаемой мембраны, содержащий 0.9 мл раствора БСА в разных концентрациях ( $2.8 \cdot 10^{-4}$  М,  $2.8 \cdot 10^{-5}$  М и  $2.8 \cdot 10^{-6}$  М) или плазму крови, добавляли раствор андрографолида в количестве 0.1 мл (конечная концентрация — 29 мкг/мл,  $\sim 0.1$  мкмоль). Диализный мешок погружали в камеру, заполненную 5 мл инкубационной смеси. Диализ проводили при температуре 37°C и постоянном перемешивании. Каждые 60 мин отбиралось аликвотное количество инкубационной смеси в объеме 0.03 мл для анализа методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Изъятие проб прекращалось после наступления кинетического равновесия, когда концентрация андрографолида во внешнем растворе не менялась или колебалась в пределах 10%. Образцы для ВЭЖХ-анализа были приготовлены смешиванием отобранных проб с равным объемом раствора внутреннего стандарта с концентрацией 100 мкг/мл. Для определения степени адсорбции андрографолида на мембране диализного мешка проводились контрольные опыты, в которых в диализный мешок добавлялся раствор БСА без андрографолида (контроль А) и раствор андрографолида без БСА (контроль Б).

Степень связывания андрографолида белками в момент равновесия (С, %) подсчитывали по формуле согласно следующему уравнению [7]:

$$C = \frac{d}{a-b} \cdot 100,$$

где d — содержание андрографолида, добавленного в диализный мешок (29 мкг); a — содержание андрографолида в инкубационной смеси в момент равновесия (мкг); b — содержание андрографолида, оставшееся в диализном мешке в контроле Б (мкг).

Количественное содержание андрографолида определялось методом внутреннего стандарта при помощи высокоэффективного жидкостного хроматографа фирмы Beckman. Разделение проводилось на обращеннофазной колонке LiChroCART размером 125 x 4 мм, наполненной LiChrospher 100 RP-18 с размером частиц 5 мкм (фирма Merck). В качестве подвижной фазы была использована смесь метанола и воды в объемном соотношении 60:40. Скорость подвижной фазы — 0.7 мл/мин. Регистрация пика андрографолида велась при 229 нм. Подвижную фазу готовили перед каждой серией анализов, фильтровали и дегазировали 5 мин при помощи ультразвука. Опознание андрографолида проводилось по относительному времени удерживания (табл. 1).

Таблица 1

Время удерживания андрографолида и внутреннего стандарта

| Компонент           | Время удерживания $R_t$ , мин | Относительное время удерживания, $R_s = R_{t \text{ андр}} / R_{t \text{ вст}}$ |
|---------------------|-------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| Андрографолид       | 3.58                          | 0.51                                                                            |
| Внутренний стандарт | 6.94                          | 1.00                                                                            |

### Результаты и обсуждение

Результаты исследований показали, что кинетическое равновесие при всех трех концентрациях БСА наступает в интервале 3–5ч после начала диализа (табл. 2, 3, 4)



Таблица 2

Степень связывания андрографолида БСА ( $2.8 \cdot 10^{-6}$  М) после наступления кинетического равновесия, %

| Инкубация              | Время, ч |        |        |        |
|------------------------|----------|--------|--------|--------|
|                        | 1        | 2      | 3      | 4      |
| АНД + БСА              | 16,2     | 25     | 19,3   | 27,9   |
| АНД+БСА                | 23.8     | 0      | 7.2    | 27.9   |
| АНД+БСА                | 6.5      | 0      | 0      | 0      |
| АНД+БСА                | 11.7     | 26.7   | 15.8   | 3.7    |
| Среднее значение       | 14.55    | 12.925 | 10.575 | 14.875 |
| Стандартная ошибка     | 3.66     | 7.47   | 4.34   | 7.55   |
| Стандартное отклонение | 7.33     | 14.9   | 8.69   | 15.11  |

Таблица 3

Степень связывания андрографолида БСА ( $2.8 \cdot 10^{-5}$  М) после наступления кинетического равновесия, %

| Инкубация              | Время, ч |      |       |
|------------------------|----------|------|-------|
|                        | 1        | 2    | 3     |
| АНД+БСА                | 8.6      | 55.  | 32.76 |
| АНД+БСА                | 6.9      | 50   | 32.75 |
| АНД+БСА                | —        | —    | 50    |
| АНД+БСА                | —        | —    | 60.3  |
| АНД+БСА                | —        | —    | 44.8  |
| Среднее значение       | 7.75     | 52.5 | 43.95 |
| Стандартная ошибка     | 0.8      | 2.5  | 6.8   |
| Стандартное отклонение | 1.2      | 3.53 | 13.6  |

Таблица 4

Степень связывания андрографолида БСА ( $2.8 \cdot 10^{-4}$  М) после наступления кинетического равновесия, %

| Инкубация              | Время, ч |      |       |       |      |
|------------------------|----------|------|-------|-------|------|
|                        | 1        | 2    | 3     | 4     | 5    |
| АНД+БСА                | 64.8     | 62.1 | 70.0  | 55.2  | 62.1 |
| АНД+БСА                | 53.4     | 74.8 | 66.5  | 53.4  | 65.5 |
| АНД+БСА                | 56.2     | —    | 60.3  | 72    | 70.7 |
| АНД+БСА                | 43.1     | 46.5 | 64.8  | 48.2  | 46.5 |
| АНД+БСА                | —        | 53.4 | 63.8  | 56.9  | —    |
| АНД+БСА                | —        | —    | 60.3  | 50.0  | —    |
| Среднее значение       | 54.37    | 59.2 | 64.28 | 55.95 | 61.2 |
| Стандартная ошибка     | 4.47     | 6.1  | 1.53  | 3.46  | 5.2  |
| Стандартное отклонение | 8.94     | 12.2 | 3.7   | 8.5   | 10.4 |

Как видно из табл. 2–4, при снижении концентрации БСА степень связывания андрографолида пропорционально уменьшается (рис.). Количественная оценка степени связывания андрографолида, проведенная методом Scatchard [7] с помощью компьютерной программы "Dose-effect Analysis with Microcomputers software, 1987", показала, что константа связывания андрографолида БСА составляет 2.59, число центров связывания БСА — 5.52, а максимально возможная степень связывания андрографолида — 79.2%.



Результаты исследования связывания андрографолида белками плазмы крови человека показали, что кинетическое равновесие, как и в случае связывания БСА, наступает через 4 часа после начала диализа (табл.5).

Таблица 5

Степень связывания андрографолида белками плазмы крови после наступления кинетического равновесия, %

| Инкубация              | Время, ч |       |       |       |
|------------------------|----------|-------|-------|-------|
|                        | 1        | 2     | 3     | 4     |
| АНД+плазма             | 23.4     | 37.91 | 48.3  | 46    |
| АНД+плазма             | 22.4     | 48.2  | 55.1  | 58.6  |
| АНД+плазма             | 3.4      | 25.8  | 32.7  | 52.7  |
| АНД+плазма             | 13.1     | 13.8  | 25.8  | 50.0  |
| Среднее значение       | 15.57    | 31.4  | 40.47 | 54.97 |
| Стандартная ошибка     | 4.67     | 7.459 | 6.78  | 2.16  |
| Стандартное отклонение | 9.34     | 14.9  | 13.55 | 4.32  |

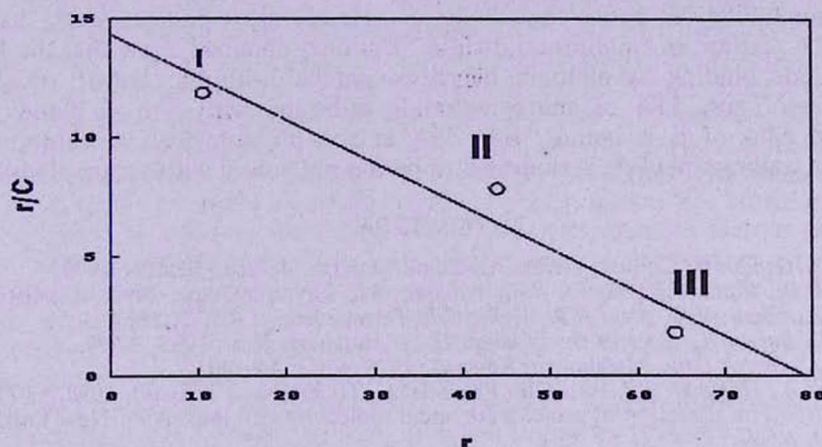


Рис. Связывание андрографолида разными концентрациями БСА;  
 $г$  — отношение концентрации связанного андрографолида к концентрации БСА;  
 $С$  — концентрация несвязанного андрографолида;  
 I, II, III — концентрации БСА  $2.8 \cdot 10^{-4}$ ,  $2.8 \cdot 10^{-3}$  и  $2.8 \cdot 10^{-6}$  М соответственно.

Таким образом, установлено, что 55% андрографолида связывается белками плазмы крови человека. Учитывая, что связывание андрографолида БСА при физиологической концентрации белка составляет 64%, можно предположить, что основным белком, неспецифически связывающим андрографолид, является альбумин. Выявленная закономерность уменьшения степени связывания андрографолида с уменьшением концентрации БСА может привести к увеличению свободной (эффективной) концентрации андрографолида в крови. Следовательно, возникает необходимость в коррекции доз андрографолида при патологических состояниях, сопровождаемых гипоальбуминемией.

Поступила 07.07.2000



**ԱՆԴՐՈԳՐԱՖՈԼԻԴԻ ԿԱՊՈՒՄԸ ԱՐՅԱՆ ՍՊԵՏԱԿՈՒՅՆԵՐՈՎ**  
Գ.Վ. Մամիկոնյան, Ա.Վ. Դուրյան, Ա.Ս. Հովհաննիսյան, Ա.Գ. Փանոսյան,  
Է.Ս. Գաբրիելյան, Գ.Վիկման

Հավասարակշիռ դիալիզի մեթոդով ուսումնասիրվել է *Andrographis paniculata* N. բույսի ակտիվ ինգրիդիենտ անդրոգրաֆոլիդի կապումը ցուլի շիճուկի ալբումինի և մարդու արյան շիճուկի սպիրակոցներով: Հասարակած է, որ անդրոգրաֆոլիդի կապման աստիճանը ալբումինի հետ նվազում է ալբումինի մակարդակի մեծացմանը զուգընթաց: Ալբումինի ֆիզիոլոգիական խտության դեպքում կապման աստիճանը կազմում է 64, իսկ մարդու արյան շիճուկի սպիրակոցների հետ՝ 55%, ինչը վկայում է այն մասին, որ օրգանիզմում անդրոգրաֆոլիդը հավանաբար կապվում է հիմնականում արյան ալբումինային ֆրակցիաների հետ:

**ANDROGRAPHOLIDE BINDING BY BLOOD PROTEINS**

G.V.Mamikonyan, A.V.Ghochikyan, A.S.Hovhannissyan, A.G.Panossian,  
E.S.Gabrielian, G.Wikman

The extent of bovine serum albumin (BSA) and human plasma proteins binding with andrographolide, an active ingredient of *Andrographis paniculata* N., has been studied by the method of equilibrium dialysis. The data obtained show that the level of andrographolide binding by albumin decreases parallel with the growth of albumin concentrations. Thus, 55% of andrographolide is bound with human blood plasma proteins and 64% of it is bound with BSA at the physiological concentration. In human blood andrographolide is supposed to be mainly bound with serum albumin.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Bensky D., Gamble A. Chinese Herbal Medicine Materia Medica., Seattle, 1993.
2. Caceras D.D., Hanke J.L., Burgos R.A., Wikman G.K. Phytomedicine, 1997, 4(2):101.
3. Cava M.P., Chan W.R., Stein R.P., Willis C.R. Tetrahedron, 1965, 21:2617.
4. Hanke J., Burgos R., Caceres D., Wikman G. Phytotherapy Res., 1995, 9:559.
5. Jusco W.J., Greich Drug Metabolism Reviews, 1976, 5 (1): 43-149.
6. Ritschel W.A., Hammer G.V. Int.J.Clin.Pharmacol., Therapy and Toxicol., 1980, 18 (7), 298.
7. Scatchard G. The attraction of proteins for small molecules and ions. Ann. New York Acad. Sci., 1949, p.660.
8. Wagner J.G. Biopharmaceuticals and Relevant Pharmacokinetics. Hamilton, Illinois, 1971.



**ВЛИЯНИЕ АМИНОКИСЛОТЫ ТАУРИНА НА ИЗМЕНЕНИЯ МЕМБРАННОГО ПОТЕНЦИАЛА И ПРОНИЦАЕМОСТЬ МЕМБРАН ЭРИТРОЦИТОВ ПОД ВОЗДЕЙСТВИЕМ ГЕНТАМИЦИНА**

А.М.Ханбабян, Р.М. Ханамирян, С.А.Баджиян, М.В.Ханбабян

*/Ереванский государственный медицинский университет им. М. Гераци,  
Ереванский государственный педагогический университет им. Х. Абовяна,  
Центр радиационной медицины и ожогов МЗ РА /  
375010 Ереван, ул. Ханджяна, 5*

**Ключевые слова:** таурин, гентамицин, мембранный потенциал, проницаемость

Аминогликозидные антибиотики, которые широко используются при различных инфекциях, оказывают ототоксическое действие и являются причиной нейросенсорных нарушений слуха. Эта проблема исследовалась клинически, а также в эксперименте. Выраженное токсическое влияние аминогликозидов отражается прежде всего на чувствительных волосковых клетках внутреннего уха. Установлено, что различные аминогликозиды (канамицин, гентамицин и др.) вызывают гибель рецепторных клеток. Однако молекулярно-клеточные механизмы этого явления пока мало изучены. Данные литературы свидетельствуют, что аминогликозидные антибиотики вызывают изменение проницаемости мембраны рецепторных клеток, особенно в отношении ионов  $K^+$ , концентрация которого в эндо- и перилимфе внутреннего уха значительно меняется [1, 4, 5]. Однако таких исследований проведено недостаточно, некоторые из них проводились *in vitro* с использованием искусственной модельной мембраны [6]. Механизмы ототоксичности являются многофакторными и могут включать также вазоконстрикцию и снижение кровотока в улитке. При попытке найти препараты, которые могли бы эффективно предотвратить ототоксическое повреждение, обнаружено некоторое положительное влияние нейротрофических факторов мозга, фактора роста нервов, антиоксидантов и других веществ.

Таурин ( $\beta$ -аминосульфоновая кислота) является одной из свободных аминокислот, обнаруженных в значительных количествах в мозге и других органах. Он обладает осморегуляторными и антиоксидантными свойствами [2]. Клеточная локализация таурина в последние годы была обнаружена в периферической части слухового анализатора – кортиевоом органе методом моноклональных антител, флуоресцентной микроскопии и иммуноцитохимии [9, 13]. Роль таурина в улитке пока не выяснена.

Цель данного исследования – изучение влияния таурина на изменения мембранного потенциала и проницаемость мембран эритроцитов, вызванные гентамицином на модели эритроцитарной мембраны *in vivo*. Предполагается, что таурин может быть фактором, предотвращающим ототоксичность.

**Материал и методы**

Исследования проводились на белых половозрелых беспородных крысах массой 160–180 г. Проведено 3 серии экспериментов. В первой серии проводилось изучение мембранных потенциалов и проницаемости мембран у контрольных животных. Во второй серии изучались изменения указанных показателей после 10-дневных инъекций ототоксических доз гентамицина (100 мг/кг внутри-



брюшинно) и на 10-й день после последней инъекции. В третьей серии исследовалось влияние сочетанного введения таурина (120 мг/кг) и гентамицина сразу и через 10 дней после окончания инъекций. Забор крови в контрольной и в обеих опытных группах проводили на 10-е сутки после инъекций. Кровь стабилизировали гепарином, эритроциты отмывали изотоническим трис-НСЕ буфером с рН 7,4. Двукратным центрифугированием при 3000 об/мин получали эритроцитарную массу, 0,1 мл которой разбавляли в 2,9 мл изотонического раствора NaCl. В полученной среде измеряли мембранный потенциал эритроцитов электрометрическим определением водородных ионов снаружи и внутри эритроцитарной клетки.

Выход ионов калия из эритроцитов определяли по результатам нарастания концентрации ионов калия в изотонической среде NaCl с помощью калий-селективного электрода фирмы "Скутир" /ЧССР/.

#### Результаты и обсуждение

Мембрана эритроцитов может рассматриваться как модель для исследования функциональных и структурных свойств без наложения влияния внутриклеточных структур. Контрольные измерения показали, что величина мембранного потенциала эритроцитов в среднем составляла 6,6 мВ. Через 10 дней после ежедневных инъекций ототоксического аминогликозидного антибиотика — гентамицина потенциал возрастал до 7,2 мВ. Спустя 10 дней после последней инъекции гентамицина, потенциал продолжал возрастать до 9 мВ (рис. 1). Дача аминокислоты таурина крысам за 50 минут до инъекции гентамицина в течение 10 дней приводила к некоторому снижению мембранного потенциала до 7 мВ, т.е. несколько ниже, чем при введении только гентамицина, но заметно выше (на 0,4 мВ) контрольной величины. Через 10 дней после последней инъекции гентамицина в сочетании с таурином мембранный потенциал снижался до величин, близких к контрольным.



Рис. 1. Изменение величины мембранного потенциала эритроцитов



Рис. 2. Изменение проницаемости мембран эритроцитов

Исследование выхода ионов  $K^+$  из эритроцитов показало, что имеется некоторая коррекция между величиной мембранного потенциала и интенсивностью их выхода (рис. 2). После 10-дневной инъекции гентамицина выход ионов  $K^+$  возрастает вдвое, а через 10 дней после прекращения введения препаратов — втрое. Сочетанное введение таурина с гентамицином в течение 10 дней снижало уровень выхода ионов  $K^+$  по сравнению с гентамицином на 21,5%, а через 20 дней — на 15%.

Увеличение выхода ионов  $K^+$  из эритроцитов является, по-видимому, результатом нарушения структурной организации мембраны. Проведенные исследования показали, что гентамицин изменяет функциональную стабильность клеточной мембраны. Известно, что кровь из сосудистой полоски (stria vascu-



laris) улитки и ликвор внутреннего уха обмениваются ионами и другими веществами. Изменения, которые возникают в эритроцитах крови при введении гентамицина, могут влиять на состояние рецепторных клеток внутреннего уха [3]. Наши данные согласуются с теорией осморегуляторной гомеостатической роли таурина во внутреннем ухе. Предполагается, что таурин, проходя пассивно через гематолабиринтный барьер, действует как антиоксидант, поддерживая и стабилизируя функцию мембраны эритроцитов через мембранно-связанный белок, Na-K АТФ-азу [7,11]. Применение гентамицина в сочетании с таурином приводит к значительному уменьшению изменений клеточной мембраны, вызванных гентамицином. Через 10 дней после сочетанного введения обоих препаратов действие таурина продолжалось и зависело, по всей вероятности, от величины вводимой дозы таурина и продолжительности его введения.

Дальнейшие исследования помогут глубже понять значение таурина в предотвращении ототоксических повреждений внутреннего уха.

Поступила 10.11.00

# ՏԱՌԻՆԻ ԱՄԻՆՈՔԻԴԻ ԱՉԳԵՑՈՒԹՅՈՒՆԸ ԳԵՆՏԱՄԻՑԻՆՈՎ ՀԱՐՈՒՅՎԱԾ ԷՐԻԹՐՈՑԻՏՆԵՐ ԹՎԱՆՔԱՅԻՆ ՊՈՏԵՆՑԻԱԼԻ ԵՎ ԿԱԼԻՈՒՄԻ ԻՈՆՆԵՐԻ ԱՐՏԱՀՈՍՔԻ ՓՈՓՈԽՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ՎՐԱ

Ա.Ա.Խանբաբյան, Ռ.Մ.Խանամիրյան, Ս.Ա.Բայնյան, Մ.Վ.Խանբաբյան

Ներազոտվել է քառորդին ամինաթթվի ազդեցությունը էրիթրոցիտների թաղանթի ամինոցուլոպիլ հսկայի տարիկ գենդամիցինով հարուցված ֆունկցիոնալ հարկությունների փոփոխությունների վրա սախարակ ամենարների մոլ:

Տասնօրյա գենդամիցինի օթնարթիկ դոզաների ներարկումից հետո էրիթրոցիտների թաղանթային պոպենցիալը և կալիումի իոնների արտաշոսը աճում են: Տառիկ ամինաթթվի նախնական ներարկումը գենդամիցինից առաջ առաջացնում է գենդամիցինով հարուցված փոփոխությունների զգալի նվազում: Նշված էֆեկտները պահպանվում են դեղանյութի ներարկման դադարից 10 օր հետո:

## THE EFFECT OF TAURINE AMINOACID ON THE GENTAMICINE INDUCED CHANGES OF ERYTHROCYTE MEMBRANE POTENTIAL AND OUTFLOW OF POTASSIUM IONS

A.M. Khanbalyan, R.M. Khanamiryan, S.A. Bajinyan, M.V. Khanbalyan.

The effect of taurine aminoacide exposure on shifts of erythrocyte membrane functional properties induced by aminoglycoside antibiotic gentamicine was studied in albino rats. After 10-days administration of gentamicine of ototoxic doses the membrane potential and outgoing of potassium ions increased. Gentamicin treatment together with taurine lead to marked diminution of changes evoked by gentamicin only. These effects last 10 days after ceasing the gentamicine and taurine exposure.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Арутюнян А.Г. Вестник оториноларингологии, 1985, 2, с.31.
2. Гуревич В.С. Таурин и функция возбудимых клеток. Л., 1986.
3. Плужников М.С., Теплицкая Т.И. В кн.: Клинико-патогенетические аспекты ЛОР-заболеваний. Л., 1975, с.83.
4. Покотиленко А.К., Арутюнян А.Г. Морфология (Респ.сб. "Здоровье"), Киев, 1986, с.113.
5. Сагалович Б.М. Вестн. оториноларингологии, 1974, 2, с. 92.
6. Ханамирян Р.М., Арутюнян А.Г. и др. Медикаментозные нарушения слуха. Ереван, 1998.
7. Angelini E., Teixeira M., Aran J., Ferraty E. Europ. Arch. of Otorhinolaryng., 1998, 255, 7, p.331.
8. Ernors P., Duan M., Elshamy W., Carlton B. Nat. Medicines, 1996, 2, 4, p.463.
9. Harding N., Davies W. Hearing Research, 1993, 65, 1-2, p. 211.
10. Macey R., Adorante J., Orme F. Biochem. et Biophys. Acta, 1978, 512, p.28.
11. Oi B., Yamagami T., Naruse Y. et al. J. Nutr. Sci. Vitaminol (Tokyo), 1995, 41(6), p. 627.
12. Sone M., Schachern P., Paparella M. Hearing Resarch, 1998, 115, p. 217.
13. Usui S., Ottersen O. Brain Research, 1995, 10, p. 272.



УДК 557.152.242.+612.173.015.1:577.152.273/06

**ИССЛЕДОВАНИЕ ПЛАЦЕНТАРНОЙ ПУРИННУКЛЕОЗИДФОСФОРИЛАЗЫ И КРЕАТИНКИНАЗЫ ПРИ НЕКОТОРЫХ ПАТОЛОГИЯХ БЕРЕМЕННЫХ**

Ж.И. Акопян, Л.С. Нерсесова, Г.О. Меликсетян, З.С. Мкртчян,  
М.Г. Газарянц, С.А. Косян, В.Г. Фролов, М.А. Восканян

*/Институт молекулярной биологии НАН РА,  
Университетский Центр планирования семьи и сексуального здоровья/  
375044, Ереван, Асратяна, 7*

**Ключевые слова:** пуригнуклеозидфосфорилаза, креатинкиназа, активность, плацента, патология беременности

Креатинкиназа (КК) и пуригнуклеозидфосфорилаза (ПНФ) относятся к тем ферментам, изменение активности которых служит важным диагностическим показателем ряда заболеваний.

КК катализирует обратимый перенос фосфорильной группы с АТФ на креатин и является одним из ключевых ферментов энергетического метаболизма клетки. Изменение активности КК наблюдается при инфаркте миокарда, мышечной дистрофии, миопатии, новообразованиях и др. [6].

ПНФ играет принципиальную роль в усвоении нуклеозидов и нуклеотидов, катализируя обратимую реакцию фосфорилиза пуриновых (дезоксир)ибонуклеозидов с образованием Rib-1-фосфата и соответствующих оснований. В организме человека ПНФ обнаружена во многих тканях как в цитозольной, так и в митохондриальной формах, но наибольшая активность фермента наблюдается в гранулоцитах периферической крови и лимфоидной ткани [9]. Исследование локализации ПНФ в лимфоцитах и фибробластах показало, что фермент распространен по всей цитоплазме, но отсутствует в ядрах клеток [10]. Как и аденозиндеаминаза, ПНФ участвует в формировании Т-клеточного иммунитета [9], а также в регулировании количества интерферон-гамма-индуцирующего фактора IL-18. Этот фактор у ПНФ-дефицитных пациентов в избытке продуцируется и секретируется в плазму ПНФ-дефицитными макрофагами [11]. Поэтому исследование изменений активности ПНФ имеет важное значение при различных наследственных патологиях (врожденная недостаточность Т-клеточного иммунитета, гиперурикемия и др. [7-9, 11].

Изменение метаболических процессов в организме матери в течение беременности с выраженными патологиями отражается и на состоянии плода, нередко проявляясь в виде внутриутробной гипоксии или гипотрофии.

Проведенные ранее исследования изменения активности и перераспределения изофермента в КК в системе мать-плод-плацента-околоплодные воды в норме и при осложненной беременности (диабет первой степени, гипертоническая болезнь второй половины беременности, алиментарно-обменное ожирение, сердечно-сосудистая недостаточность матери, переносная беременность и гемолитическая болезнь плода) свидетельствуют о возможности использования КК в качестве метаболического маркера внутриутробной гипоксии плода [4]. Показано также изменение уровня активности ПНФ плаценты на различных сроках беременности в норме [1].



В настоящей работе проведено исследование изменения уровня активности ПНФ и КК в плацентах рожениц, перенесших вирусный грипп в разные сроки беременности, и изменение уровня активности ПНФ при некоторых патологиях беременных.

#### Материал и методы

Активность ПНФ и КК определяли в плацентах 34 рожениц, из которых 8 составляли контрольную группу, 13 с сепатией (вирусный грипп со второго триместра беременности), 5 с эмбриопатией (грипп в первом триместре беременности), 4 — с ожирением I—II степени, 4 — с нефропатией. В четырех случаях диагностирована хроническая внутриутробная гипоксия плода и в трех — гипотрофия плода в случае перенесения беременными вирусной инфекции.

Плаценты отмывали охлажденным 0.02% раствором Версена, удаляли кровеносные сосуды и гомогенизировали в 0.05М трис-НСI буфере pH 7.6, содержащем 0.005М ДТТ и 0.1М NaCl. Гомогенаты центрифугировали 20 мин при 20000 об/мин. Полученные экстракты использовали для определения активности ПНФ и КК. Активность ПНФ определяли по приросту гуанина, количество которого оценивали по цветной реакции с реактивом Фолина [5].

Реакционная смесь в объеме 0.3 мл содержала 50мМ калий-фосфатного буфера, 1.5мМ гуанозина, 5 или 10 мкМ экстракта. Время инкубирования — 6 мин при 37°C. Реакцию останавливали 2.4 мл 2%  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  в 0.1N NaOH, затем добавляли 0.24 мл р-ра Фолина и через час измеряли интенсивность окраски при 750 нм. За единицу активности принимали количество фермента, катализирующего образование 1 мкмоль, продукта в минуту на грамм ткани. Активность КК оценивали спектрофотометрически по количеству образовавшегося креатина [2,3].

#### Результаты и обсуждение

Исследование уровня активности ПНФ в плаценте рожениц с диагнозом сепатия и эмбриопатия показало, что при эмбриопатии активность ПНФ почти не изменяется, а при сепатии понижается на 26% по отношению к норме. Повидимому, несовершенство, несформированность плаценты на ранней стадии ее функционирования, а возможно, и неполноценность самого ферментного белка не делают его мишенью для токсического действия вирусной инфекции. В отличие от этого вирусная инфекция на поздних сроках беременности вызывает значительную инактивацию ПНФ, что может служить показателем десенсибилизации иммунного состояния организма матери. Эти данные позволяют предположить, что ПНФ относится к тем ферментным белкам плаценты, которые полноценно включаются в метаболизм после окончательного формирования плаценты к началу второго триместра.

Инактивирование ПНФ на 28% отмечено в случае сепатии, отягощенной анемией или сердечной недостаточностью матери, при которых диагностировалась также хроническая внутриутробная гипоксия плода. Исследование активности ПНФ при ожирении I—II степени беременных выявило повышение активности фермента на 146% по отношению к норме. Однако ввиду недостаточности экспериментального материала и наложения диагнозов, для интерпретации этих данных требуются дополнительные исследования.

В отличие от ПНФ, исследование активности плацентарной КК при вирусной инфекции выявило снижение ее примерно на 46% в случае эмбриопатии, а при сепатии выявляется повышение активности КК на 25% по сравнению с нормой. Несмотря на предварительный характер данных, особый интерес представляет корреляция падения активности плацентарной КК при заболевании беременных вирусной инфекцией в первой половине беременности (эмбриопатия) и рождении детей с хронической внутриутробной гипоксией и гипо-



трофией (4 случая). Ранее [2,3] было высказано предположение об адаптивных изменениях активности КК в зависимости от сроков беременности и при различных патологиях [4].

Таким образом, в случае вирусной патологии у матери, которая отрицательно влияет на развитие и формирование полноценной плаценты и соответствующей полноценной ферментной системы, активность плацентарной КК роженца, перенесших инфекцию в первые месяцы беременности, примерно такая же, как в абортной плаценте первого триместра физиологически неотягощенной беременности. Очевидно, это является одной из причин страдания плода.

Поступила 07.11.00

# ԸՆԿԵՐՔԱՅԻՆ ՊՈՒՐԻՆՆՈՒԿԼԵՈԶԻԳՖՈՍՖՈՐԻԼԱԶԻ ԵՎ ԿՐԵԱՏԻՆԿԻՆԱԶԻ ՈՒՍՈՒՄՆԱՍԻՐՈՒԹՅՈՒՆԸ ՀԳՐՈՒԹՅԱՆ ՈՐՈՇ ԱՆՏԱՐԱՆՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԺԱՄԱՆԱԿ

Ժ.Ի. Հակոբյան, Լ.Ս. Ներսեսյան, Գ.Հ. Մելիքսեթյան, Զ.Ս. Մկրտչյան,  
Ս.Գ. Գազարյան, Ս.Ա. Քոսյան, Վ.Գ. Ֆրոլով, Ս.Ա. Վոսկանյան

Պարինուկլեոզիդֆոսֆորիլազի (ՊՆՖ) և կրեատինինազի (ԿԿ) ակտիվությունների ուսումնասիրությունը հղիության փոքրեր ժամկետներում վիրուսային գրիպով վարակված ծննդկանների ընկերքում ցույց տվեց, որ ՊՆՖ-ի ակտիվության մակարդակը էմբրիոպաթիայի դեպքում չի փոփոխվում, բայց 26%-ով նորմայի համեմատ պակասում է սեթոպաթիայի ժամանակ: Նախառակ դրան, ԿԿ-ի ակտիվությունը էմբրիոպաթիայի դեպքում 46%-ով պակասում է, իսկ սեթոպաթիայի ժամանակ 25%-ով ավելանում: Ընդ որում, խրոնիկական ներարգանային հիպոքսիայով կամ հիպոպրոֆիայով ծնված երեխաների թիվը համընկնում է ԿԿ-ի ակտիվության անկման հետ:

## THE INVESTIGATION IN SOME PREGNANCY PATHOLOGIES OF PLACENTAL PURINNUCLEOSIDE PHOSPHORILASE AND CREATINE KINASE

J.I. Akopian, L.S. Nersesova, G.O. Meliksetian, Z.S. Mkrtchian, M.G. Gazariants,  
S.A. Kosian, V.G. Frolov, M.A. Voskanian

The changes of placental purinnucleoside phosphorilase (PNP) and creatine kinase (CK) activities during pregnancy complicated by viral infection are shown.

PNP activity has not changed in case of embryopathy, but decreased approximately to 26% in case of setopathy. At the same time the placental CK activity has decreased to 46% during embriopathy and increased to 25% in case of setopathy. Simultaneously it has been observed a correlation between CK activity decrease and fetus intrauterine hypoxia and hypotrophy.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Մկրտչյան Յ.Ս., Գազարյան Մ.Գ., Մելիքսեթյան Գ.Օ., Ակոպյան Զ.Ի. Медицинская наука Армении НАН РА, 2000, т.40, 1, с.100.
2. Ներսեսյան Լ.Ս., Կոսյան Ս.Ա., Ակոպյան Զ.Ի. Ж. Эвол. биохим. и физиол., 1986, 1, с. 89.
3. Ներսեսյան Լ.Ս., Կոսյան Ս.Ա., Ակոպյան Զ.Ի. Биол. ж. Армении, 1988, 12, с.976.
4. Ներսեսյան Լ.Ս., Ակոպյան Զ.Ի., Արությունյան Ա.Վ., Լыжлова С.Н. Медицинская наука Армении НАН РА, 2000, т.40, 2, с.54.
5. Ahmad S.G., Pritchard R.H. Mol. and Gen. Genet., 1969, 107, p. 351.
6. Bais R., Edwards J.B. CRC Crit. Rev. in Clin. Lab. Science., 1982, 16, p. 291.
7. Hirshorn R. Clin. Immunol. Immunopathol., 1986, 40, p.157.
8. Martin D.W., Gelfand E.W. Ann. Rev. Biochem., 1981, 50, p. 845.
9. Moriwaki Y., Yamamoto T., Higashino K. Histol. Histopathol., 1999, 14, p.1321.
10. Pruslin F.H., Reem G.H. J. Immunol. Methods, 1980, 34, p.127.
11. Yamamoto T., Moriwaki Y., Matsui K. et al. Arch. Dis. Child., 1999, 81, p.179.



**ФЕНОТИПИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПЕРИОДИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ У ДЕТЕЙ И ПОДБОР ОПТИМАЛЬНЫХ ДОЗ КОЛХИЦИНОТЕРАПИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ГЕНОТИПА**

В.А. Аствацатрян, А.Г. Саркисян, Т.Ф. Саркисян, И.Т. Арзуманян

*/Ереванский государственный медицинский университет им. М. Герацци,  
кафедра педиатрии N1, Центр мед. генетики НАН РА/  
375025 Ереван, ул. Корюна, 2*

**Ключевые слова:** периодическая болезнь, генотип, фенотип, колхицин

Генетическими исследованиями периодической болезни (ПБ) выявлено, что ген, ответственный за развитие ПБ, находится на коротком плече 16-й хромосомы [10,15,18]. Он кодирует белок — пирин (маринострин), который состоит из 781 аминокислоты [19,20].

Клинически ПБ характеризуется приступообразно наступающими кратковременными приступами серозита (абдоминалгия, торакалгия, артралгия) с обязательным повышением температуры. Нами выявлено, что в 70% случаев манифестация заболевания происходит у детей в возрасте до семи лет [1,2,4]. Однако при нетипичных клинических проявлениях, поздней манифестации заболевания, отсутствии отягощенной наследственности диагноз ПБ нередко затруднителен. В связи с этим, изучение генных мутаций при ПБ становится особенно актуальным как в целях диагностики, так и тактики лечения.

В настоящее время наиболее эффективным методом лечения ПБ является широко применяемая во всем мире колхициноterapia. Препарат обладает противовоспалительным, иммуномодулирующим, антимиотическим действием [1,7,13,16,17,22]. Учитывая побочные эффекты колхицинотерапии [3,6,8,9,12,14,23], крайне важен подбор оптимальных доз колхицина при разных формах ПБ.

В наших предыдущих работах [4,5] установлено, что колхициноterapia должна проводиться в соответствующих оптимальных дозах с учетом пола, возраста, клинической формы, наследственной отягощенности, срока манифестации, осложнений и индивидуальной реакции больного. Нами выработаны также оптимальные дозы колхицина исходя из массы больного.

Целью настоящей работы является изучение клинических особенностей ПБ в зависимости от генотипа, а также определение оптимальных доз колхицина, на основе разных мутаций ПБ.

**Материал и методы**

Определение оптимальных доз колхицина проводилась на кафедре педиатрии N1 Республиканского детского центра по изучению ПБ и на базе Детской республиканской клинической больницы. Проанализированы истории болезни, карты диспансерного наблюдения, где подробно представлены данные о месте проживания больного, манифестации заболевания, указан генеалогический



анамнез больного, клинические особенности, оптимальные дозы колхицина, а также побочные эффекты лечения, если они имелись. Эффективность колхицинотерапии изучена у 400 больных в возрасте от 9 месяцев до 15 лет.

Генетические исследования проводились у 139 больных (61% мальчиков, 39% девочек) в Центре медицинской генетики НАН РА. Все больные были армяне и только один — езид. Выявление мутации проводилось методом экстракции ДНК с последующей амплификацией с помощью PCR.

#### Результаты и обсуждение

Анализ генетических данных показал, что в армянской популяции ПБ у детей характеризуется как гомозиготными, так и гетерозиготными формами. Обследованные больные были разделены на 4 группы: I — гомозиготы, II — сложные гетерозиготы, III — гетерозиготы и IV — с наличием клинических проявлений ПБ, но не выявленными мутациями (табл. 1).

Таблица 1

Результаты генетических исследований у больных ПБ

| Мутации                             | Число больных |             |
|-------------------------------------|---------------|-------------|
|                                     | абс.          | %           |
| <b>Гомозиготы, I гр.</b>            | <b>46</b>     | <b>33,1</b> |
| M694V/M694V                         | 44            | 95,7        |
| M680I/ M680I                        | 2             | 4,3         |
| <b>Сложные гетерозиготы, II гр.</b> | <b>79</b>     | <b>56,8</b> |
| M694V/V726A                         | 32            | 40,5        |
| M694V/ M680I                        | 25            | 31,6        |
| M680I/V726A                         | 14            | 17,7        |
| M694V/R761H                         | 4             | 5,1         |
| V726A/F479U                         | 2             | 2,5         |
| M694V/E148Q                         | 1             | 1,3         |
| M680I/R761H                         | 1             | 1,3         |
| <b>Гетерозиготы — III гр.</b>       | <b>9</b>      | <b>6,5</b>  |
| M694V                               | 3             | 33,3        |
| V726A                               | 3             | 33,3        |
| M680I                               | 3             | 33,3        |
| <b>Не выявлены мутации — IV гр.</b> | <b>5</b>      | <b>3,6</b>  |

Как видно из данных табл. 1, из 139 обследованных больных у 46 выявились гомозиготные формы, у 79 — сложные гетерозиготы, у 9 — гетерозиготы и у 5 больных, несмотря на яркую клиническую картину ПБ, мутации обнаружить не удалось.

Анализ клинических данных больных I группы показал, что из 44 больных с мутациями M694V в гомозиготной форме у 89% заболевание проявилось до трёх лет. В 79% случаях отмечалась наследственная отягощённость по ПБ, у них была смешанная форма заболевания с превалированием абдоминалгии. У боль-



шинства детей этой группы наблюдалась кратковременная миалгия, артралгия или артрит. Установлено, что у больных с гомозиготной формой мутации M694V в 15,9% случаев отмечалась амилоидная нефропатия, 29,5% — гепатоспленомегалия, 20,4% — гепатомегалия, 6,8% — спленомегалия. Превалирование гепатомегалии над спленомегалией, на наш взгляд, можно объяснить сопутствующим поражением желудочно-кишечного тракта (холецистохолангит, дискинезия и т.д.).

Нами было выявлено, что у больных этой группы мутации M680I заболевание проявилось до трех лет. У них была смешанная форма ПБ, у одного имелась отягощенная наследственность (больной отец). У другого отмечалась транзиторная протеинурия, которая исчезла после колхицинотерапии (0,04 мг/кг).

Анализ клинических данных II группы (сложные гетерозиготы) показал, что процент наследственной отягощенности у больных с мутациями M694V/V726A, M694V/M680I выше, чем у M680I/V726A (табл. 2). Более ранняя манифестация заболевания, а также более выраженные клинические проявления смешанных и абдоминальных форм ПБ отмечались у больных, имеющих мутацию генотип M694V. Относительно большой процент гепатомегалии — 21% у больных с мутацией M680I/V726A, на наш взгляд, можно объяснить наличием сопутствующей патологии.

Таблица 2

Фенотипические проявления у сложногогетерозиготных больных (%)

| Критерии                     | M694V/V726A<br>n=32 | M694V/M680I<br>n=25 | M680I/V726A<br>n=14 |
|------------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| Отягощенная наследственность | 43                  | 56                  | 35                  |
| Манифестация до 3 лет        | 43                  | 40                  | 14                  |
| Миалгия                      | 31                  | 50                  | 28                  |
| Артрит                       | 15                  | 24                  | -                   |
| Смешанная форма              | 89                  | 60                  | 28                  |
| Абдоминальная форма          | 11                  | 28                  | 28                  |
| Торакальная форма            | -                   | 12                  | 42                  |
| Гепатомегалия                | 15                  | 28                  | 21                  |
| Гепатоспленомегалия          | 9,3                 | 8                   | -                   |
| Спленомегалия                | -                   | 4                   | -                   |
| Амилоидоз                    | 9,3                 | 12                  | -                   |

Необходимо отметить, что имеющиеся сложные гетерозиготы (M694V/M680I — 12%, M694V/V726A — 9,3%) с амилоидной нефропатией являются неоспоримым доказательством того, что мутация M694V как в гомозиготной, так и гетерозиготной формах является фактором риска для развития амилоидоза, в связи с чем лечение колхицином при наличии данной мутации необходимо проводить непрерывно: при гетерозиготных формах — 0,03–0,04 мг/кг, при гомозиготных формах — 0,05 мг/кг, а при амилоидной нефропатии необходимо назначать дозу колхицина 0,05 мг/кг; при необходимости можно повысить дозу, не доводя ее до токсической дозы — 0,1 мг/кг [11]. Таким образом, можно заключить, что прогностически важен не только характер генетического наследования (гомозигота или гетерозигота), но и вид отдельной мутации, входящей в генотип.

Проведенные исследования показали, что у одного больного с мутацией M694V/R761H отмечалась амилоидная нефропатия, при остальных сложных ге-



гетерозиготных формах (мутации V726A/F479U-2, M680I/R761-1, M694V/ E148Q) заболевание протекало либо легко, либо средней тяжести. Заболевание детей с этими мутациями проявилось после 3–4 лет. Клинически болезнь проявлялась чаще в виде торакалгии и отмечалась умеренной частотой. В таких случаях колхициноterapia назначается 0,02–0,03 мг/кг. Возможно также назначение колхицинотерапии только перед приступом, во время ауры.

Анализ клинических данных III группы (гетерозиготы) показал, что у 8 больных имеется явная клиническая картина с повышением температуры тела, абдоминалгией, торакалгией. У всех больных данной группы отмечалась манифестация после 3 лет, у трех выявилась наследственная отягощенность по ПБ, у двух отмечалась гепатоспленомегалия. Ни одного случая амилоидной нефропатии в данной группе не было. В таких случаях колхициноterapia назначалась либо перед приступом во время ауры, либо ежедневно — 0,02 мг/кг в сутки. Один из 9 больных с мутацией V726A — езид, отец которого болеет ПБ и получает колхициноterapia. Интересно отметить, что у одной больной (мутация M694V) с выраженной наследственной отягощенностью (две сестры, отец, тетя, дядя болеют ПБ) не было ни одного приступа ПБ. Вопрос, при каких обстоятельствах гетерозиготные мутации в одних случаях клинически проявляются, а в других нет, остается пока открытым, обуславливая необходимость дальнейших научных исследований. Возможно, проявление мутации гена при ПБ с невыявленными клиническими симптомами обусловлено наличием других генов-модификаторов и зависит от факторов окружающей среды [21].

Анализ клинических данных больных IV группы показал, что у всех больных этой группы отмечалась явная клиническая картина ПБ: повышение температуры, абдоминалгия, торакалгия и выявление асептического серозита с помощью ЭхоКГ и рентгенографии грудной клетки. Несмотря на наличие клинических симптомов ПБ, у двух больных отмечались и некоторые редко встречающиеся симптомы ПБ: диэнцефальный синдром, кожные проявления, вторичная коагулопатия. Назначение оптимальных доз колхицина у больных этой группы привело к стойкому эффекту колхицина.

Исходя из вышеизложенного, можно допустить, что генетическое отрицание мутации ПБ еще не является отрицанием ПБ вообще. Возможно, оно связано с еще необнаруженными мутациями, а также проявлениями таких заболеваний, как “Familial Hibernian Fever” и “Hyperimmunoglobulinemia D”, которые пока не имеют четких диагностических критериев, что требует дальнейших научных изысканий.

Таким образом, можно заключить, что наличие совокупности клинического диагноза с генетическим анализом при ПБ позволяет наметить пути для отбора оптимальных доз колхицинотерапии.

Поступила 19.02.02

**ՊԱՐԲԵՐԱԿԱՆ ՀԻՎԱՆԴՈՒԹՅԱՄԲ ՏԱՌԱՊՈՂ ԵՐԵԽԱՆԵՐԻ ՖԵՆՈՏԻՊԱՅԻՆ ԴՐՍԵՎՈՐՈՒՄԸ ԵՎ ԿՈՆԽԵՐՑԻՆԱՅԻՆ ԹԵՐԱՊԻԱՅԻ ՕՊՏԻՄԱԼ ԳԵՂԱՉՓԵՐԻ ՈՐՈՇՈՒՄԸ ԿԱՆՎԱԾ ԳԵՆՈՏԻՊԻՑ**

Վ.Ա. Աստվածատրյան, Հ.Գ. Սարգսյան, Թ.Ֆ. Սարգսյան, Ի.Տ. Արզումանյան

Պարբերական հիվանդության ՊՆ ուսումնասիրման կենտրոնում որոշվել է կոլիսիցինի արդյունավետությունը 9 ամս. մինչև 15 տարեկան երեխաների մոտ: Գենետիկական հետազոտությունները կատարվել են ՀՀ ԳԱ բժշկական գենետիկայի կենտրոնում: Ուսումնասիրված հիվանդներին բաժանել ենք 4 խմբի. Առաջին խումբը կազմել են հոմոզիգոտ



հիվանդները (M694V/M694V, M680I/M680I), երկրորդ խումբը կազմել են բարդ հետերոզիգոտները՝ 56,8% (M694V/V726A, M694V/M680I, M680I/V726A, M694V/R761H, V726A/F479U, M694/E148Q, M680I/R761), երրորդ խումբը՝ հետերոզիգոտ մուտացիա կրող հիվանդները - 6,5% (M694V, V726A, M680I), չորրորդ խումբը կազմել են այն երեխաները, որոնց մոտ որևէ մուտացիա չի հայտնաբերվել, սակայն ունեցել են ՊՆ այս կամ այն կլինիկական դրսևորումը:

M694V/M694V գենոտիպ ունեցող երեխաների մոտ հիվանդության վաղ մանիֆեստացիան մինչև 3 տարեկան հասակը դիտվել է 89% դեպքերում, ձգձգված ժառանգական անամնեզ՝ 79%, մեծ հաճախականությամբ են ընդգրկվել հիվանդության խառը ձևերը և հոդերի բորբոքումը, հեպատոսպլենոմեգալիան այս խմբի հիվանդների մոտ կազմել է 29,5%, երիկամների ամիոլիդ ախտահարումը՝ 15,9% և ընդունել են կոլիսիցինի բարձր դեղաչափեր (0,05 մգ/կգ) կշիռն: Մեր հետազոտությունները վկայում են, որ երկրորդ խմբի հիվանդների մոտ դիտվել են կլինիկական որոշ փոփոխականներ: Ներքոհիշյալ գործոնները առավելապես դրսևորվել են բոլոր այն դեպքերում, երբ առկա է գենոտիպում M694V մուտացիան: Վաղ մանիֆեստացիա, ՊՆ խառը ձևեր, ժառանգական գործոնի առկայություն, հեպատոսպլենոմեգալիա - 9,3%, 8%, ամիոլիդ նեֆրոպաթիա 12% համապատասխանաբար հետյալ մուտացիաներում (M694V/V726A), (M694V/M680I): Վերոհիշյալ խմբի երեխաների մոտ օգտագործել ենք կոլիսիցինի միջին դեղաչափեր (0,03-0,04 մգ/կգ): Երրորդ խմբի հիվանդների մոտ ՊՆ ունեցել է ուշ մանիֆեստացիա, ոչ հաճախակի նոսպաներ, գերակշռել է հիմնականում ՊՆ կրծքային ձևը, չեն դիտվել ամիոլիդոզի դեպքեր: Կոլիսիցինը տրվել է միջին դեղաչափերով (0,02 մգ/կգ), կամ ատրայի շրջանում: Մեկ հիվանդ որն ունի արտահայտված ձգձգված ժառանգական անամնեզ, կրել է M694V մուտացիան, սակայն չի ունեցել որևէ կլինիկական դրսևորում: Չորրորդ խմբի երեխաների մոտ, չնայած մուտացիաների բացակայությանը դիտվել են ինչպես հիվանդության հիմնական կլինիկական ձևերը, այնպես էլ՝ ադիպիկ ձևեր՝ դիֆերենցիալ սինդրոմ, երկրորդային կոագուլոպաթիա և այլն: Նման հիվանդների մոտ կոլիսիցինի օպտիմալ դեղաչափերի կիրառումը տրվել է կայուն թերապևտիկ արդյունք: Այսինքն մուտացիայի բացակայությունը դեռ չի բացառում ՊՆ առկայությունը: Նմանապես է, որ այս մուտացիաների բացակայությունը պայմանավորում է այնպիսի հիվանդությունների առկայությունը ինչպիսին են Hyper IgD, Familial Hibernian Fever, որոնք դեռևս չունեն կայուն ախտորոշիչ ցուցանիշներ և կարիք ունեն հեղազա գիտական հետազոտությունների: Այսպիսով, ՊՆ կլինիկական դրսևորումը և գենետիկական հետազոտությունների համադրումը նոր ճանապարհներ են մշակում կոլիսիցինային թերապիայի ճիշտ դեղաչափերի կիրառման համար:

#### PHENOTYPE CORRELATIONS OF FMF IN CHILDREN AND DOSES OF COLCHICINE THERAPY DEPENDENT ON THE GENOTYPE

V.A. Astvatsatryan, H.G. Sargsyan, T.F. Sarkisian, I.T. Arzumanyan

In the FMF Center at Republic Children's Hospital we determined the clinical efficiency of colchicine therapy in different clinical forms of FMF in 400 patients aged from 9 months to 15 years old. Missense mutations investigation of MEFV gene was determined in the Genetic Center of RA. Our investigations have established, that there are significant differences in phenotypical characteristics between the patients with diverse mutations. The patients were distributed into four groups; in the first one were included homozygous - 33,1% MEFV mutations (M694V/M694V, M680I/M680I), in the second one compound heterozygous MEFV mutations (M694V/V726A, M694V/M680I, M680I/V726A, M694V/R761H, V726A/F479U, M694/E148Q, M680I/R761), in the third one there were included heterozygous MEFV mutations (M694V, V726A, M680I), in the fourth group there were included patients without any mutations, but with some clinical symptoms of FMF.



Patients with M694V/M694V genotype were found to have an earlier age manifestation (until three years), hereditary factors, a higher frequency of mixed forms and joint involvement, hepatosplenomegaly, amyloidosis and higher colchicine dose – (0,05mg/kg). That patients of the second group have had some differences: earlier manifestation, higher hereditary factors and mixed forms in those who have M694V genotype, hepatosplenomegaly, amyloidosis (M694V/V726A), hepatosplenomegaly, amyloidosis (M694V/M680I). We used average doses of colchicine in the second group (0,03-0,04mg/kg). Patients of the third group have had later age manifestation, lower frequency of attacks, mainly thoracic pain and no amyloidosis. Doses of colchicine in this group are averagely 0,02mg/kg given before attacks of FMF. One patient in this group carried a single mutation M694V without any clinical manifestation, maybe it depended on some climatic factors. In the fourth group the optimal doses of colchicine therapy have had a stable therapeutic effect. The absence of mutations in this group possibly condition either unknown mutations, or such diseases as Hyper IgD, Familial Hibernian Fever, which are clinically expressed as FMF, but are not diagnosed in Armenia yet, and demand future scientific research.

Thus, we have established that genotype-phenotype correlations are important for determination of the optimal doses for colchicine therapy.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Аствацатрян В.А., Торосян Е.Х. Периодическая болезнь у детей. Ереван, 1989.
2. Аствацатрян В.А., Торосян Е.Х., Епископосян Л.М. и др. Медицинская наука Армении, НАН РА, 1995, 1–2, с.30.
3. Кочубей Л.Н., Татевосян К.Г. Ревматология, 1985, 2, с.61.
4. Саркисян А.Г. Лечение периодической болезни у детей и коррекция метаболизма мембранных фосфолипидов: Автореф. дис. канд. мед. наук. Ереван, 1998.
5. Astvatsatryan V., Sargsyan H., Arsumanian I. Colchicine treatment with the children suffering from Familial Mediterranean Fever (FMF), FMF II International Conference, Antalia, Turkey, 2000, p.103.
6. Ben-Chetrit E., Levy M. Semin. Arthritis. Rheum., 1991, 20, 4, p.241.
7. Ben-Chetrit E., Levy M. Lancet, 351:28, 1998, p.659.
8. Caraco Y., Putterman C., Rahaminov R., Ben-Chetrit E. J. Rheumatol., 1993, 19, 3, p.494.
9. Fradkin A., Yahav J., Zemer D., Jonas A. Isr. J. Med.Sci., 1995, 31, 10, p.616.
10. Gruberg L., Aksentijevich I., Pras E. et al. Am. J. Reprod. Immunol., 1992, 28, 3-4, p.241.
11. Harpey J.P. Ann. Med. Interne (Paris), 1981, 132, 7, p.490.
12. Levy M., Spino M., Read S.E. Pharmacotherapy, 1991, 11, 3, p.196.
13. Majeed H.A., Barakat M. Eur. J. Pediatr., 1989, 148, p.636.
14. Peters RS., Lehman TJ., Schwabe AD. West. J. Med., 1983, 138, 1, p.43.
15. Pras E., Aksentijevich I., Levy E., Gruberg L. et al. Hum. Genet., 1994, 94, 94, p.576.
16. Pras M. FMF II International Conference, Antalia, Turkey, 2000, p.8.
17. Putterman C., Ben-Chetrit E., Caraco Y., Levy M. Semin. Arthritis Rheum., 1991, 21, 3, p.143.
18. Shohat M., Bu X., Shohat T. et al. Am. J. Med. Genet., 1992, 51, 6, p.1349.
19. The French FMF Consortium. Nat.Genet., 1997, 17:25.
20. The International FMF Consortium. Cell, 90:797.
21. Tolun A. FMF II International Conference, Antalia, Turkey, 2000, p.15.
22. Tunca M. FMF II International Conference, Antalia, Turkey, 2000, p.50.
23. Zemer D., Livneh A., Danon Y.L. et al. Arthritis Rheum., 1991, 34, 8, p.973.



УДК 616.24-036.12: 616.12-008.331]-085.225.2

**РЕГРЕССИЯ ГИПЕРТРОФИИ ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКА ПОД ВЛИЯНИЕМ  
БЛОКАТОРА РЕЦЕПТОРОВ АНГИОТЕНЗИНА II ЛОЗАРТАНА У БОЛЬНЫХ  
ХРОНИЧЕСКИМИ ОБСТРУКТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЛЕГКИХ**К.Г. Адамян<sup>1</sup>, Р.Р. Франгулян<sup>2</sup>, Л.Л. Джанджапанян<sup>2</sup><sup>1</sup>НИИ кардиологии им. Л.А. Оганесяна МЗ РА,<sup>2</sup>Медицинское объединение "Диагностика"/

375078 Ереван, Маркаряна, 6/1

**Ключевые слова:** хронические обструктивные заболевания легких, гипертрофия правого желудочка, лозартан

Проблема хронических обструктивных заболеваний легких (ХОЗЛ) в последние годы во всем мире, особенно в индустриально развитых странах, приобретает все большую медико-социальную значимость, занимая одно из первых мест в мире по показателям заболеваемости и смертности [1, 10,]. ХОЗЛ стоят на IV месте среди всех причин летальности, и этот показатель не имеет тенденции к снижению [12]. В Европе ХОЗЛ занимают третье место среди основных причин смертности [13].

Осложняя течение ХОЗЛ, легочная гипертензия и хроническое легочное сердце являются непосредственной причиной преждевременной инвалидизации и смерти больных [2,6]. Лечение больных с сердечно-сосудистыми осложнениями ХОЗЛ продолжает оставаться одной из важных проблем пульмонологии, так как несмотря на определенные успехи в этой области, применяющиеся методы лечения не обеспечивают комплексного воздействия на основные звенья патогенеза легочной гипертензии и хронического легочного сердца, и в связи с этим результаты длительного активного лечения остаются неудовлетворительными.

В настоящее время в кардиологической практике широко используются препараты, блокирующие повышенную активность ренин-ангиотензиновой системы (РАС) – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента и блокаторы рецепторов ангиотензина II (АГ II). О высокой эффективности этих препаратов в лечении больных с эссенциальной артериальной гипертензией и хронической сердечной недостаточностью свидетельствуют данные литературы [3–5,9,14]. Однако данных относительно применения фармакологических блокаторов РАС в коррекции сердечно-сосудистых осложнений при ХОЗЛ недостаточно.

Целью настоящего исследования явилось изучение возможности регрессии гипертрофии правого желудочка при длительной терапии блокатором рецепторов АГ II лозартаном у больных ХОЗЛ.

**Материал и методы**

Было обследовано 23 больных ХОЗЛ (средний возраст  $61.2 \pm 3.8$ ), в комплексную терапию которых был включен блокатор рецепторов АГ II лозартан. Лозартан назначался в дозе 12,5 мг однократно утром в течение 6 месяцев, и 2 больным с сопутствующей артериальной гипертензией в дозе 25 мг в день в течение первого месяца лечения с последующим снижением дозы до 12,5 мг в



сутки в последующие 5 месяцев. Основу базисной терапии у больных составили бронхолитики и мукоурегуляторы. Антибактериальная терапия назначалась больным с наличием активного воспалительного процесса в бронхолегочном аппарате. Переносимость терапии была хорошая, побочных явлений не возникло.

Эхокардиографическим методом (аппараты Sonos-100, фирма Hewlett Packard, США и Ultramark-9, фирма ATL, США) определяли толщину миокарда правого желудочка (ПЖ) (ТМПЖ), конечные систолический и диастолический объемы ПЖ (КСО и КДО).

Исследования проводились до начала лечения лозартаном и в процессе его через 1, 3 и 6 месяцев.

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли с помощью программы "Excel 2000", "Access 2000" на персональном компьютере IBM PC AT Pentium III с использованием стандартных методов вариационной статистики с вычислением критерия  $t$  Стьюдента.

#### Результаты и обсуждение

В таблице представлена динамика гипертрофии ПЖ и его объемных показателей (КСО и КДО) под влиянием лозартана.

Таблица

Динамика гипертрофии ПЖ и его объемов под влиянием лозартана у больных ХОЗЛ

| Показатель           | Период исследования |                              |                             |                             |
|----------------------|---------------------|------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
|                      | До лечения          | Через 1 мес.                 | Через 3 мес.<br>$p < 0,001$ | Через 6 мес.<br>$p < 0,001$ |
| ТМПЖ, см             | $0,52 \pm 0,02$     | $0,50 \pm 0,01$<br>$p > 0,2$ | $0,46 \pm 0,01$             | $0,38 \pm 0,01$             |
| КСО, см <sup>3</sup> | $27,3 \pm 1,8$      | $22,4 \pm 2,1$<br>$p > 0,1$  | $16,2 \pm 1,7$              | $9,2 \pm 1,4$               |
| КДО, см <sup>3</sup> | $42,4 \pm 2,1$      | $36,4 \pm 3,5$<br>$p > 0,2$  | $28,1 \pm 1,6$              | $21,7 \pm 1,7$              |

Анализ полученных данных показал, что к концу 3-го месяца лечения у больных регистрировались достоверные изменения ТМПЖ и объемов ПЖ. В последующем прослеживалось дальнейшее улучшение изучаемых показателей. К концу срока наблюдения ТМПЖ уменьшилась в среднем на 27%, КСО и КДО — на 66 и 49% соответственно.

Результаты исследования свидетельствуют, что длительная терапия лозартаном приводит к регрессии гипертрофии ПЖ и уменьшению его размеров у больных ХОЗЛ.

В эксперименте показано, что лозартан препятствует развитию гипертрофии ПЖ при легочной гипертензии, а также приводит к регрессии структурно-функциональных изменений гипертрофированного левого желудочка, к уменьшению количества интерстициального коллагена, толщины резистивных сосудов и периваскулярного фиброза в результате изменения соотношения между миоцитами и коллагеном в пользу миоцитов [8,7,11]. Наблюдаемая в наших исследованиях регрессия гипертрофии ПЖ под влиянием лозартана может быть объяснена подавлением трофической роли гуморальных факторов, стимулирующих клеточный рост, и устранением известного митогенного эффекта АГ II в отношении фиброзной ткани, что позволяет отнести лозартан к лекарственным средствам, способным восстанавливать эластичность и податливость миокарда.



Таким образом, вышеизложенное позволяет заключить, что лозартан является высокоэффективным средством коррекции сердечно-сосудистых осложнений при ХОЗЛ.

Поступила 19.09.00

**ԱՆԳԻՏԵՆԶԻՆ II ՌԵՑԵՊՏՈՐՆԵՐԻ ԲԼՈԿԱՏՈՐ ԼՈՑԱՐՏԱՆԻ  
ԱՉԴԵՑՈՒԹՅՈՒՆԸ ԱՉ ՓՈՐՈՔԻ ԳԵՐԱՃԻ ՀԵՏՉԱՐԳԱՅՄԱՆ ՎՐԱԾՈՒՅԵՐԻ  
ԽՐՈՆԻԿԱԿԱՆ ՕՐՍՏՐՈՒԿՏԻՎ ՀԻՎԱՆՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐՈՎ ՀԻՎԱՆԴՆԵՐԻ ՄՈՏ**

Կ.Գ. Ադամյան, Ռ.Ռ. Ֆրանգուլյան, Լ.Լ. Ջանջանյան

Թոքերի խրոնիկական օբստրուկտիվ հիվանդություններով 23 հիվանդների մոտ ուսումնասիրվել է լոզարտանի ազդեցությունը (օրեկան 12,5 մգ 6 ամսվա ընթացքում) աչ փորոքի զերանի վրա:

Դոպլեր-արձագանքաստացիայի մեթոդով ուսումնասիրվել է աչ փորոքի պարի հաստությունը, նրա վերջնային սիստոլիկ և վերջնային դիաստոլիկ ծավալները: Մրացված փայլները ցույց են տվել, որ լոզարտանով բուժման արդյունքում փեղի է ունենում աչ փորոքի զերանի հեղադարձում, վերջնային սիստոլիկ և վերջնային դիաստոլիկ ծավալների հավասարի փոքրացում:

Այսպիսով, լոզարտանը կարող է առաջարկվել սիրտ-անոթային խանգարումների բուժման համար թոքերի խրոնիկական օբստրուկտիվ հիվանդությունների ժամանակ:

**REGRESSION OF RIGHT VENTRICULAR HYPERTROPHY UNDER THE INFLUENCE  
OF THE ANGIOTENSIN II RECEPTOR BLOCKING AGENT LOSARTAN IN PATIENTS  
WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE**

K.G. Adamian, R.R. Frangulyan, L.L. Janjanyan

The effect of treatment with the type 1 angiotensin II blocking agent losartan on the right ventricular (RV) hypertrophy in 23 patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) was studied. The patients were receiving losartan (12,5 mg/d for 6 months) to complement existing therapy. Doppler echocardiographic studies were performed to measure RV wall thickness and RV end-systolic and end-diastolic volumes.

The results obtained indicate that losartan treatment causes a significant decrease of RV wall thickness and volumes.

Thus, losartan appears to have beneficial cardiac effects, suggesting a therapeutic role in the management of cardiovascular disorders due to COPD.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Barnes P.J. Managing Chronic Obstructive Pulmonary Disease. London, Science Press, 2000.
2. Celli B.R. Eur. Respir. Rev., 1999, 9, 67, p. 165.
3. Crozier I., Ikram H., Awan N. et al. Circulation, 1995, 91, p. 691.
4. Ellis M.L., Patterson J.H. Pharmacotherapy, 1996, 16, 5, p. 849.
5. Blood Press. Suppl., 1997, 1, 1, p. 42.
6. Jones P.W. Eur. Respir. Rev., 1999, 9, 67, p. 169.
7. Klinge R., Polis A., Dickstein K. et al. J. Card. Fail., 1997, 100, 2, p. 75.
8. Morrell N.W., Grieshaber S.S., Danilov S.M. et al. Am. J. Respir. Cell Mol. Biol., 1996, 14, 6, p. 526.
9. Ohita H., Satomi T., Suzuki J. et al. Nippon Yakurigaku Zasshi, 1999, 113, 6, p. 331.
10. Postma D.S., Siafakas N.M. Management of chronic obstructive pulmonary disease. Sheffield: European Resp. Journ. Ltd. Eur. Respir. Mon., 1998.
11. Rodrigo E., Maeso R., Mu-noz-Garcia R. et al. J. Hypertens., 1997, 15, 6, p. 613.
12. Senior R.M., Anthonisen N.R. Am. J. Respir. Crit. Care Med., 1998, 157, 139.
13. Siafakas N.M., Vermeire P., Pride N.B. et al. ERS Consensus Statement, Eur. Respir. J., 1995, 8, p. 1398.
14. The SOLVD Investigators. Ibid, 1991, 325, p. 293.



# НОВЫЕ АСПЕКТЫ ОЦЕНКИ ДЕЙСТВИЯ НИТРАТОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ЗАСТОЙНОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Н.Н. Худабашян, Л.Р. Тумасян, А.Б. Наргизян, А.Ш. Камалян,  
Т.Г. Амазаспян, А.Р. Джуганян, Ш.Г. Мартиросян

*/Институт кардиологии им. Л. А. Оганесяна МЗ РА,  
Ереванский государственный медицинский университет им. М. Гераци/  
375044 Ереван, ул. П. Севака, 5*

**Ключевые слова:** сердечная недостаточность, диастолическая дисфункция, вазодилататоры, нитраты, антагонисты кальция, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

На протяжении последних двух десятилетий при лечении хронической застойной сердечной недостаточности (ХЗСН) широко применяются периферические вазодилататоры. В этой связи имеют значение различия в действии сосудорасширяющих препаратов, обуславливающие их выбор в зависимости от конкретной ситуации. Разграничение систолической и диастолической дисфункции миокарда привело к новым подходам в диагностике и лечении ХЗСН [2,10,13,20]. Ряд публикаций демонстрируют возможности развития диастолической сердечной недостаточности при сохранной систолической функции [3,15].

Доказано также, что даже транзиторная ишемия миокарда, снижая концентрацию макроэнергетических фосфатов и тем самым нарушая поглощение кальция саркоплазматическим ретикулом, приводит к тому, что расслабление становится замедленным и неполным. В результате этого ишемизированный участок делается менее растяжимым и давление наполнения растет [1,14]. Эпизоды ишемии в дальнейшем приводят к усугублению нарушения процессов расслабления и повышению давления наполнения. Со временем прогрессивно ухудшается как процесс сокращения, так и расслабления миокарда, что дает основание говорить о наличии нарушений расслабления миокарда почти у 90% больных ишемической болезнью сердца (ИБС) [8,9].

Не вызывает сомнения, что терапия больных с диастолической дисфункцией миокарда является индивидуальной и определяется как характером основного заболевания, так и степенью выраженности сердечной недостаточности. Естественно, что при замедленном расслаблении миокарда желательно избегать применения артериальных вазодилататоров, которые могут вызвать выраженную гипотензию [8].

Известно также, что венозное кровообращение наиболее чувствительно к действию нитратов, за ним следуют большие коронарные артерии. Эффекты нитратов приводят к снижению венозного возврата крови к сердцу и повышению коронарного кровотока. В результате увеличивается приток крови к ишемизированному миокарду вследствие снижения его напряжения и прямого дилатирующего действия на коронарные сосуды, что и оправдывает применение этой группы препаратов при ХЗСН [8,11,13,15]. Вместе с тем известно, что нит-



раты уже более 130 лет с успехом применяются при лечении ИБС. Цель данного исследования сводится к оценке действия нитратов при лечении ХЗСН у больных ИБС с учетом новых подходов к раскрытию механизмов их действия.

#### Материал и методы

Обследовано 18 больных (16 мужчин, 2 женщины) ИБС, из коих 15 в прошлом перенесли ИМ. Средний возраст —  $60,0 \pm 2,3$  лет. У всех выявлены признаки ХЗСН, соответствующие III–IVФК по классификации NYHA. Оценивалась выраженность клинических проявлений указанного синдрома — интенсивность одышки, частота сердечных сокращений (ЧСС), степень застоя в легких, размеры печени, периферические отеки.

В динамике выполнялось эхокардиографическое (ЭХО-КГ) исследование с определением конечных систолического (КСО) и диастолического (КДО) объемов ЛЖ, фракции выброса (ФВ), фракционного укорочения (ФУ), скорости сокращения циркулярных волокон миокарда ( $V_{cf}$ ). Структура диастолического наполнения ЛЖ оценивалась по степени изменения доплеровского спектра трансмитрального диастолического потока (ТМДП) в покое с определением раннего наполнения ЛЖ ( $V_e$ ), максимальной скорости потока в систолу предсердий ( $V_a$ ) и соотношения  $V_e/V_a$ , отражающего структуру диастолического наполнения ЛЖ.

Лечение проводилось нитратами пролонгированного действия (НПД) — изосорбид мононитрат (40 мг/сут.), изосорбид динитрат (80 мг/сут.) или нитронг (19,5 мг/сут.) в сочетании с диуретиками. Пациентам с ФВ менее 40% назначались также сердечные гликозиды — дигоксин или строфантин.

#### Результаты и обсуждение

Наблюдения показали, что спустя несколько дней от начала лечения значительно улучшилось субъективное состояние больных и отмечена положительная динамика данных объективного исследования: уменьшилась интенсивность одышки, ЧСС, количество застойных хрипов в легких, периферические отеки, сократились размеры печени.

При ЭХО-КГ исследовании через 3 недели, т.е. перед выпиской, выявлена положительная динамика изучаемых показателей. Так, КСО ЛЖ уменьшился на 6,91%, КДО — на 7,9%, ФУ возросло на 25,7%,  $V_{cf}$  — на 41,8%, ФВ — на 37%, достоверно увеличился УО — на 32% ( $p < 0,05$ ), общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС) уменьшилось на 16% по сравнению с исходными данными.

Аналогично изменялись в результате проводимого лечения и параметры диастолической функции ЛЖ. Так,  $V_e$  уменьшилось на 25,2% ( $p = 0,05$ ), а  $V_a$  увеличилась на 15,3 ( $p > 0,05$ ). При этом хотя максимальная скорость потока в систолу предсердий возросла достоверно, у пяти больных при исследовании ТМДП пик, соответствующий волне  $V_a$ , вообще не выявлялся, т.е. определялся только единственный пик, что расценивалось как быстрое наполнение ЛЖ. Однако у четырех из них на фоне проведенного лечения отмечено появление второго пика наполнения желудочков, что говорит о повышении роли предсердий. Соотношение  $V_e/V_a$  достоверно уменьшилось — на 35,02% ( $p < 0,05$ ), а время изоволюмической релаксации увеличилось на 16,7% ( $p < 0,05$ ).

Давление заклинивания легочных капилляров снизилось на 19,32%, что говорит о разгрузке малого круга кровообращения. Установлено, что снижение преднагрузки и ЧСС, улучшение диастолического наполнения, уменьшение сте-



пени гипертрофии миокарда представляют собой главные направления терапевтических воздействий. С ними непосредственно связано облегчение расслабления сердечной мышцы, что содействует диастолическому наполнению левого желудочка [21]. В настоящее время средствами выбора при диастолической дисфункции миокарда с замедленным расслаблением на фоне гипертрофии либо ишемии миокарда признаны ИАПФ,  $\beta$ -адреноблокаторы и антагонисты кальция [17]. Как известно, в основе механизма сосудорасширяющего действия антагонистов кальция лежит блокада входа ионов кальция внутрь гладкомышечных клеток сосудистой стенки. Поскольку эффект кальциевых блокаторов нельзя объяснить лишь изменением условий нагрузки на миокард, можно сделать вывод о возможности действия этих препаратов непосредственно на релаксацию, а также на улучшение расслабления миокарда опосредованно, благодаря снижению выраженности ишемии [8].

Между тем известно, что повышение периферического сопротивления при ХЗСН является следствием сократительного воздействия на гладкомышечные клетки сосудов многих гормонов — адреналина, норадреналина, ангиотензина II, вазопрессина, серотонина, а общим в молекулярном механизме действия этих гормонов является повышение внутриклеточного кальция в гладкомышечных клетках сосудов. Естественно, что подавление повышения концентрации кальция под влиянием тех или иных воздействий вызывает снижение клеточной активности, в том числе сократительной.

За последние годы выявлено, что нитраты также способны блокировать эффекты ионов кальция, выгодно отличаясь от других вазодилаторов своим преимущественным воздействием на венозную систему, снижая преднагрузку [5]. Установлено также, что вследствие метаболического превращения нитратов в эндотелиальных клетках образуются метаболиты, действие которых на гладкомышечные клетки сосудистой стенки сходно с действием эндотелийзависимого расслабляющего фактора (ЭЗРФ). Полагают, что последний представляет собой оксид азота (NO), который является фармакологически активным соединением, так как активирует фермент гуанилатциклазу, которая в свою очередь катализирует образование и накопление циклического гуанозина-3'-5'-метафосфата (цГМФ) внутри клетки, вызывающего фосфорилирование протеинкиназ, из-за чего и уменьшается содержание свободного кальция в цитозоле и происходит релаксация гладких мышц венул и артерий. Не исключено при этом, наряду с вазодилатирующим эффектом, приводящим к снижению ишемии, и непосредственное воздействие на релаксацию миокарда.

Другой промежуточный метаболит нитратов — S-нитрозотил также способствует активации гуанилатциклазы и вносит определенный вклад в вызываемую ими вазодилатацию [6]. Есть мнение, что для высвобождения NO из нитратов требуется аминокислота цистеин, поскольку в процессе биотрансформации нитратов они связываются с SH-группами этой аминокислоты. Относительно небольшим пулом цистеина в эндотелиальных клетках сосудистой стенки и объясняют быстрое развитие толерантности к нитратам [6]. Те же авторы предполагают и другой механизм сосудорасширяющего действия нитратов — стимуляция высвобождения эндотелиальными клетками простагландина  $U_2$  (простациклина), который обладает синергизмом с ЭЗРФ в отношении гладкомышечных клеток сосудистой стенки, а также тормозит агрегацию тромбоцитов и высвобождение из них вазоконстрикторных и прокоагулянтных факторов. Есть указания, что



антитромбоцитарный эффект нитратов обусловлен их опосредуемым влиянием через цГМФ на связывание фибриногена с поверхностью тромбоцитов.

Безусловно, антитромбоцитарная и антитромболитическая активность данной группы препаратов имеет не только существенное терапевтическое значение, но также способствует вторичной профилактике серьезных осложнений у больных ИБС, и в частности, при развитии у них синдрома ХЗСН.

Пораженным атеросклерозом артериям, т.е. при измененном эндотелии, свойственна гиперчувствительность к вазоконстрикторным стимулам вследствие уменьшения концентрации или функциональной способности ЭЗРФ, который и вызывает релаксацию гладких мышц сосудов. Показано большое сходство между действием нитроvasодилаторов и ЭЗРФ [12, 18]. Это позволяет считать, что ЭЗРФ представляет собой эндогенный оксид натрия.

Существует мнение, что нитраты действуют преимущественно в качестве венодилаторов потому, что гладкомышечные клетки вен более чувствительны к расслабляющему действию экзогенного аналога ЭЗРФ, образующегося при биотрансформации нитратов, причем эту повышенную чувствительность объясняют тем, что в норме эндотелиальные клетки вен вырабатывают меньшее количество эндогенного ЭЗРФ.

Итак, применение НПД при лечении ХЗСН следует признать вполне оправданным. При отсутствии противопоказаний возможна комбинация их с артериальными вазодилаторами, диуретиками и при необходимости с сердечными гликозидами. Однако согласно данным литературы, как монотерапия нитратами, так и их комбинация с вазодилаторами других механизмов действия и прочими указанными выше средствами, приводя к значительному улучшению клинических и гемодинамических параметров, не улучшает значимо прогноз заболевания. В случаях развития толерантности к нитратам некоторые авторы [19] рекомендуют в комплекс лечения добавлять донаторы SH-групп, в частности ацетилцистеин или каптоприл.

Однако на основании данных контролируемых рандомизированных исследований (1991-1994гг.), в том числе по ИАПФ, можно сделать вывод, что положительное влияние каптоприла на толерантность к нитратам, вероятнее всего, обусловлено его активностью как ингибитора АПФ, а не его SH-группой. Об этом свидетельствует аналогичный эффект других ингибиторов АПФ, не имеющих SH-группы. Такое действие ИАПФ проявляется, надо полагать, в большей степени в пролонгировании антиангинального и антиишемического действия нитратов, чем в увеличении выраженности их максимального эффекта [4].

Таким образом, оценивая положительно действие нитратов на клиническое течение и гемодинамические параметры больных ХЗСН при ИБС, а также принимая во внимание данные литературы и собственный клинический опыт о способности ИАПФ замедлять прогрессирование ХЗСН и улучшать выживаемость [7], считаем целесообразным при лечении данной категории больных рекомендовать применение НПД в комбинации с ИАПФ.

*Поступила 09.02.00*



**ՆԻՏՐԱՏՆԵՐԻ ԱԶԳԵՑՈՒԹՅԱՆ ԳՆԱՀԱՏՄԱՆ ՆՈՐ ՏԵՍԱԿՆԵՐԸ ՍԻՀ  
ԵՎ ԿԱՆԳԱՅԻՆ ՍՐՏԱՅԻՆ ԱՆԲԱՎԱՐԱՐՈՒԹՅԱՄԲ ՀԻՎԱՆԴՆԵՐԻ ԲՈՒԺՄԱՆ  
ԸՆԹԱՑՈՒՄ**

Ն. Ն. Խուդաբաշյան, Լ. Ռ. Թումասյան, Ա. Բ. Նարգիզյան, Հ. Շ. Քամալյան,  
Թ. Գ. Համազասպյան, Ա. Ռ. Ջուզանյան, Շ. Գ. Մարտիրոսյան

ՍԻՀ և խրոնիկական կանգային սրտային անբավարարությամբ 18 հիվանդի մոտ ուսումնասիրվել է նիտրատների ազդեցությունը կլինիկական ախտանշանների, հեմոդինամիկական չափանիշների փոփոխման և ձախ փորոքի դիաստոլիկ դիսֆունկցիայի վրա: Բուժումը համալրվել է նաև միզամուղներով, իսկ արտամղման ֆրակցիայի 40%-ից ցածր լինելու դեպքում՝ և սրտային գլիկոզիդներով:

Հաստատվել է, որ այս կարգի հիվանդների մոտ նիտրատների կիրառումը լիովին արդարացված է: Տվյալների բացարարությունը ներ է առնում նաև վերջին տարիներին հայտնաբերված այս դեղամիջոցներին հարուկ կայցիտմի խոնների պաշարումը, հեղուկա անոթալայնիչ ազդեցությամբ և իշեմիայի նվազմամբ, նաև նրանց ուղղակի ազդեցությունը սրտամկանի ռեպասացիայի վրա:

**NEW ASPECTS OF THE NITRATES ASSESSMENT IN PATIENTS WITH CONGESTIVE  
HEART FAILURE DUE TO ISCHEMIC HEART DISEASE**

N.N. Khudabashyan, L.R. Tumasyan, A.B. Nargizyan, H.Sh. Kamalyan,  
T.G. Hamazaspyan, A.R. Juganyan, Sh.G. Martirosyan

In 18 patients with congestive heart failure due to ischemic heart disease the nitrates effect on clinical signs, hemodynamic indices and left ventricular diastolic dysfunction was examined. The treatment included also diuretics, and in case of ejection fraction < 40% – cardiac glycosides.

It was established an improvement of all abovementioned parameters due to the blockade of the Ca<sup>++</sup> effects with following vasodilatation and decrease of ischemia and by their direct influence on myocardial relaxation.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Беленков Ю. Н., Агеев Ф. Т., Мареев В. Ю. Кардиол., 1996, 9, с. 38
2. Жаринов О. И., Антоненко Л. Н. Кардиол., 1995, 4, с. 57.
3. Капелько В. И. Кардиол., 1991, 5, с.102.
4. Метелица В. И., Марцевич С.Ю., Козырева М.П., Оганов Р.Г. Кардиол., 1998, 12, с. 56.
5. Мухарлямов Н.М., Мареев В.Ю., Лобова Н.М., Григорянц Р.А. Кардиол., 1982, 2, с. 57.
6. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Кардиол., 1995, 1, с. 79.
7. Худабашян Н.Н., Наргизян А.Б., Камалян А.Ш. и др. Вопросы теоретической и клинической медицины, 1999, 8, с. 51.
8. Bonow R.O. Herz, 1991, 16, p.13.
9. Brusthaert D.L. Am. J. Coll. Cardiol., 1987, 9, p. 341.
10. Cohn J.N., Johnson G. Circulation, 1990, 81, p. 48.
11. Eichohm E. Am. J. Med., 1992, 92, p. 527.
12. Fung H.L., Chung S.J., Bauer J.A. et al. Am. J. Cardiol., 1992, 7, p. 4B.
13. Gaash W.H. Herz, 1991, 16, p. 22.
14. Grossman W. J. Coll. Cardiol., 1985, 5, p. 607.
15. Grossman W. Eng. J. Med., 1991, 325, p. 1157.
16. Heibrunn S., Shah P., Bristow M. et al. Circulation, 1989, 79, p. 483.
17. Iwase M., Gotobata I. Takagi S. et al. J. Am. Coll. Cardiol., 1987, 9, p. 1099.
18. Palmer R.M.J., Forrige A.G., Moncado E. Nature, 1987, 327, p. 524.
19. Sachner-Bernstein S., Mancini D. JAMA, 1995, 274, p.1462.
20. Spirito P., Moron S. J. Ann. Int. Med., 1988, 109, p.122.
21. S'tauffer J.-C., Gaash W.H. Progr. Cardiovasc. Dis., 1990, 32, p. 319.
22. Warren S. E., Grossman W. Herz, 1991, 16, 5, p. 33.



УДК 616.12-008.331:615.012.8:616.61-007.64

**ОСОБЕННОСТИ ЦИРКАДИАННОЙ ХРОНОЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ПОКАЗАТЕЛИ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ ПРИ РАННИХ СТАДИЯХ ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ****Г.Д.Вартанян**

*/Кафедра внутренних болезней N2,  
НИИ Ереванского государственного медицинского университета им.М.Герац/  
375025 Ереван, ул. Корюна, 2*

**Ключевые слова:** циркадианная хроноэффективность, лекарственные препараты, артериальное давление, хроническая почечная недостаточность

Хроническая почечная недостаточность (ХПН) — исход хронических заболеваний почек с постепенным и прогрессивным ухудшением клубочковых и канальцевых функций.

Одной из центральных проблем консервативного лечения ХПН является коррекция высокого артериального давления (АД) и нарушений водно-солевого обмена. Высокие показатели АД рассматриваются как фактор, способствующий прогрессированию ХПН [2, 7].

Антигипертензивные препараты различного механизма и направленности действия, как правило, имеют побочные эффекты. Не существует пока средств, способных радикально решить проблему артериальной гипертензии (АГ), в том числе и нефрогенной. Поэтому при выборе препарата или комбинации препаратов необходимы строго индивидуальный подход, учет всех положительных и отрицательных их свойств, возможное прогнозирование последствий медикаментозного вмешательства, контроль за состоянием почечных функций.

Для совершенствования профилактики, диагностики и повышения эффективности лечения перспективные возможности открывают достижения в области хронобиологии и хрономедицины. На сегодняшний день наиболее изученными в хронотерапевтическом аспекте являются антигипертензивные препараты [3–5, 8, 9, 11, 12].

Исследования последних десяти лет доказали, что хронотерапия АГ антагонистами кальция, ИАПФ,  $\beta$ -блокаторами, препаратами центрального действия, диуретиками и другими средствами позволяет добиться стабильного клинического эффекта в более ранние сроки, при меньших дозах препаратов и лучшей их переносимости, чем при их традиционном назначении без учета циркадианного ритма АД.

**Материал и методы**

Исследования проводились у 42 больных хроническим гломерулонефритом (ХГН) (22—ХПН<sub>0</sub> и 20—ХПН<sub>1</sub>) и 25 здоровых добровольцев в возрасте 16–74 года. Объективное обследование больных включало измерение АД на обеих руках каждые 3 ч, ЧСС и др. У всех больных с помощью клиренсовых методов оценивали функциональное состояние почек.

Проводились хронофармакологические исследования клофелином и фуросемидом на фоне однотипной терапии по одинаковой схеме (клофелин давали 20 больным в течение 2 недель один раз в сутки в дозе 0,15 мг, фуросемид — 22 больным в дозе 40 мг). В дни исследования время приема препарата варьировало таким образом, чтобы было возможно проследить его влияние на АД, экстре-



цию воды и электролитов: 24; 3; 6; 9; 12; 15; 18 и 21 часов. Длительность временных интервалов определялась так, чтобы обеспечить независимость наблюдений и возможность выявления индивидуальной реакции организма к воздействию лекарственных средств, т.е. с учетом фармакодинамики и фармакокинетики лекарственных средств. Исследование биоритмов было проведено по схеме индивидуального и группового исследования [1,10]. Рассчитывали биоритмологические показатели: мезор, амплитуду и акрофазу ритма (в ч.), их 95% доверительные интервалы, а также относительную амплитуду колебаний.

#### Результаты и обсуждение

По мере развития ХПН значение мезора циркадианных колебаний систолического АД (САД) повышается, и независимо от стадии ХПН его колебания в течение суток носят монотонный характер. Об этом свидетельствуют низкие значения относительных амплитуд. Акрофаза циркадианных колебаний САД у больных ХПН<sub>0</sub> наступает в дневное, а при ХПН<sub>1</sub> — в вечернее время. Значения мезоров после приема клофелина и фуросемида снижаются, однако снижение фоновых значений статистически недостоверно ( $p > 0.05$ ). Аналогичным образом не выявлены статистически достоверные изменения амплитуды этого ритма после приема препаратов.

Равноотстоящий прием клофелина в течение суток приводит к смещению акрофазы циркадианных колебаний САД на 4 ч у больных ХПН<sub>0</sub> и на 1,5 ч у больных ХПН<sub>1</sub>. К наибольшему снижению САД у больных обеих групп приводит прием клофелина около 7 ч.

Фуросемид приводит к смещению акрофаз циркадианных колебаний САД в среднем на 4 ч у больных ХПН<sub>0</sub> и на 1 ч — при ХПН<sub>1</sub>. Однако эти смещения статистически недостоверны. Таким образом, можно утверждать, что фуросемид не приводит к изменению волны циркадианных колебаний САД.

Результаты усредненно-группового анализа показали, что к наибольшему снижению САД приводит прием фуросемида около 23 ч больными ХПН<sub>0</sub>, около 9 ч — больными ХПН<sub>1</sub>.

Во временных рядах циркадианных колебаний диастолического АД (ДАД) чаще выявляется циркадианный компонент. Эти колебания статистически достоверно носят циркадианный характер у больных ХПН<sub>0</sub>. Как и при изучении САД, значения мезора циркадианных колебаний ДАД повышаются по мере развития ХПН, а амплитуды циркадианных колебаний также имеют низкие значения. Иначе говоря, до приема антигипертензивного препарата колебания ДАД и САД происходят в довольно узких пределах, практически оставаясь постоянными в течение суток. Акрофаза циркадианных колебаний ДАД у больных ХПН<sub>0</sub> наступает в утреннее, а при ХПН<sub>1</sub> — дневное время.

Клофелин приводит к достоверному смещению акрофазы циркадианных колебаний ДАД у больных ХПН<sub>0</sub> на 7 ч, ХПН<sub>1</sub> — на 2,5 ч. Максимальный гипотензивный эффект в отношении ДАД наблюдается при приеме клофелина в 6.4 ч у больных ХПН<sub>0</sub>, 1,2 ч — у больных ХПН<sub>1</sub>.

По данным усредненно-группового косинор-анализа после приема фуросемида в 95% случаев статистически достоверные циркадианные ритмы ДАД выявляются у больных ХПН<sub>1</sub>. Наблюдается также статистически недостоверное ( $p > 0.05$ ) понижение мезора ритма ДАД у больных ХПН<sub>0</sub>. Амплитуда этого ритма также не претерпевает статистически достоверных изменений, хотя и наблюдается некоторое увеличение ее значения у больных ХПН<sub>0</sub> и ХПН<sub>1</sub>.

Сравнение акрофаз циркадианных колебаний ДАД до и после приема фуросемида выявляет, что лишь у больных ХПН<sub>1</sub> диуретик приводит к статистически достоверному смещению значения этого параметра от вечерних к ночным часам.



Определенный интерес представляет сравнение акрофаз циркадианных колебаний САД и ДАД как до, так и после применения фуросемида. Установлено, что до приема фуросемида акрофаза циркадианных колебаний ДАД опережает на 2–5 ч акрофазу циркадианного ритма САД у больных ХПН<sub>0</sub>, тогда как у больных ХПН<sub>1</sub> они наступают почти в одно и то же время, т.е. наблюдается внутренняя синхронизация по акрофазе. Сравнение акрофаз циркадианных колебаний САД и ДАД после приема фуросемида также выявляет внутреннюю синхронизацию между ними.

С точки зрения гипотензивного эффекта препаратов особое значение приобретают значения батифаз циркадианных ритмов САД и ДАД.

При приеме клофелина моменты снижения САД почти совпадают у больных обеих групп. Моменты времени приема клофелина, приводящие к максимальному снижению САД и ДАД, у больных ХПН<sub>0</sub> совпадают, тогда как у больных ХПН<sub>1</sub> между этими моментами наблюдается 5–6 часовая разница.

При даче фуросемида моменты наибольшего снижения САД не совпадают у больных ХПН<sub>0</sub> и ХПН<sub>1</sub>, тогда как моменты снижения ДАД совпадают приблизительно. Моменты же батифаз САД и ДАД не совпадают практически ни в одной стадии ХПН.

В доступной литературе нами обнаружена лишь одна работа, в которой подвергнута детальному анализу биологическая временная структура гемодинамических показателей больных ХГН [6]. Прогрессирование ХПН приводит к определенным изменениям как частотного, так и амплитудно-фазовых соотношений ритмов гемодинамики. Полученные нами результаты подтверждают данные о нарушении частотного спектра циркадианных колебаний САД и ДАД у больных ХГН без признаков нарушения функционального состояния почек и у больных ХПН<sub>III</sub>. У больных же ХПН<sub>I</sub> хотя колебания САД и ДАД сохраняют свою циркадианность, однако акрофаза САД смещена к вечерним часам, а акрофаза ДАД инвертирована по отношению к данным здоровых лиц. Моменты максимального снижения (максимальная хроноэффективность) САД и ДАД под влиянием клофелина совпадают у больных ХПН<sub>0</sub>, тогда как у больных ХПН<sub>1</sub> имеется 5 часовая разница между ними. При этом в зависимости от стадии ХПН значение максимальной хроноэффективности в среднем на 10–15% превышает значение минимальной.

Отсутствие статистически достоверных изменений мезоров усредненно-групповых колебаний САД и ДАД у больных обеих групп не означает, что среднесуточный уровень этих показателей не реагирует на применение препаратов. Причина этого явления кроется в том, что больные одной и той же группы сильно отличались по значению АД, ввиду группирования их по степени развития ХПН, а не по тяжести гипертензии. Большой разброс индивидуальных данных, несмотря на индивидуальную реакцию, приводил к отсутствию статистически значимых изменений в группе. Это подтверждается и данными усредненно-группового косинор-анализа  $\Delta$ САД и  $\Delta$ ДАД, т.е. данными хронореакции сердечно-сосудистой системы. Мезоры этих показателей у больных обеих групп имеют отрицательное значение, что свидетельствует о снижении фоновых значений САД и ДАД под влиянием клофелина и фуросемида. Иначе говоря, у указанных больных от фактора времени зависит лишь степень снижения, но не характер реакции систем, регулирующих САД и ДАД.

Таким образом, полученные результаты позволяют выявить особенности нарушения циркадианных колебаний АД, определить оптимальные интервалы времени назначения гипотензивного препарата и существенно повысить эффективность применения фуросемида и клофелина, что имеет важное теоретическое и практическое значение.

Поступила 15.02.2001



**ԽՐՈՆԻԿԱԿԱՆ ԵՐԻԿԱՄԱՅԻՆ ԱՆԲԱՎԱՐԱՐՈՒԹՅԱՆ ՎԱՂ ԵՐՁԱՆՆԵՐՈՒՄ  
ԴԵՂՈՐԱՑՔԻ ՑԻՐԿԱԴԻԱՆ ՔՐՈՆՈԱԶԴԵՑՈՒԹՅԱՆ  
ԱՌԱՆՁՆԱՀԱՏՎՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ ՁԱՐԿԵՐԱԿԱՑԻՆ ՃՆՇՄԱՆ  
ՑՈՒՑԱՆԻՇՆԵՐԻ ՎՐԱ  
Գ.Ջ.Վարդանյան**

Ներագույնվել են խրոնիկական գլոմերուլոնեֆրիտով (ԽԳՆ) 42 հիվանդ՝ 22-ը առանց խրոնիկական երկամային անբավարարության (ԽԵԱ) նշանների, 20-ը ԽԵԱ I աստիճանի, որոնց մոտ իրականացվել են ֆուրոսեմիդով և կլոֆելիտով քրոնոֆարմակոլոգիական հետազոտություններ:

Մրցված տվյալները հայտնաբերել են ԽԵԱ-ն տարբեր փուլերում ԽԳՆ-ի ժամանակ զարկերակային արյան ճնշման ցիրկադիան տարանջատների խանգարումների առանձնահատկությունները և դեղանյութերի կիրառման արդյունավետությունը, հաշվի առնելով ժամանակային գործոնը:

Դեղանյութերի կիրառման քրոնոթերապիական մոդելումը, որը հաշվի է առնում կենսաբանական ժամանակային կառուցվածքների խանգարումների անհատական առանձնահատկությունները, նոր հեռանկարներ է բացում թերապիական ներգործության օրգանիզմի առանձին ցուցանիշների ընտրելական կարգավորման ասպարեզում:

**PECULIARITIES OF CYRCADIAN CHRONOEFFICIENCY OF PREPARATIONS  
IN ARTERIAL PRESSURE AT EARLY STAGES OF CHRONIC RENAL INSUFFICIENCY**

G.J.Vardanyan

We observed 42 patients with chronic diffuse glomerulonephritis (22 without chronic renal insufficiency CRI, 20 — with I stage CRI). The chronopharmacological investigations were conducted with furosemide (22 patients) and clophelinum (20 patients).

The results obtained allowed to reveal circadian peculiarities of blood pressure changes in patients with chronic glomerulonephritis at the early stages of CRI and to increase the efficiency of therapeutic remedies, taking into account the time factor. The chronotherapeutic method gives opportunities to increase the effectiveness of therapy and conduct selective correction of pathophysiological dysfunctions of the organism.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Асланян Н.Л., Крицян Э.М., Асатрян Д.Г., Ерицян Г.Ж. Хронобиология выделительной функции почек. Ереван, 1989.
2. Ермоленко В.И. Хронический гемодиализ. М., 1982.
3. Заславская Р.М., Жаманкулов К.А., Жумабаева Т.Н., Тейблум М.М. Клин. мед., 1998, 76, 4, с. 38.
4. Заславская Р.М., Жумабаева Т.Н., Жаманкулов К.А., Тейблум М.М. Клин. мед., 1998, 76, 10, с.42.
5. Заславская Р.М., Липица Г.В., Ахметов К.Ш. Клин. мед., 1996;74;9:43.
6. Курмушиева С.Ш. Биологические ритмы парциальных функций почек у больных ХГН в динамике развития почечной недостаточности. Автореф. канд. дис. М., 1985.
7. Тареев Е.М. Клиническая нефрология, 1983, 2, стр. 5.
8. Токбаева К.К., Заславская Р.М., Халберг Ф. и др. Клин.мед., 1996, 74, 8, стр. 52.
9. Guagnano M.T., Pace Palitti V., Merlitti D. et al. Clin. Exp. Hypertens., 1997;19(3):331.
10. Halberg F., Johnson E.A., Nelson W. The Physiol. Teacher, 1972;14:1-19.
11. Noel H.C., Saunders E., Smolensky M.H. Nurse Pract., 2000;25(3):2.
12. Oosting J., Struijker-Boudier H.A., Janssen B.J. Am. J. Hypertens., 1999;11;1:1109.



## СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ДОППЛЕРОГРАФИИ И ДУПЛЕКСНОГО СКАНИРОВАНИЯ В ДИАГНОСТИКЕ ВАРИКОЗНОЙ БОЛЕЗНИ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

Р.З.Агабекян

/М/О "Диагностика"/  
375078 Ереван, ул. Маркарян 6/1

*Ключевые слова:* доплерография, дуплексное сканирование, варикозная болезнь

Нарушения кровотока в глубоких венах при варикозной болезни (ВБ) нижних конечностей изучены недостаточно [1–3]. Исследование этих нарушений и определение методов их коррекции являются первоочередными задачами в аспекте современных подходов к лечению ВБ [1].

По данным ряда авторов одной из основных причин рецидивов ВБ является неверно выбранная тактика хирургического лечения вследствие недостаточно полного обследования больного в плане дифференциальной диагностики [4–6]. Данные литературы свидетельствуют, что в 53,9% случаев причиной рецидива ВБ является недостаточность клапанов глубокой венозной системы, неverified при проведении первой операции [7]. В возникновении рецидива варикозного расширения подкожных вен немаловажное значение приобретают оставление варикозно расширенной малой подкожной вены (МПВ) или прогрессирование заболевания в этой системе (7,1–19,5%) [1]. Благодаря расположению в фасциальном канале Пирогова варикоз ствола МПВ может оказаться незамеченным, и лишь прицельное внимание и дуплексное сканирование позволяют правильно оценить ее состояние [8].

### Материал и методы

Нами проанализированы данные ультразвуковой доплерографии (УЗДГ) и дуплексного сканирования (ДС) 57 больных с ВБ и 13 больных с ВБ в одной и посттромботической болезнью (ПТБ) в другой конечности, обратившихся в М/О "Диагностика".

УЗДГ проводилась на аппарате Vasoscan-VL карандашными датчиками 4,0; 8,0; 10,0 МГц, ДС – на аппарате Ultramark-9 ATL.

Методом ДС подкожный рефлюкс был выявлен в 92 конечностях (82%), глубокий рефлюкс – в 101 конечности (92%).

Допплерографически клапанная недостаточность подкожных вен была выявлена в 88, глубоких вен – в 22 конечностях.

### Результаты и обсуждение

Частота выявления рефлюкса в отдельных венозных стволах по данным ДС и УЗДГ и их сравнительная оценка представлены в таблице.

Из данных таблицы следует, что наиболее часто при ВБ была выявлена клапанная недостаточность ОБВ – факт, который, несомненно, требует адекватного внимания при выборе тактики лечения ВБ.



Таблица

| Показатели          | Число конечностей с рефлюксом |      |     |     |      |       |      |     |
|---------------------|-------------------------------|------|-----|-----|------|-------|------|-----|
|                     | ОБВ                           | ПБВ  | ГБВ | ПВ  | ЗБВ  | перф. | БПВ  | МПВ |
| ДС                  | 79                            | 32   | 6   | 28  | 3    | 37    | 87   | 34  |
| УЗДГ                | 61                            | 19   | -   | 22  | 1    | -     | 81   | 21  |
| Ложно +             | 5                             | 7    | -   | 8   | 0    | -     | 2    | 9   |
| Истинно -           | 27                            | 72   | -   | 75  | 108  | -     | 22   | 68  |
| Ложно -             | 23                            | 20   | -   | 14  | 2    | -     | 8    | 22  |
| Истинно +           | 56                            | 12   | 0   | 14  | 1    | -     | 79   | 12  |
| Чувствительность, % | 70,8                          | 37,5 | -   | 50% | 33,3 | -     | 90,8 | 35  |
| Специфичность, %    | 84                            | 91   | -   | 90  | 100  | -     | 92   | 88  |

**Примечание:** БПВ – большая подкожная вена, МПВ – малая подкожная вена, ОБВ, ПБВ, ГБВ – общая, поверхностная и глубокая бедренные вены, ПВ – подколенная вена, ЗБВ – задние большеберцовые вены.

Сравнительный анализ данных УЗДГ с данными ДС выявил следующее: из 5 конечностей с ложно-положительным доплерографическим результатом клапанной недостаточности ОБВ в 4 (при проведении ДС) выявилось высокое сафенобедренное соустье, где доплеровский датчик слопировал кровоток из устья БПВ. В одной конечности доплерографический датчик слопировал лобковую коллатераль из системы контралатеральной БПВ у больного с ВБ в одной конечности и посттромботической окклюзией наружной подвздошной вены с расширением лобковых коллатеральных вен в другой конечности.

Мы считаем, что в 5 случаях ложно-положительные результаты по клапанной недостаточности ПБВ были связаны с лоцированием БПВ или ветви БПВ у тучных больных. В этих случаях высокочастотный УЗДГ датчик (8,0 МГц) не слопировал БПВ, а 4,0 МГц датчиком не удалось четко отдифференцировать клапанную недостаточность БПВ от ПБВ.

Из 8 ложно-положительных доплеровских результатов по наличию рефлюкса в ПВ при ДС выявилась клапанная недостаточность с расширением МПВ и ветвей. Два случая ложно-положительных результатов по рефлюксу в БПВ были связаны с относительно низким ее отхождением, когда доплеровский датчик лоцировал рефлюкс из ОБВ, а описывалась при этом клапанная недостаточность БПВ в устье. В 6 конечностях доплерографически было описано нормальное состояние БПВ. Ложно-отрицательные признаки клапанной недостаточности БПВ в 4 случаях были связаны с отсутствием рефлюкса в устье БПВ и наличием его на уровне средней или дистальной трети бедра. В 2 конечностях имелось двустововое строение БПВ с отсутствием клапанной недостаточности в одном и наличием ее во втором стволе. Доплерографический датчик был поставлен на ствол с нормальной функцией клапанного аппарата.

Из таблицы следует, что клапанная недостаточность в перфорантных венах и ЗБВ не может быть точно диагностирована методом УЗДГ, так как невозможно четко отдифференцировать клапанную недостаточность ЗБВ, ветвей БПВ, либо расширенной перфорантной вены на определенном участке.

Для выявления значимости и распространенности патологии МПВ при ВБ нами проанализирована частота выявления последней у больных ВБ. По данным ДС, клапанная недостаточность МПВ была выявлена в 34 конечностях, что составило 31% общего количества конечностей с ВБ. Варикозное расширение и клапанная недостаточность БПВ была выявлена в 87 конечностях (78%).



Нами проанализирована также частота выявления разновидностей анатомического строения подкожной венозной системы у больных с ВБ. Из 111 конечностей с ВБ в 7 (6%) было выявлено двустововое строение БПВ, в 22 (22,5%) — описано высокое сафенобедренное соустье ( выше паховой складки), в 5 конечностях (5%) — рассыпной вариант строения МПВ, в 22 конечностях (22,5%) — атипичное подколенно-малосафенное соустье в латеральную либо медиальную стенку ПВ.

Атипичные ветви БПВ на уровне бедра были выявлены в 34 конечностях (31%), расширенная вена Джакомини — в 28 (25%). Таким образом, в среднем в 20% случаев при ВБ имеется та или иная особенность строения подкожных вен. Недоучет варианта строения может быть причиной рецидива ВБ в послеоперационном периоде из-за неправильной тактики оперативного лечения.

Распределение частоты выявления анатомических типов строения вен нижних конечностей представлено на рисунке.

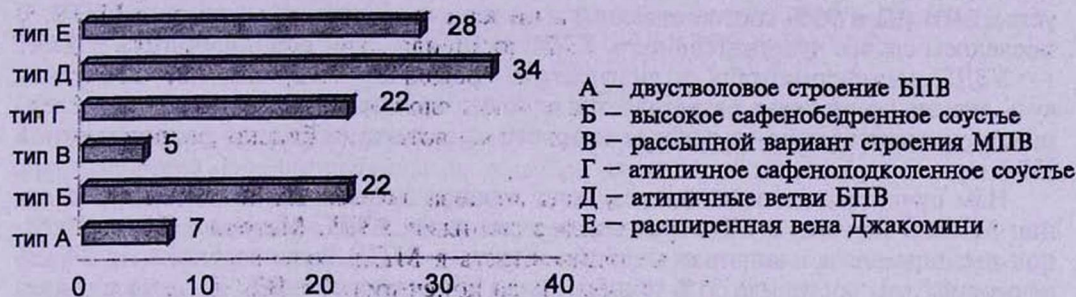


Рис. Распределение частоты выявления анатомических типов строения вен нижних конечностей.

Распознавание первичного варикозного расширения вен не представляет особых трудностей. Однако до недавнего времени клинические проявления ВБ связывали исключительно с патологическим расширением подкожных вен, в связи с чем сам подход к оперативному лечению таких больных был довольно примитивным — удаление или выключение расширенных вен без коррекции кровотока в других отделах венозной системы нижних конечностей [9]. Для выполнения патогенетически обоснованных оперативных вмешательств при лечении хронических заболеваний вен нижних конечностей необходима полноценная диагностика вено-венозных сбросов — горизонтальных и вертикальных рефлюксов [10,11].

Развитие ДС с цветным картированием потока определило появление простого, многократно повторяемого, неинвазивного инструментального исследования венозной системы нижних конечностей при хронической венозной недостаточности (ХВН) [12,13,14].

Во всех случаях ВБ нами был выявлен патологический ретроградный кровоток в том или ином сегменте венозного русла. Рутинное использование ДС во всех случаях клинических проявлений ХВН независимо от предполагаемой причины ее позволило выявить высокую частоту глубокой клапанной недостаточности у больных с ВБ (92%). Приводимые различными авторами данные частоты выявления рефлюкса в глубоких и подкожных венах отличаются друг от



друга. Так по данным одних авторов [15], у 1249 больных с ВБ и наличием трофических язв глубокая клапанная недостаточность имела место в 56%, подкожная клапанная недостаточность в 88%. По данным других [16], глубокая клапанная недостаточность выявлена в 37,5%, клапанная недостаточность в подкожных венах — в 87% случаев с ВБ и трофическими язвами нижних конечностей.

Сопоставление данных УЗДГ с данными ДС (последний считался референтным по сравнению с УЗДГ) выявило низкую степень чувствительности УЗДГ в диагностике клапанной недостаточности глубоких вен (табл.). Наиболее высокая степень чувствительности отмечена при выявлении рефлюкса в ОБВ (71%). Метод менее чувствителен в выявлении клапанной недостаточности ПБВ (37,5%), ПВ (50%). Высока специфичность метода в выявлении клапанной недостаточности ОБВ (84%), ПБВ (91%) и ПВ (90%). При сравнении данных ДС и УЗДГ по выявлению клапанной недостаточности в подкожных венах отмечено, что специфичность и чувствительность УЗДГ высока при выявлении рефлюкса в устье БПВ (92 и 91% соответственно) и низка в выявлении рефлюкса в МПВ. В последнем случае чувствительность УЗДГ составила 35%, специфичность — 88%.

УЗДГ неинформативна в диагностике состояния ГБВ, так как последняя чуть дистально от устья разветвляется и точно слотировать кровоток от последней затруднительно из-за сигнала скорости кровотока от близко расположенной ПБВ.

Нам представился важным результат анализа данных ДС по оценке состояния МПВ у больных с ВБ в сравнении с данными УЗДГ. Методом ДС варикозное расширение и клапанная недостаточность в МПВ были выявлены в 34 конечностях, что составило 31% общего числа конечностей с ВБ. Данные ряда авторов по частоте поражения МПВ при ВБ мало отличаются от приведенных нами, однако информация о выявлении данной патологии в качестве причины развития рецидива ВБ недостаточна. Последнее, по нашему мнению, связано с более адекватной предоперационной диагностикой и оценкой всей венозной системы методом ДС либо флебографии в зарубежной практике, в отличие от нашей страны, где нередко проводятся хирургические операции при ВБ без предварительного ДС, на основании только физикальных данных либо, в лучшем случае, на данных УЗДГ. Сравнительный анализ данных УЗДГ с ДС, приведенный нами выше, выявил низкую чувствительность в выявлении и дифференциации клапанной недостаточности МПВ. Группой авторов отмечена низкая степень специфичности с относительно высокой чувствительностью в выявлении сафенных рефлюксов следующих тестов: кашлевого, Тренделенбурга и Пертеса. Чувствительность тестов составила 59, 91, 97% и специфичность — 67, 15, 20% соответственно [17]. С другой стороны, по нашему убеждению, важна дооперационная оценка не только функции клапанов МПВ, но и описание последней, в связи с высокой степенью вариабельности уровня сафеноподколенного соустья и трудностью его локации в процессе операции. Дооперационное представление хирургами анатомических типов строения, уровня сафенобедренных и сафеноподколенных соустьев, высокой бифуркации ОБВ, расширенных ветвей подкожных вен является предпосылкой к меньшей травматичности и большей радикальности вмешательств.

Высокая степень чувствительности УЗДГ отмечается в диагностике клапанной недостаточности БПВ. Однако часто варикозное расширение системы БПВ бывает весьма очевидным и не требует констатации факта наличия в нем рефлюк-



са. Важнее иметь дооперационное представление об анатомическом строении БПВ, уровне сафенобедеренного соустья, что не выявляется доплерографически. Так, по данным ДС высокое сафенобедеренное соустье было выявлено в 22,5%, двустоволовое строение БПВ в 6%, атипичные ветви БПВ в 31% случаев.

Таким образом, полученные нами данные убедительно свидетельствуют, что в большинстве случаев (92%) при ВБ выявляется клапанная недостаточность глубоких вен. Сравнительный анализ УЗДГ и ДС выявил, что данные доплерографии не могут быть достаточными в предоперационной оценке состояния всей венозной системы и, как следствие, в выборе тактики хирургического лечения ВБ. Относительно высокая частота (31%) выявления расширения и клапанной недостаточности МПВ играет немаловажную роль в развитии ХВН нижних конечностей, и недооценка последней может стать причиной рецидива варикозного расширения подкожных вен в послеоперационном периоде.

Поступила 19.01.01

**ՀԱՊԼԵՐՈԳՐԱԹԻՅԱՆ ԵՎ ԴՈՒՊԼԵՔՍ ՍԿԱՆԱՎՈՐՄԱՆ ՀԱՄԵՄԱՏՎԱՆ  
ԳՆԱՀԱՏՎԱԾՆԵ ՍՏՈՐԻՆ ՎԵՐՋՈՒՅԹՆԵՐԻ ՎԱՐԻԿՈԶ  
ՀԻՎԱՆԴՈՒԹՅԱՆ ԱՆՏՈՐՈՇՄԱՆ ՄԵԶ**

**Ռ.Զ. Աղաբեկյան**

Կարարվել է վարիկոզ հիվանդությամբ 111 սրտին վերջույթների հետազոտություն ուղղաձայնային դոպլերագրության և դոպլեքս սկանավորման միջոցով և սրտացված արդյունքների համեմատական գնահատում:

Ընդհանուր ազդրային, մակերեսային ազդրային, ենթաձնկային, մեծ ենթամաշկային և փոքր ենթամաշկային երակների փականային անբավարարության ժամանակ ուղղաձայնային դոպլերագրության զգայունությունը կազմել է 71, 37,5, 50, 91, 35%, սպեցիֆիկությունը՝ 84, 91, 90, 92, 88% համապատասխանաբար: Քննարկվում են երկու մեթոդների անհամապատասխանության բոլոր դեպքերը, հիմնավորվում պարզառոտները:

Նկարագրվում են դոպլեքս սկանավորման մեթոդով հայտնաբերված սրտին վերջույթների երակային համակարգի անարտմիական որոշ առանձնահատկությունները, նրանց հաճախականությունը:

Եզրակացվում է, որ դոպլերագրությունը անբավարար ակտորոշիչ մեթոդ է սրտին վերջույթների վարիկոզ հիվանդության նախափորձադրական շրջանում և վիրաբուժական տրակտիկայի ընտրության հարցում:

**COMPARATIVE EVALUATION OF DOPPLEROGRAPHY AND DUPLEX SCANNING  
IN THE DIAGNOSIS OF LOWER EXTREMITY VARICOSE DISEASE**

**R.Z. Aghabekyan**

111 lower extremities with primary varicose veins were examined by continuous-wave doppler and duplex scanning. The evaluation of the results has been performed.

The sensitivity of dopplerography was 71%, 37,5%, 50%, 91%, 35%, and the specificity — 84%, 91%, 90%, 92%, 88% in estimation of valvular incompetence of common femoral, superficial femoral, popliteal, long and short safenous veins correspondingly. All the cases of disparity and their causes are discussed.

Special attention is drawn to the role of varicose enlargement of short safenous vein, that is met in 31% of cases, and the underestimation of which can cause recurrence of varicose disease in the postoperative period.

Different anatomical variations of venous system of lower extremities are described in duplex scanning, the incidence of them is given.



The conclusion of insufficiency of dopplerography as a diagnostic tool for varicose disease of the legs in preoperative period is drawn.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Шевченко Ю.Л. Ошибки, опасности и осложнения в хирургии вен. СПб., 1999.
2. Moore D.J., Himmel P.D., Sumner D.S. J. Vasc. Surg., 1986, 3, p.49
3. Sakurai Ts., Matsushita M., Nishikimi N., Nimura Y. J. Vasc. Surg., 1997; 26:260.
4. Hanrahan L.M., Kechejan G.J., Cordts P.R. Arch. Surg., 1991;126:687.
5. Katsamouris A.N., Kardoulas D.G., Gourtsoyiannis N. Eur. J. Vasc. Surg., 1994, 8: 464.
6. Guarnera G., Fargiuele S., Mascellari L. et al. Int. Angiol., 1998;17:268.
7. Абалмасов К.Г., Морозов К.М., Егоров Ю.С. и др. Ангиология и сосудистая хирургия, 1996, 3, с. 109.
8. Lees T.A., Lambert D. Br. J. Surg., 1993, 80:725.
9. Шевченко Ю.Л., Стойко Ю.М., Шайдаков Е.В. Ангиология и сосудистая хирургия, 1995, 2, с. 107.
10. Алекперова Т.В. Ультразвуковая флебография — опыт применения в современной флебографической практике, ч. 2, М., 2000.
11. Кайдорин А.Г., Караськов А.М., Руденко В.С. и др. Флебология, 1999, 10, с. 18.
12. Константинова Г.Д., Зубарев А.Р., Градусов Е.Г. Флебология. М. 2000.
13. Labropoulos N., Leon M., Nicolaides A.N. et al. J.Vasc.Surg., 1994, 20:20.
14. Van Rij A.M., Solomon C., Christie R. J. Vasc. Surg., 1994, 20:759.
15. Wills V., Moylan D., Chambers J. Aust. N. Z. J. Surg., 1998, Jan;68(1):41.
16. Yamaki T., Nozaki M., Sasaki K. Dermatol. Surg., 1998, Oct.;24(10):1124.
17. Kim J., Richards S., Kent P. J. Ann. R. Coll. Surg. Engl., 2000, May;82(3):171.



УДК 616.12-008.318+616-071.8+615.211

**МАТЕМАТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ РИТМА СЕРДЦА –  
МОНИТОРИНГ ПРИ КЕТАМИН-ПРОПОФОВОЙ АНЕСТЕЗИИ****А.А. Казарян***/НИИЗ МЗ РА, кафедра анестезиологии и реаниматологии/  
375051 Ереван, ул. Комитаса 49/4*

**Ключевые слова:** пропофол, кетамин, монитор, анестезия, вариабельность ритма сердца

Выбор оптимального метода вводной анестезии, ее безопасность и адекватность являются одним из ключевых моментов в клинической анестезиологии [2]. Обеспечение полноценной защиты организма от операционной травмы при минимальном повреждающем влиянии общей анестезии требует разработки методик, основанных на использовании средств с избирательными свойствами, обеспечивающих важнейшие компоненты общей анестезии [3]. Большое значение придается также рациональному подбору оптимальных комбинаций препаратов для индукции. Кроме того, для обеспечения адекватности анестезии, важнейшее значение имеет интраоперационный мониторинг за функциональным состоянием (ФС) организма [4].

Исходя из недостаточности общепринятых клинических методов определения адекватности анестезии, нами с целью получения объективной информации о ФС организма, и особенно об адаптивно-приспособительных реакциях изучалось состояние регуляторных механизмов ВНС методом математического анализа вариабельности сердечного ритма. Это позволило выявить состояние механизмов регуляции при стрессогенном факторе (общая анестезия и хирургическая операция) как на уровне высших отделов ЦНС, так и автономного контура регуляций сердечного ритма, включающего продолговатый мозг и синусовый узел.

Исследование ритма сердца как индикатора нейровегетативных реакций открывает большие возможности в клинической практике [1]. Так как достаточность анестезиологической защиты определяется гемодинамической и метаболической стабильностью, зависящей, в свою очередь, от нейровегетативной стабильности, определение качественных и количественных характеристик нейровегетативных реакций позволяет судить о степени выраженности операционного стресса.

Исходя из вышеизложенного, целью настоящей работы явилась разработка и оценка оптимальной премедикации при вводимом наркозе пропофолом.

**Материал и методы**

Исходя из литературных данных, для оптимизации схемы вводного наркоза мы остановили свой выбор на двух наиболее безопасных препаратах – пропофол и кетамин-гидрохлориде.

Исследования проведены на 68 пациентах обоего пола в возрасте 18–55 лет. Все пациенты были оперированы в плановом порядке в хирургическом отделении РМЦ «Армения». Степень анестезиологического риска соответствовала I–II



степени по классификации ASA. Особый акцент ставился на отсутствие в анамнезе сердечно-сосудистой патологии для исключения возможных погрешностей при использовании математической обработки кардиоинтервалограмм (КИГ) с целью оценки интраоперационной динамики функционального состояния ВНС.

Больные были разделены на три группы, различающиеся по методу анестезии.

- Пропофоловая анестезия — премедикация проводилась апаурином в дозе 0,15 мг/кг, анестезия — пропофолом в дозе 3,5 мг/кг (I гр.).
- Кетаминовая анестезия — премедикация идентична первой, анестезия проводилась кетаминном в дозе 3 мг/кг (II гр.).
- Кетамин-пропофоловая анестезия — премедикация субдозы кетамина (0,5 мг/кг) внутримышечно, анестезия пропофолом в дозе 2,5 мг/кг (III гр.).

Исследования проводились на следующих этапах: премедикация, индукция и интубация.

Помимо интраоперационного мониторинга таких основных показателей гемодинамики, как электрокардиография (ЭКГ), частота сердечных сокращений (HR), уровень артериального давления (DP, SP, MP) и пульсоксиметрия (SAT), на персональном компьютере с помощью специальной программы регистрировался также ЭКГ-сигнал, который в дальнейшем подвергался ретроспективному анализу с целью выяснения особенностей ФС ВНС в ходе операции. С этой целью использовался метод математического анализа вариабельности сердечного ритма по критериям Р.М.Баевского [1]. Программа обеспечивала автоматическое распознавание зубцов ЭКГ и измерение R-R интервалов с построением КИГ. В математическом блоке программы полученные кардиоинтервалограммы подвергались специальной обработке, в результате чего был получен ряд показателей, характеризующих статистические, гистографические (связанные с распределением КИГ), автокорреляционные и спектральные параметры динамики сердечного ритма в ходе операции. Необходимо особо подчеркнуть, что обработка КИГ производилась в так называемом «динамическом» режиме, обеспечивающем получение текущих усредненных значений вышеупомянутых параметров. При этом эпоха анализа КИГ составляла 100 интервалов, а шаг равнялся 10, что обеспечивало относительную стационарность анализируемых участков, а следовательно, и высокую прецизионность результатов обработки.

#### Результаты и обсуждение

Ниже приводится трактовка некоторых статистико-математических показателей.

*Гистографические параметры* (параметры вариационной пульсометрии) позволяют судить о таких важных функциональных свойствах ВНС, как соотношение симпатического и парасимпатического звеньев в механизмах вегетативных регуляций, о напряженности функционирования этих механизмов, о доминирующем иерархическом уровне обеспечения эрготропных и трофотропных влияний на функциональные системы.

*Параметры автокорреляционного и спектрального анализов*, которые, определяя выраженность медленных и быстрых компонентов в биоритмах мозговых регуляций, отражают перемещение доминирующих центров регуляции по иерархическим уровням ЦНС.

Введение пропофола в двух схемах анестезии приводит к снижению (по сравнению с этапом премедикации) уровня как гемодинамических, так и аналитических показателей вариабельности сердечного ритма, характеризующих уро-



вень функциональной напряженности деятельности специализированных центров кровообращения (автономный контур регуляции). В то же время при введении кетамина в дозе 3 мг/кг, наоборот, указанные показатели по сравнению с фоном возрастают, что свидетельствует о более высоком уровне напряженности (примерно на 60–65%) функционирования систем регуляций ВНС по сравнению с обеими пропофоловыми схемами. Резонно предположить, что эти данные свидетельствуют о более щадящем режиме расходования «нервного потенциала» при центральном обеспечении вегетативных регуляций в условиях пропофоловых схем анестезии (особенно с кетаминовой премедикацией). Что же касается двух спектральных показателей состояния вегетативных механизмов регуляций (ICPR, IANC), — во всех трех схемах анестезии на этапе введения анестетика в целом наблюдается увеличение этих показателей, хотя и с некоторыми особенностями. Так, если в двух пропофоловых группах наблюдаются примерно одинаковые изменения обоих показателей (в среднем на 10–15%), которые коррелируют с довольно низким уровнем активности специализированных центров кровообращения на уровне автономного контура регуляций, то при кетаминовой анестезии эти изменения более выражены и наблюдается повышение индекса централизации регуляторных процессов (ICPR), сочетаемого с высоким уровнем напряженности автономного контура регуляций (INRS, IVR), т.е. имеет место некоторая гиперсинхронизация (перенапряженность) в деятельности различных иерархических уровней мозговых регуляций. Следовательно, с точки зрения спектральных характеристик функционального состояния вегетативных регуляций пропофоловые схемы анестезии являются более предпочтительными.

Этап интубации характеризуется повышением активности как автономного, так и центрального контуров регуляций, проявляющихся нарастанием как гистографических (INRS, IVR), так и спектральных показателей (ICPR, IANC) биоритмов сердечной деятельности. Особенно это заметно у больных с кетаминовой анестезией, у которых перенапряженность в виде гиперсинхронизации функционирования различных уровней регуляторных систем, наблюдаемая уже на стадии анестезии, на этом этапе значительно увеличивается.

Что же касается больных с кетамин-пропофоловой анестезией, то после начального умеренного всплеска как гистографические, так и спектральные показатели ритма сердца быстро возвращаются к исходным значениям. Промежуточное положение по динамике обсуждаемых показателей занимают больные с пропофоловой анестезией.

Результаты проведенного исследования свидетельствуют, что основные сдвиги в процессах переадаптации механизмов вегетативных регуляций к условиям наркоза при использовании сочетания кетамина с пропофолом завершаются на этапе индукции. Это, несомненно, является преимуществом подобной схемы анестезии по сравнению с остальными схемами с точки зрения оценки «готовности» больного к основному травматичному этапу хирургического вмешательства.

Таким образом, полученные результаты показали, что как по классическим гемодинамическим показателям, так и по показателям функционального состояния ВНС (по данным математического анализа сердечного ритма) применение субдоз кетамина для премедикации в сочетании с пропофоловой анестезией более предпочтительно и соответствует современным требованиям, предъявляемым к организации анестезиологических мероприятий по повышению адекватной защиты организма от операционного стресса.

*Поступила 15.03.01*



Ա.Ա.Դազարյան

«Արմենիա» ՆԲԿ-ում 68 հիվանդի մոտ անց է կացվել սրտի ռիթմի փոփոխականության մաթեմատիկական վերլուծության մոնիթորինգ՝ ներարկվող նարկոզի կետամին-պրոպոֆոլային սխեմայի առկայությամբ անեսթեզիայի լիարժեքության ուսումնասիրման նպատակով: Ուսումնասիրվել է կարգավորման կենտրոնական մեխանիզմների ֆունկցիոնալ վիճակը՝ օրգանիզմի ընդհանուր ֆունկցիոնալ վիճակի գնահատմամբ: Մրացված արդյունքները բացահայտել են կետամին-պրոպոֆոլային անեսթեզիայի մի շարք առավելությունները՝ ցավազրկման ավանդական մեթոդների նկատմամբ:

#### MATHEMATICAL ANALYSIS OF CARDIAC RHYTHM VARIABILITY – MONITORING OF KETAMIN-PROPOFOL ANAESTHESIA

A.A.Ghazaryan

In RMC “Armenia” the mathematical analysis monitoring of heart rhythm variability was carried out in 68 patients with a purpose of study of the anaesthesia optimization by ketamin-propofol scheme of initial narcosis. The functional state of central mechanisms of regulation was studied by estimation of general functional state of the organism. The results obtained revealed the significant advantages of ketamin-propofol anaesthesia compared with the traditional methods.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Баевский Р.М., Кириллов О.Н., Клецкин С.З. Математический анализ сердечного ритма при стрессе. М., 1984.
2. Гринберг Б.И., Левит А.Л. и др. Анест. и реаниматол., 1997, 1, с. 56.
3. Осипова Н.А. Оценка эффекта наркотических, анальгетических и психотропных средств в клинической анестезиологии. Л., 1988.
4. Evans J.M., Davies W.L. Clin. Anaesthes., Jan., 1, 1984, p. 45.



**ЗАВИСИМОСТЬ ЧАСТОТЫ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ  
ОТ ИММУНОРЕАКТИВНОСТИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ****З.Р. Тер-Погосян, Г.А. Джилавян***/Онкологический научный центр им. В.А. Фанарджяна МЗ РА/  
375052 Ереван, Канакер, ул. Фанарджяна, 76**Ключевые слова:* иммунодефицит, рак шейки матки, лимфоциты, интерферон

Факторы неспецифической защиты имеют существенное значение в противоопухолевой резистентности, особенно на первом этапе развития опухоли. Основными в реализации иммунного надзора являются Т-клетки и естественные клетки-киллеры (ЕКК), действие которых дополняется противоопухолевыми потенциями макрофагов и цитокинов [2,3]. Немаловажную роль в развитии неопластических процессов играют и широко распространенные персистирующие вирусы — папилломавирусы типа 16 и 18, вызывающие дисплазию и рак шейки матки (РШМ), вирусы простого герпеса (в частности, серотип 2), являющиеся кофакторами в развитии РШМ, в связи с чем представлялось целесообразным изучить не только состояние Т-клеток, но и вырабатываемых ими лимфокинов, важных как в противоопухолевой, так и в противовирусной защите —  $\alpha$  и  $\gamma$ -интерферонов (ИФН).

ИФН- $\alpha$  синтезируется в основном лейкоцитами, а ИФН- $\gamma$  вырабатывается лимфоцитами при участии вспомогательных клеток-макрофагов [1,4]. ИФН- $\gamma$  значительно отличается от ИФН I типа ( $\alpha$  и  $\beta$ ), он более выраженно активизирует моноциты и макрофаги, стимулирует антигены (АГ) гистосовместимости II класса в отличие от ИФН- $\alpha$  и  $\beta$ , усиливающих АГ гистосовместимости I класса, и вызывает индукцию рецепторов ИЛ-2 [4].

Противоопухолевое действие ИФН не ограничивается его антипролиферативными и иммуномодулирующими эффектами. ИФН ингибирует гены, ответственные за стимуляцию ангиогенеза, и ряд важных онкогенов [6], обладает антиангиогенной активностью [5,7]. Вышеизложенное свидетельствует о важности выявления иммунодефицита Т-клеточного звена иммунитета и продукции ИФН у онкологических больных.

Цель работы состоит в изучении состояния иммунного и интерферонового статуса больных РШМ I и II стадии до операции для выяснения влияния иммунодефицита на частоту различных послеоперационных осложнений.

**Материал и методы**

У всех больных РШМ (38) диагноз был гистологически верифицирован (плоскоклеточный неороговевающий рак), возраст больных колебался в пределах 40—68 лет.

У обследованных были изучены как неспецифические показатели иммунитета (количество общих Т-лимфоцитов, хелперов и супрессоров), так и сенсibilизация к опухолевому антигену в специфическом тесте — реакция подавления



прилипания лейкоцитов (РППЛ). Кроме того, были определены показатели ЕКК играющих, как известно, важную роль в противоопухолевом иммунитете и способных непосредственно уничтожать опухолевую клетку.

Для определения количества субпопуляций лимфоцитов мононуклеары из гепаринизированной периферической крови онкологических больных и здоровых доноров выделяли по методу Воуит в градиенте фикола-гипака (France).

Общее число Т-лимфоцитов и уровень регуляторных субпопуляций (CD3+, CD4+, CD8+, CD19+) определяли с помощью моноклональных антител (Dyna!, Dynabeads М-450, Oslo, Norway). Популяцию ЕКК определяли с помощью набора ИФА (ВЮ advance, France) с моноклональными антителами к субпопуляции лимфоцитов CD56.

Для определения ИФН- $\alpha$  и - $\gamma$  использовались наборы фирмы Roche (France). Наличие ИФН учитывалось в пробах фотометрически при длине волны 370 нм.

Для индукции ИФН- $\gamma$  *in vitro* лимфоциты периферической крови в количестве 1 млн/мл инкубировали с фитагемагглютинином (ФГА) в течение 48ч при температуре 37°C.

#### Результаты и обсуждение

Из обследованных 38 больных у 21 были выявлены выраженные нарушения клеточных факторов неспецифической резистентности. Согласно полученным данным пациенты были распределены в две группы: I группа — больные с выраженными нарушениями иммунореактивности, II группа — больные с отсутствием или незначительными нарушениями иммунореактивности.

Показатели Т- и В-систем иммунитета у больных РШМ представлены в табл. 1.

Таблица 1

Показатели Т- и В- лимфоцитов у больных РШМ

| Иммунологические показатели | I группа | II группа |
|-----------------------------|----------|-----------|
| CD4+ /1 млн лимф.           | 350±23   | 438±34    |
| CD8+/1 млн лимф.            | 217±15   | 225±25    |
| Индекс CD4+/CD8+            | 1.61     | 1.95      |
| CD4+, %                     | 35±3.2   | 42.7±3.7  |
| CD8+, %                     | 16±0.9   | 22.3±2.6  |
| Высокодиф.Т-лимф., %        | 12±1.09* | 19.5±1.7  |
| В-лимфоциты, %              | 14±3.1   | 15.6±2.2  |

Примечание \* — разница между показателями достоверна ( $p < 0.05$ )

Об определенном иммунодефиците у больных I группы свидетельствует снижение числа общих Т-клеток и популяции Т-хелперов (CD4+) по сравнению II группой. Как следствие, у этих больных несколько снижен индекс соотношения регуляторных субпопуляций Тх/Тс. При этом статистически значимо различается число высокодифференцированных Т-лимфоцитов (морулл). Существенной разницы в абсолютных и относительных показателях В-лимфоцитов у обследованных групп не выявлено.

В табл. 2 представлены показатели неспецифической и специфической противоопухолевой защиты у тех же групп больных.



Положительные результаты РППЛ у части больных РШМ свидетельствуют о наличии у них сенсibilизации лимфоцитов к опухолевому АГ, однако значимой разницы в показателях обеих групп не выявлено. У больных I группы выявлено снижение числа ЕКК по сравнению со II группой. Полученные данные говорят о необходимости коррекции этого важного звена противоопухолевой защиты.

Таблица 2

**Иммунологические показатели у больных РШМ**

| Иммунологические показатели | I группа  | II группа |
|-----------------------------|-----------|-----------|
| ЕКК в 1 млн лимф.           | 7.8±2.5   | 11.5±2.4  |
| РГЗТ с ФГА                  | 19±1.7 мм | 32±2.7 мм |
| Пол.реакции в РППЛ, %       | 26.3±3.3  | 32.3±2.7  |
| Индекс РППЛ                 | 0.47±0.02 | 0.51±0.06 |

Как свидетельствуют данные табл. 2 у обследованных больных наблюдается также некоторое угнетение кожной реакции на ФГА, а ослабление РГЗТ, как известно, является ранним признаком нарушения клеточно-опосредованных иммунных реакций.

У больных обеих групп нами была исследована способность к индукции ИФН -α и -γ. Среди больных II группы лишь у 2 из 15 обследованных в сыворотке был обнаружен ИФН-α. У больных I группы ИФН-α обнаружен у 6 из 19 обследованных.

Таблица 3

**Продукция ИФН-α и -γ у больных РШМ с различной степенью иммунодефицита**

| Группы обследованных | Число больных | ИФН-α      |              | ИФН-γ      |              |
|----------------------|---------------|------------|--------------|------------|--------------|
|                      |               | % индукции | титр в МЕ/мл | % индукции | титр в МЕ/мл |
| I                    | 19            | 31         | 16.7±2.5     | 10,5       | 21,3±2,7     |
| II                   | 15            | 13         | 7.2±1.1*     | 33,3       | 42,3±3,8     |

Примечание \* — полученные результаты достоверны ( $p < 0.05$ )

Больные I группы продуцировали ИФН-γ в значительно более низких титрах, чем больные II группы, процент индукции равнялся соответственно 10,5 и 33,3. Усредненные титры ИФН представлены в табл. 3.

Полученные результаты свидетельствуют о корреляции между снижением уровня CD4+ клеток и угнетением продукции иммунного ИФН-γ у больных раком шейки матки.

Результаты проведенных наблюдений в постоперационном периоде также выявили разницу в частоте возникновения различных осложнений (лимфатические кисты, послеоперационные флебиты, вторичное заживление культи влагалища) у больных с иммунодефицитом (11.2%) по сравнению с больными без нарушений иммунореактивности (6%).

Таким образом, корреляция выявленного у части больных Т-клеточного иммунодефицита и нарушений продукции ИФН с частотой послеоперационных осложнений свидетельствует о целесообразности использования этих показателей для мониторинга лечения, а также о необходимости проведения иммуноткоррекции у больных с нарушениями различных звеньев иммунореактивности.

Поступила 01.10.00



Արգանդի վզիկի I-II փուլերի քաղցկեղի կապակցությամբ վիրահատված հիվանդների մոտ հետազոտվել է իմունային և ինտերֆերոնային սրապատի վիճակը, պարզելու իմունային անբավարարության ազդեցությունը փաթեր հետվիրահատական բարդությունների հաճախականության վրա:

Ներազոտվածների մոտ ուսումնասիրվել են իմունիտետի մի շարք ցուցանիշներ՝ T-լիմֆոցիտներ, հեղպերներ և սուպրեսորներ, B-լիմֆոցիտներ, բնական բջիջ-կիլերների ընդհանուր քանակը, ուռուցքային հակազենի հանդեպ սենսիբիլիզացիան լեյկոցիտների կազման ընկրճման ռեակցիայում: Ուսումնասիրվել են նաև  $\gamma$ -ինտերֆերոնի արտադրման հարկությունը in vitro, ինչպես նաև շիճուկային  $\alpha$ -ինտերֆերոնի մակարդակը:

Հիվանդների 55% -ի մոտ հայտնաբերվեց իմունային և ինտերֆերոնային վիճակի խանգարում և հետվիրահատական բարդությունների հետ այդ խանգարումների զուգակցում:

#### DEPENDENCE OF POSTOPERATIVE COMPLICATIONS ON THE IMMUNE REACTIVITY OF CERVICAL CANCER PATIENTS

Z.R. Ter-Poghosyan, G.A. Jilavyan

The interferone status in I-II stage patients operated for cervical cancer was investigated to consider the impact of immunodeficiency on the postoperative complications rate. The following indices of immune system were investigated: the quantity of common T-lymphocytes, helpers and suppressors, B-lymphocytes, natural killer-cells, sensibilization to tumor antigen in leukocyte adhesion inhibitory reaction. Besides, in vitro the ability of  $\gamma$ -interferone production and serum  $\alpha$ -interferone level were investigated. According to the obtained data, the insufficiency of immune and interferone status in 55% of cases correlated with postoperative complications rate.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. *Ершов Ф.И.* Система интерферонов в норме и патологии. М., 1996.
2. *Ломакин М.С.* Иммунобиологический надзор. М., 1990.
3. *Чекнев С.В.* Иммунол., 1999, 4, с. 24.
4. *Kurzrock R., Gutterma I.U., Talpoz M.* Interferons alpha, beta and gamma: Basic principles and preclinical studies. In: *Biologic therapy for Cancer*. VI De Vita, S. Hellman, S.A. Rosenberg. (eds.), Philadelphia, 1991, p. 247.
5. *Medenica R., Janssens J., Holland W. et al.* Anti-angiogenic activity of interferon administred intra-arterially contributed to a high response rate of liver metastasis. Seventh Intern. Congress on Anticancer Treat., 1997, Febr., Paris, p. 95.
6. *Selby P., Pittman K.* Renal cell carcinoma. The role of interferon. Consultant series, Gardiner-Caldwell Communications LTD, 4, 1993, p.3.
7. *Spano J.P.* 3-eme Congr. Intern. sur les tumeurs malignes assoc. au SIDA. La Lettre du Cancerol., sep., 1999, 4, p. 142.



УДК 616.366-002+616.381-072.1+577.391

**НЕКОТОРЫЕ БИОХИМИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ СОСТОЯНИЯ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ И ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ ХОЛЕЦИСТЭКТОМИИ У БОЛЬНЫХ ДЕСТРУКТИВНЫМ ХОЛЕЦИСТИТОМ****Ю.А.Арутюнян**

*/Медицинский центр Эребуни, кафедра хирургических болезней N1 ЕрГМУ,  
Гематологический центр им. проф. Р.О.Еоляна МЗ РА/  
375025 Ереван, ул. Корюна, 2*

**Ключевые слова:** лапароскопическая холецистэктомия, деструктивный холецистит, эндогенная интоксикация

Проблема диагностики и лечения острого деструктивного холецистита остается актуальной [7, 12]. На современном этапе развития хирургии весьма перспективной является разработка малотравматичных, малоинвазивных методов хирургического лечения [1]. В этом плане лапароскопическая холецистэктомия (ЛХЭ) — одно из крупнейших достижений хирургии в последнее время. Ее неоспоримые преимущества — малая травматичность, уменьшение потребности в наркотических препаратах, относительно редкое возникновение серьезных осложнений, быстрый восстановительный период и др. позволяют выполнять операции у пациентов с тяжелой сочетанной патологией [2-4, 13, 20]. В связи с этим ЛХЭ в последние годы получает все большее признание и распространение во всем мире [6, 15].

Одним из наиболее частых и тяжелых осложнений при остром холецистите является развитие эндогенной интоксикации. Вместе с тем, клиничко-лабораторные критерии оценки состояния эндотоксикоза и эффективности проводимого лечения больных острым деструктивным холециститом разработаны недостаточно. Вышеизложенное диктует необходимость проведения исследований с целью выяснения механизмов регуляции мембранозависимых процессов и коррекции эндотоксикоза при деструктивном холецистите.

Целью настоящего исследования является поиск новых, более информативных критериев оценки состояния эндогенной интоксикации и эффективности ЛХЭ у больных деструктивным холециститом.

**Материал и методы**

Проведен анализ результатов клинического обследования и лечения 22 больных деструктивным холециститом, находившихся в хирургическом отделении Медицинского центра "Эребуни" МЗ РА. Больные были в возрасте от 40 до 60 лет. Женщины составили 80 %.

Все пациенты были подвергнуты комплексному клиническому обследованию по общепринятой схеме с использованием соответствующих лабораторных и рентгенологических методов, а также УЗИ органов брюшной полости.

При холецистэктомии использовали эндохирургический комплекс под общим наркозом (лапароскоп фирмы Шторц, Германия; сонограф — Ультрамарк 5).



Фракционирование индивидуальных фосфолипидов (ФЛ), в частности, ли-  
зофосфатидилхолинов (ЛФХ), фосфатидилхолинов (ФХ) и фосфатидных кислот  
(ФК) осуществляли с помощью двумерной тонкослойной хроматографии [14]  
на адсорбенте ЛС [9]. Исследование активности фермента  $\alpha$ -глицерофосфат-  
дегидрогеназы (ГФД) в лимфоцитах проводили спектрофотометрически по ме-  
тоду Бейзенгерца и др. [16]. Активность перекисного окисления липидов (ПОЛ)  
определяли по реакции малонового диальдегида (МДА) с тиобарбитуровой ки-  
слотой [8], а активность фосфолипазы  $A_2$  — спектрофотометрическим методом  
[18] в модификации П.А.Казаряна [10]. Цифровой материал подвергался стати-  
стической обработке с использованием критерия достоверности и различий  
Фишера-Стьюдента.

## Результаты и обсуждение

Установлено, что деструктивный холецистит характеризуется существенным нарушением метаболизма мембранных липидов (рис. 1, 2). При этом резко (четырежды) возрастает коэффициент отношения ЛФХ – цитотоксичных продуктов деградации мембранных ФЛ и ФХ (ЛФХ/ФХ).

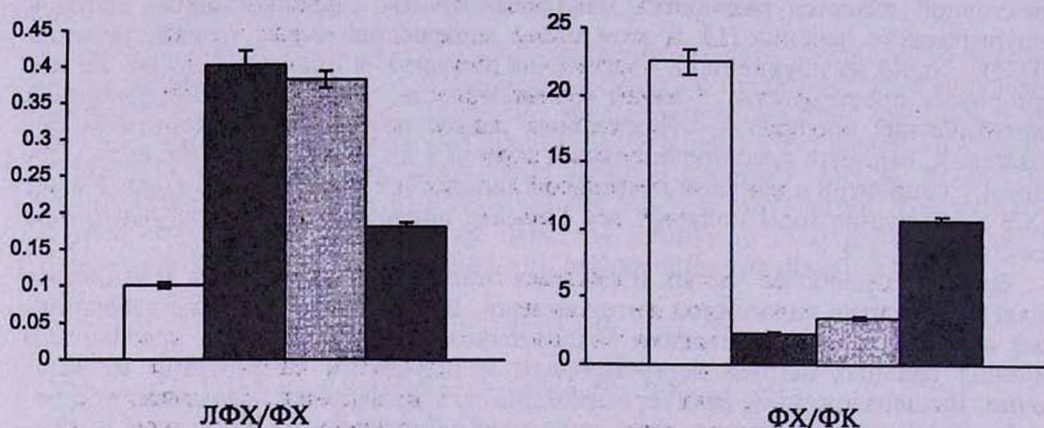


Рис. 1. Изменение коэффициентов ЛФХ/ФХ и ФХ/ФК в мембранах эритроцитов у здоровых, при деструктивном холецистите, после открытой операции и ЛХЭ

- ☐ здоровые
 ☒ после ЛХЭ
- ☒ после открытой операции
 ☐ деструктивный холецистит

Отмечается усиление деятельности фосфолипазы  $A_2$ , катализирующей отщепление остатков ненасыщенных жирных кислот от молекул ФХ с образованием цитотоксичных ЛФХ. Одновременно наблюдается примерно десятикратное уменьшение коэффициента отношения ФХ и ФК — промежуточных продуктов биосинтеза фосфоглицеридов (ФХ/ФК).

После лапаротомии наблюдается лишь тенденция к нормализации указанных показателей, тогда как ЛХЭ приводит к определенной нормализации уровня всех изученных представителей ФЛ эритроцитарных мембран, что проявляется нормализацией коэффициентов как ЛФХ/ФХ, так и ФХ/ФК, характеризующих соответственно состояние деградации фосфатидов-глицеридов и реакций фосфатидогенеза в биомембранах (рис. 1, 2). Для выяснения конкретных



участков повреждения в цепи реакций фосфатидогенеза и деградации мембранных глицеролипидов, а также механизмов коррекции нарушенных метаболических процессов при деструктивном холецистите после лапароскопического вмешательства возникла необходимость исследовать состояние процессов ПОЛ, некоторых этапов деградации мембранных липидов и гликолитического пути образования ФЛ эритроцитарных мембран.

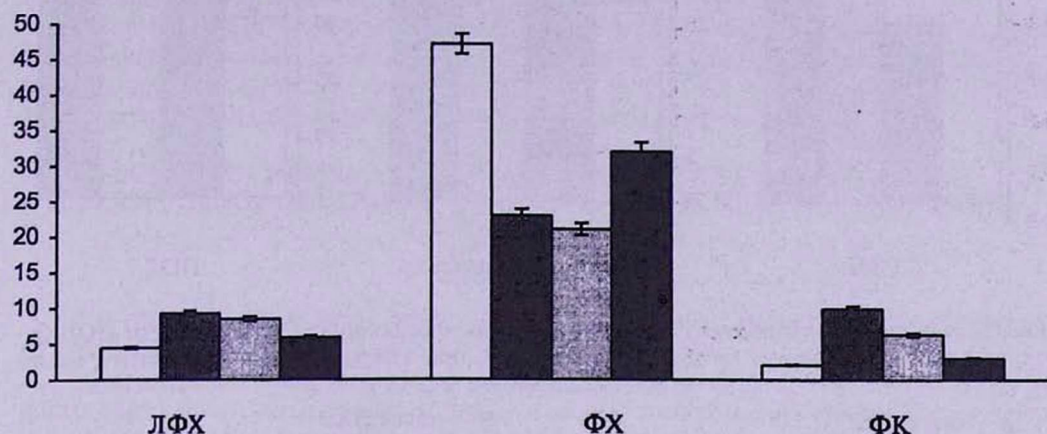


Рис. 2. Изменение уровня ЛФХ, ФХ и ФК в мембранах эритроцитов у здоровых, при деструктивном холецистите, после открытой операции и ЛХЭ

□ здоровые  
▨ после открытой операции  
■ после ЛХЭ  
■ деструктивный холецистит

Результаты проведенных исследований указывают на интересные закономерности в интенсивности течения процессов ПОЛ, деградации и синтеза мембранных липидов (рис. 3). Сравнительная оценка скорости реакций восстановления диоксиацетонфосфата в глицерофосфат – исходный метаболит биосинтеза фосфатидов-глицеридов и активности фосфолипазы  $A_2$  указывает на наличие существенных различий в интенсивности течения этих реакций. При деструктивном холецистите активность ГФД в лимфоцитах значительно (66.7 %) ингибировалась, а после хирургического вмешательства (лапароскопия) почти полностью нормализовалась.

Полученные данные показывают, что эндотоксикоз при деструктивном холецистите сопровождается значительным повышением активности как фосфолипазы  $A_2$ , так и процессов ПОЛ.

Как известно, молекулярные механизмы действия патогенных факторов на уровне мембранных образований клеток обусловлены их воздействием на структурную организацию мембранных белков – ферментов и рецепторов, функциональная активность которых предопределена изменением количественного и качественного состава мембранных липидов биосинтеза, распада и перекисления фосфатидов, ФЛ-ФЛ соотношений. Интенсификация деградации ФЛ под действием фосфолипаз и активация процессов ПОЛ сопровождаются образованием в них определенных дыр и конформационными изменениями мембраносвязанных ферментов, рецепторных белков и нарушением проницаемости биомембран [10, 17].



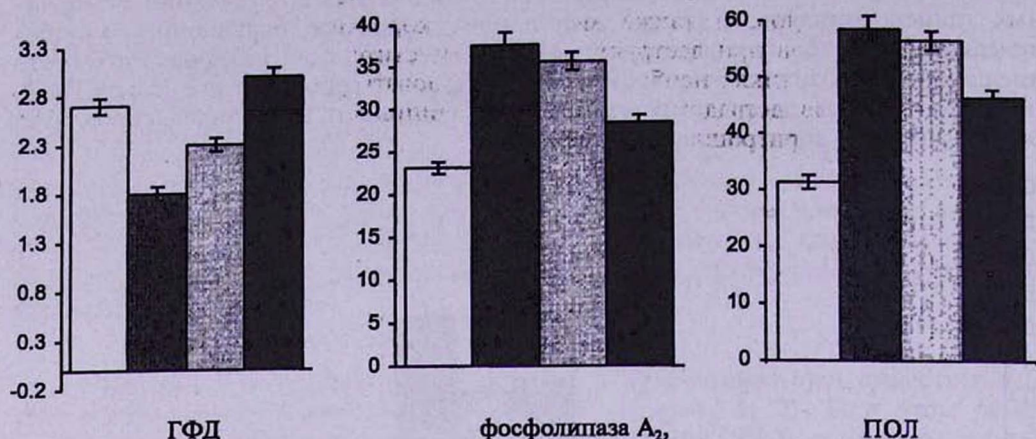


Рис. 3. Изменение активности ГФД в лимфоцитах, фосфолипазы A<sub>2</sub> и скорости ПОЛ (в усл. ед.) в эритроцитарных мембранах у здоровых, при деструктивном холецистите, после открытой операции и ЛХЭ

- здоровые  
 ■ после открытой операции  
 ▨ после ЛХЭ  
 ■ деструктивный холецистит

Из результатов наших исследований следует, что эндогенная интоксикация при деструктивном холецистите характеризуется нарушением проницаемости биомембран со значительным подавлением их биохимической и физиологической активности.

После открытой операции отмечается лишь тенденция к нормализации деятельности фосфолипазы A<sub>2</sub> и скорости ПОЛ, тогда как ЛХЭ приводит к почти полной нормализации уровня этих показателей.

Таким образом, ЛХЭ в сочетании с антибактериальной терапией при деструктивном холецистите в стадии развития эндотоксикоза приводит к определенной нормализации всех изученных показателей метаболизма мембранных липидов, что обусловлено нормализацией процессов гликолитического пути биосинтеза глицерофосфолипидов, с одной стороны, и скорости начальных этапов деградации ФЛ и процессов ПОЛ, — с другой. Эти результаты убедительно свидетельствуют о высокой информативности определения активности фосфолипазы A<sub>2</sub>, процессов ПОЛ и деятельности ГФД при оценке состояния эндогенной интоксикации и эффективности проводимого лечения у больных деструктивным холециститом.

Поступила 19.01.01



**ԷՆԴՈՏՈՔՍԻԿՈԶԻ ՈՐՈՇ ԿԵՆՍԱԲԻՄԱԿԱՆ ԶԱՓԱՆԻՇՆԵՐԸ ԵՎ  
ԼԱՊԱՐՈՍԿՈՊԻԿ ԽՈՒԼԵՑԻՍՏԵԿՏՈՄԻԱՅԻ ԱՐԴՅՈՒՆԱՎԵՏՈՒԹՅՈՒՆԸ  
ԴԵՍՏՐՈՒԿՏԻՎ ԽՈՒԼԵՑԻՍԻՏԻՏԻԿ ՀԻՎԱՆԴՆԵՐԻ ՄՈՏ**

**Յու.Ա. Հարությունյան**

Հաստատված է, որ սուր խոլեցիստիտը ուղեկցվում է թաղանթային լիպիդների փոխանակության զգալի խանգարմամբ և էնդոտոկսիկոզի զարգացմամբ:

Լապարոսկոպիկ խոլեցիստեկտոմիայի արդյունքում նկատվում է ցիտոպոլիմերիկ լիզոֆոսֆատիդիլխոլինների, ֆոսֆատիդիլխոլինների ու ֆոսֆատիդային թթուների կազմի և նրանց հարաբերակցության, ֆոսֆոլիպազ Ա<sub>2</sub>-ի, լիպիդային գերօքսիդների ու գլիցերոֆոսֆատիդիլհիդրոգենազի ակտիվության որոշակի կանոնավորմամբ:

**SOME BIOCHEMICAL CRITERIA OF THE STATE OF ENDOTOXICOSIS  
AND EFFICIENCY OF LAPAROSCOPIC CHOLECYSTECTOMY IN PATIENTS WITH  
ACUTE CHOLECYSTITIS**

**Yu.A. Arutunyan**

It is established that acute cholecystitis is accompanied by a significant impairment of metabolism in lipid membranes.

Laparoscopic cholecystectomy is characterized by a definite normalization of the composition of cytotoxic isophosphatidylcholines, phosphatidylcholines and phosphatidic acids and their correlation activity of phospholipase A<sub>2</sub>, lipids peroxidation and glycerophosphatide hydrogenase.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Бебуришвили А.Г., Зюбина Е.Н., Земцов Р.В. Эндоскопическая хирургия, 1998, 4, с. 14.
2. Брискин Б.С. Эндоскопическая хирургия, 1996, 3, с. 3.
3. Бударин В.Н., Темнышев С.В., Большаков В.В. и др. Хирургия, 1999, 2, с. 58.
4. Галлингер Ю.И., Тимошин А.Д. Лапароскопическая холецистэктомия. М., 1994.
5. Галлингер Ю.И., Тимошин А.Д., Мовчун А.А., Карпенкова В.И. Хирургия, М., 1995, 6, с. 30.
6. Ермолов А.С., Гуляев А.А., Адамян А.И. Эндохирургия, 1997, 1, с. 64.
7. Ермолов А.С. Хирургия, 1998, 3, с. 13.
8. Ланкин В.З., Гуревич С.М., Бурлакова Е.Б. В кн.: Биоантиокислители, М., 1975, с. 73.
9. Казарян П.А., Элоян Д.В. Хроматографические методы. М., 1982.
10. Казарян П.А., Элоян Д.В. Нарушения фосфолипидного обмена. М., 1985.
11. Крепс Б.М. Липиды клеточных мембран. Л., 1981.
12. Мясников А.Д., Бежин А.И., Бондарев А.А., Понамаренко А.А. Эндогенная хирургия, 2000, 6, с. 20.
13. Чугунов А.Н., Федоров И.В., Шакиров М.В. В кн.: Эндохирургия для России, 1993, 2, с. 21.
14. Шмаль Э. Хроматография в тонких слоях. М., 1965.
15. Шрайбер Г.В. Хирургия, 1996, 1, с. 37.
16. Beisenherz G., Bucher Th., Garbad K. Methods in Enzymology, 1955, 1, p. 391.
17. Duggan D.D. Arch. Biochem. and Biophys., 1959, 84, p. 116.
18. Grassl M., Maellering H. Anal. Chem., 1969, 243, p. 416.
19. Kocher T., Herrog U., Sehuppisser J. et al. Helv. Chir. Acta, 60, 5, p. 761.
20. Singer Y.A., McKee R.V. Amer. Surg., 1994, 60, p. 326.



**ИНТРАОПЕРАЦИОННЫЕ КРОВОТЕЧЕНИЯ ПРИ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ ХОЛЕЦИСТЭКТОМИИ****А. А. Барсегян**

*/Кафедра хирургических болезней N 3 Ереванского государственного  
медицинского университета им. М. Гераци,  
Кафедра общей хирургии Московского государственного  
медико-стоматологического университета/  
375025 Ереван, ул. Корюна, 2*

**Ключевые слова:** лапароскопия, холецистэктомия, кровотечение

Последнее десятилетие ознаменовалось широким внедрением эндовидеохирургических технологий в процесс лечения больных с заболеваниями желчных путей. Анализ научных публикаций свидетельствует как о безусловных преимуществах, так и о довольно большом количестве осложнений, наблюдаемых при использовании эндовидеохирургических методик. Так, средние цифры осложнений при лапароскопической холецистэктомии (ЛХЭ), по данным различных авторов, составляют 1–5.1%, достигая в некоторых наблюдениях 24.5%. Операционная летальность находится в пределах 0–0.1% [1–7, 10–12, 14].

Одним из тяжелых осложнений ЛХЭ являются интраоперационные кровотечения, которые, в свою очередь, могут стать причиной опосредованных более грозных осложнений (повреждение желчных протоков и пр.). Специфическим для ЛХЭ является повреждение пузырной артерии и кровотечения из печеночного ложа желчного пузыря; в меньшей степени – травма крупных сосудов печеночно-двенадцатиперстной связки, нижней полой вены. Основной причиной таких кровотечений является, как правило, работа коагуляционными или режущими инструментами в условиях недостаточной видимости. Помимо этого, кровотечение может развиваться из-за соскальзывания клипс или лигатур в процессе или после операции [1,2,9,10,13,15,16,17]. Кровотечение из сосудов ложа желчного пузыря опасно тем, что может быть неправильно оценено во время операции. Именно этот вид геморагии часто требует выполнения релапаротомии в раннем послеоперационном периоде [2,8,18].

Установлено, что наиболее частой причиной осложнений является недооценка либо недостаточное знание хирургом анатомических деталей этой зоны именно с позиций видеоэндоскопической хирургии. Опыт показывает, что в ходе первых 50–100 лапароскопических операций даже хирурги, имеющие многолетний опыт открытой билиарной хирургии, испытывают серьезные трудности с анатомической ориентировкой. Это происходит из-за ряда факторов: операция проходит под оптическим контролем оптической системы, введенной под иным углом; имеют место увеличения до 6–10 раз; оптические искажения; тракция пузыря значительно отличается от таковой при открытой операции и может искажать привычную топографию. Поэтому с практической точки зрения представляется актуальным исследовать хирургическую анатомию внепеченочных желчных путей с позиций видеоэндоскопических операций.



В настоящем исследовании нами проведен анализ всех случаев интраоперационных кровотечений у больных, подвергшихся лапароскопическим операциям на билиарном тракте за период с 1991 по 2000 г. Предпринято также прикладное анатомическое исследование, целью которого была адаптация классических анатомических представлений о топографии элементов гепатодуоденальной связки и области шейки желчного пузыря к условиям лапароскопической хирургии.

#### Материал и методы

Проведен клинический анализ 2834 историй болезни пациентов с хирургической патологией желчных путей. Больные находились на лечении в хирургических отделениях Медицинского центра "Малатия" (Ереван) и хирургических отделений Республиканской клинической больницы № 2 ЛДО МЗ РФ (Москва). Всем больным были выполнены различные эндоскопические оперативные вмешательства на желчеотводящих путях. Возраст больных колебался от 19 до 86 лет (88.7% — женщины, 11.3% — мужчины). Всем больным выполнялся комплекс современных общеклинических лабораторных и специальных методов исследования.

Топографоанатомические исследования производились на трупах на базе отделения судебно-медицинской экспертизы ГKB № 29 г. Москвы. Исследования были выполнены на 15 трупах взрослых людей обоего пола, умерших от причин, не связанных с хирургической патологией органов брюшной полости. Моделировалась экспозиция органов подпеченочного пространства, аналогичная ЛХЭ. Проводилась видеосъемка анатомических структур с помощью оптики, введенной через умбиликальный троакар. В работе использован лапароскопический комплект "Circon" и инструментарий "Autosuture".

Полученные изображения выделенных анатомических структур переводились в цифровой форме на компьютер, анализировались и могли быть наложены на видеозаписи реальных хирургических операций для уточнения анатомических соотношений.

Кроме этого, проведено изучение 76 видеозаписей реальных лапароскопических холецистэктомий и 42 лапароскопических холедохолитомии на предмет анализа анатомических взаимоотношений в зоне операции. Таким образом, в аспекте изучения анатомии было проанализировано 133 случая.

#### Результаты и обсуждение

Принцип диссекции тканей в треугольнике *Calot* у стенки желчного пузыря позволил значительно уменьшить вероятность развития неконтролируемого артериального кровотечения, так как даже при полном пересечении пузырной артерии ее культя не уходит в печеночно-двенадцатиперстную связку, давая возможность для клипирования или коагуляции.

В наших наблюдениях кровотечения из пузырной артерии имели место в 186 случаях; из них в 11 случаях мы были вынуждены перейти к лапаротомии в связи с невозможностью остановки кровотечения лапароскопическим способом. При наличии кровотечения из пузырной артерии наложение клипса "вслепую" является опасным мероприятием, так как клипс может захватить соседние структуры, травмируя их. Более рациональным будет мягкое сдавление данной зоны травматическим зажимом или использование кармана *Hartmann*, в качестве тампона — зажим, удерживающий карман, прижимая его к печени. В это время отмывается оптика, операционное поле, меняется инструмент.



Возможно введение пятой гильзы для постоянного использования отсоса. После этого сосуд изолированно захватывают зажимом и коагулируют либо прецизионно клиппируют.

Относительно анатомии пузырной артерии выявлено следующее:

1. В 3.7% случаев артерия располагалась перед пузырным протоком. Трудностей в идентификации такой артерии не было, так как четко визуализировалось ее продолжение на желчном пузыре.
2. В 9% случаев пузырная артерия во время операции выявлена не была.
3. В 21% случаев было выявлено 2 артерии, идущие к желчному пузырю.
4. При выявлении пузырной артерии в зоне *Calot* в большинстве случаев она располагалась за гепатикохоледохом (71.9%).
5. В 28.1% случаев артерия располагалась перед гепатикохоледохом.

Помимо этого, еще в 6 случаях кровотечение было диагностировано в раннем послеоперационном периоде; из них в 5 потребовалось проведение лапаротомии; в 1 случае кровотечение удалось остановить при реллапароскопии. Во всех указанных случаях источником кровотечения явились сосуды ложа желчного пузыря. Как известно, внутрибрюшное давление при ЛХЭ превышает венозное давление, и после десуфляции газа из брюшной полости из поврежденных "необработанных" сосудов ложа желчного пузыря может возникнуть кровотечение, диагностируемое в раннем послеоперационном периоде.

Важным анатомическим вопросом, заслуживающим внимания при ЛХЭ, является анатомическая близость ветвей средней печеночной вены к ложу желчного пузыря. Данная вена является частью коавальной системы, расположенной четко между IV и V сегментами печени (то есть по ложу желчного пузыря), и дренирует их, а также часть VIII сегмента. Кровотечения из них достаточно трудно остановить: прицельное клиппирование затрудняется неясностью траектории сосуда в паренхиме печени — клипсы прорезают ее, и кровотечение иногда даже усиливается. Более эффективна коагуляция, однако порой она способна увеличить рану в печени; в таких случаях можно тампонировать ложе фрагментом гемостатической губки. Эффективно также применение фибринового клея. В наших наблюдениях клей наносился на область ложа пузыря в зоне наибольшей кровоточивости в количестве 1–2 мл. Через 2–5 мин наступает его полимеризация с образованием фибриновой пленки, достаточно прочно фиксированной к поверхности печени. Еще одним вариантом использования биологических фибрин-содержащих препаратов для достижения гемостаза из ложа в трудных случаях является применение специального адгезивного фибрин-коллагенового покрытия "*Тахокомб*", которое хорошо приклеивается к поверхности печени. Фактором, серьезно ограничивающими массовое применение фибринового клея и *Тахокомба*, является дороговизна этих препаратов. При необходимости можно выполнить прошивание ложа с завязыванием нити экстракорпоральным узлом.

В наших наблюдениях с профузным венозным кровотечением из ложа желчного пузыря мы столкнулись в 2 случаях, что привело к экстренной лапаротомии. Ретроспективный анализ свидетельствовал о том, что в обоих случаях имело место кровотечение из ветвей средней печеночной вены.

В заключение считаем необходимым еще раз подчеркнуть, что при любых сомнениях в устойчивости хирургического гемостаза, особенно при подозрении на повреждение крупных сосудов, вмешательства должны заканчиваться лапаротомией.

Поступила 15.10.00



Աշխարհում կատարված է լեղուղիների վրա լապարոսկոպիկ միջամտությունների ժամանակ առաջացող ներվիրահատական արյունահոսությունների պարճառների վերլուծություն: Տեսաէնդոսկոպիկ վիրահատությունների տեսանկյունից ուսումնասիրվել է հեպատոդուդենալ կապանի փայտիկի և լեղապարիկի վզիկի շրջանի վիրահատական անատոմիան: Առաջարկվում են գործնական ռազմավարական և տեխնիկական մոտեցումներ կոնկրետ դեպքերի համար:

## INTRAOPERATIVE BLEEDING DURING LAPAROSCOPIC CHOLECYSTECTOMY

H.A. Barseghyan

In the presented work the causes of development of intraoperative hemorrhages during laparoscopic interventions on the biliary ducts are analyzed. The surgical anatomy of elements of the hepatoduodenal ligament and region of neck of the gallbladder in respect with videoendoscopic operations are studied. Practical recommendations on tactics and technical approaches in concrete situations are suggested.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Галлингер Ю. И., Тимошенко А. Д. Лапароскопическая холецистэктомия. Практическое руководство. М., 1994.
2. Егоров В. И., Цвиллих С. М. Эндоскопическая хирургия, 1997, 2, с. 19.
3. Иванова Т. В. Неудачи, ошибки и осложнения операции лапароскопической холецистэктомии. Автореф. дисс. канд. мед. наук. М., 1996.
4. Иванова Т. В., Малаханов С. Н., Крапивин Б. В., Бабалыкин А. С. Хирургия, 1997, 5, с. 67.
5. Карпенкова В. И. Лапароскопическая холецистэктомия у больных с хроническим калькулезным холециститом. Автореф. дисс. канд. мед. наук. М., 1998.
6. Лапкин К. В. Эндоскопическая хирургия, 1998, 4, с. 3.
7. Малаханов С. Н. Возможности лапароскопической холецистэктомии при остром и хроническом холецистите. Дисс. канд. мед. наук. М., 1994.
8. Федоров И. В., Сизал Е. И., Одинцов В. В. Эндоскопическая хирургия. М., 1998.
9. Хатков И. Е. Эндоскопическая хирургия, 1997, 1, с. 30.
10. Чугунов А. Н., Федоров И. В., Дмитриев Е. Г., Славин Л. Е. Казанский мед. журн., 1996, 77, 3, с. 161.
11. Шорох Г. П., Завада Н. В. Эндоскопическая хирургия, 1997, 2, с. 15.
12. Яковенко И. Ю. Профилактика осложнений видеолaparоскопических холецистэктомий. Автореф. дисс. канд. мед. наук. М., 1997.
13. Alronat A., Goh P. M., Rajnakova A. et al. World J. Surg., 1997, 21, 6, p. 629.
14. Bailey R. W., Flowers J. L. Complications of laparoscopic surgery. St. Louis, 1995.
15. Kim C. K., Goh P. M. Surg. Laparosc. Endosc., 1994, 4, 1, p. 22.
16. Lee V. S., Meyers W. C., Cucchiari G., Chari R. S. Am. J. Surg., 1993, 165, 4, p. 527.
17. Nguyen Thanh L., Huguier M., Houry S. Ann. Chir., 1997, 51, 3, p. 237.
18. Trondsen E., Rosseland A. R., Jacobsen T. et al. Eur. J. Surg., 1994, 160, 3, p. 145.



# ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКА ЛАПАРОСКОПИЧЕСКИХ ХИРУРГИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ НА ЖЕЛЧНЫХ ПУТЯХ В УСЛОВИЯХ НАПРЯЖЕННОГО КАРБОКСИПЕРИТОНЕУМА

С. И. Емельянов, В. В. Феденко, А. Р. Меликян, А. А. Барсегян,  
С. А. Панфилов, А. В. Федоров, В. В. Стрижелецкий

*/Центр абдоминальной эндоскопической хирургии МЗ РФ,  
кафедра хирургических болезней № 3 ЕрГМУ/  
375025 Ереван, ул. Корюна, 2*

**Ключевые слова:** лапароскопия, пневмоперитонеум, модель, прогноз риска

Одной из актуальных проблем лапароскопической хирургии желчных путей, особенно в случаях пожилого и старческого возраста больных с тяжелыми сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой и дыхательной систем, является проблема общего воздействия лапароскопической операции (ЛО) на физиологические сдвиги в организме. Это связано с тем, что стандартное выполнение эндоскопической хирургической процедуры требует наложения напряженного карбоксиперитонеума (НКП), который вызывает патофизиологические сдвиги в гемодинамике, респираторных параметрах и биохимии тканей [1, 3, 4–7]. Исходя из этого, дооперационная оценка прогноза возможных сдвигов в физиологических параметрах под воздействием НКП, явилась целью проведенных нами исследований. Основной задачей явилась разработка способа прогнозирования возможных нарушений функций дыхательной и сердечно-сосудистой систем под воздействием повышенного давления в брюшной полости до начала операции.

## Материал и методы

Нами разработана модель псевдопневмоперитонеума (ППП) и устройство для ее осуществления. Использование этой методики даст возможность определить тактику до начала операции и избежать ненужной пункции брюшной полости.

Модель ППП заключается в применении пневматической манжеты, циркулярно охватывающей все отделы живота от эпигастрия до паховых областей включительно непосредственно перед операцией. При помощи автоматического инфлятора манжета раздувается до давления 14 мм рт. ст., применяемого при общехирургических ЛО. После наложения ППП в системах дыхания и кровообращения происходят сдвиги, аналогичные таковым при реальном пневмоперитонеуме (ПП), что нами подтверждено сравнительным мониторингом этих функций. В тех случаях, когда ППП вызывает выраженные нарушения жизненных функций, приближающиеся к критическим, операцию с наложением ПП считают противопоказанной, и оперативное вмешательство проводят через лапаротомию или применением лифтинговых методик лапароскопической хирургии. В случаях, когда нарушения не достигают значительной степени, до операции подбирают то давление, при котором сдвиги функций минимальны, и проводят операцию с наложением ПП.



Нами проведен анализ показателей функций сердечно-сосудистой и дыхательной систем 65 больных с различными хирургическими заболеваниями желчных путей (12 мужчин и 53 женщины в возрасте 19–95 лет). Всем пациентам были выполнены лапароскопические хирургические вмешательства с использованием карбоксиперитонеума под давлением 14 мм рт. ст. Контрольную группу составили 20 больных в возрасте до 40 лет без сопутствующей патологии сердечно-сосудистой и дыхательной систем; I группу составили 24 больных старше 60 лет (61–87 лет), у которых состояние сердечно-сосудистой и дыхательной систем расценивалось терапевтом как возрастная норма; II группу составили больные (21) с наличием сопутствующих заболеваний.

В предоперационном периоде у всех больных проводилось изучение и регистрация данных внешнего дыхания на автоматическом пневмотахометре "Eton-01". Полученные данные анализировались в аспекте зависимости показателей респираторной и циркуляторной систем организма от уровня внутрибрюшного давления.

В процессе операции 11 пациентам проводился мониторинг ряда параметров функций сердечно-сосудистой системы. Эти параметры получены с использованием полифункционального монитора Datex и катетера Swan-Ganz.

С целью оценки влияния повышенного давления в брюшной полости на функцию внешнего дыхания исследования проводились в положениях сидя, лежа и лежа с наложенной и раздутой до 5, 10, 14 и 20 мм рт. ст. манжетой. Полученные данные анализировались для выявления их возможного прогностического значения в аспекте переносимости больными напряженного ПП.

#### Результаты и обсуждение

При анализе полученных данных выявлено, что повышенное давление в брюшной полости приводит к изменениям функций внешнего дыхания, характерным для рестриктивного легочного синдрома. Степень выраженности снижения функций прямо пропорциональна степени давления в брюшной полости. Для определения уровня снижения дыхательных функций, при которых ЛО под повышенным давлением в брюшной полости связана с риском, мы ориентировались на показатели, предложенные В. Dureuil [2]: ФЖЕЛ < 70–75%; ОФВ<sub>1</sub> < 70%; ОФВ<sub>1</sub>/ЖЕЛ < 65%; СОС<sub>25-75</sub> < 50%.

При этом оказалось, что в контрольной группе рестриктивный синдром, развивающийся при повышении давления даже до 20 мм рт. ст., превышающего используемое в лапароскопической хирургии желчных путей, не доходит до уровня риска, что свидетельствует о том, что для здоровых лиц лапароскопическая хирургия под повышенным давлением в брюшной полости опасности в плане нарушения дыхательных функций не представляет (табл. 1).

В группе больных старше 60 лет без выраженной патологии сердечно-сосудистой и дыхательной систем показатели находятся на грани риска (табл. 2). У больных старше 60 лет с выраженной патологией сердечно-сосудистой и дыхательной систем ЛО с повышенным давлением в брюшной полости сопряжена с риском (табл. 3).

Однако полностью основывать прогноз об изменениях физиологических функций, в том числе функции внешнего дыхания, под влиянием напряженного ПП только на основании пневмотахометрии, вероятно, некорректно, т.к. данные пневмотахометрии определяются при самостоятельном дыхании, без мышечной релаксации, без интубации трахеи и без искусственной вентиляции лег-



ких. Таким образом, прогноз, сделанный на основании этой методики, можно считать лишь грубо-оценочным.

Таблица 1

Влияние ППП на функцию внешнего дыхания у больных контрольной группы (абс/%)

| Показатель            | Исходное значение |          | Давление лежа, мм рт.ст. |           |          |          |
|-----------------------|-------------------|----------|--------------------------|-----------|----------|----------|
|                       | сидя              | лежа     | 5                        | 10        | 14       | 20       |
| ЖЕЛ                   | 4.0/90            | 3.9/90   | 3.7/85.6                 | 3.4/77.5  | 3.1/69.7 | 3.0/68   |
| ФЖЕЛ                  | 3.9/94.2          | 3.8/92.2 | 3.8/91.7                 | 3.8/90.1  | 3.6/85.8 | 3.2/80   |
| ОВФ <sub>1</sub>      | 3.6/98.7          | 3.5/95.9 | 3.5/95.4                 | 3.5/96.4  | 3.4/93.3 | 3.4/93.1 |
| ОВФ <sub>1</sub> /ЖЕЛ | 88.5/106          | 88.9/106 | 97.6/116                 | 98.2/117  | 106/132  | 104/124  |
| ПОС                   | 7.6/93            | 7.5/91   | 7.5/89                   | 7.4/86.7  | 7.5/88.6 | 7.5/86.8 |
| МОС <sub>25</sub>     | 7.0/93.3          | 6.9/90.4 | 6.9/91                   | 6.9/90.6  | 6.8/87.5 | 6.9/90.1 |
| МОС <sub>50</sub>     | 5.4/100           | 5.3/100  | 5.3/99                   | 5.7/100.8 | 5.6/95.2 | 5.6/95.7 |
| МОС <sub>75</sub>     | 2.9/106           | 2.7/93.4 | 2.6/93.0                 | 2.6/93.5  | 2.5/92.2 | 2.5/91   |
| СОС <sub>25-75</sub>  | 4.6/106.1         | 4.6/102  | 4.1/93.1                 | 3.4/88.9  | 4.1/88.9 | 4.0/90.7 |
| СОС <sub>75-85</sub>  | 2.1/94.7          | 1.8/81   | 1.7/79                   | 1.5/68.7  | 1.6/74   | 1.7/76.2 |
| ОФВ ПОС               | 0.645             | 0.474    | 0.595                    | 0.425     | 0.487    | 0.465    |
| ТПОС                  | 0.105             | 0.08     | 0.105                    | 0.07      | 0.09     | 0.08     |
| СПВ                   | 1.13              | 1.39     | 1.41                     | 1.45      | 1.28     | 1.24     |
| ТФЖЕЛ                 | 1.54              | 1.84     | 1.88                     | 1.96      | 1.74     | 1.66     |
| АЕХ                   | 18.3              | 17.5     | 16.0                     | 16.2      | 14.9     | 14.5     |

Таблица 2

Влияние ППП на функцию внешнего дыхания в группе больных старше 60 лет без выраженной патологии сердечно-сосудистой и дыхательной системы (абс/%)

| Показатель            | Исходное значение |           | Давление лежа, мм рт.ст. |           |           |           |
|-----------------------|-------------------|-----------|--------------------------|-----------|-----------|-----------|
|                       | сидя              | лежа      | 5                        | 10        | 14        | 20        |
| ЖЕЛ                   | 2.28/72.2         | 2.23/70.6 | 2.17/68.7                | 1.97/62.4 | 1.67/52.9 | 1.47/46.5 |
| ФЖЕЛ                  | 2.02/66           | 1.88/61.4 | 1.73/56.5                | 1.63/53.2 | 1.47/48.0 | 1.33/43.5 |
| ОВФ <sub>1</sub>      | 1.84/69.7         | 1.76/66.6 | 1.68/63.6                | 1.59/60.2 | 1.52/57.6 | 1.42/53.8 |
| ОВФ <sub>1</sub> /ЖЕЛ | 79/94.9           | 85.7/102  | 98.6/118                 | 101.7/121 | 104.8/125 | 107.9/129 |
| ПОС                   | 3.47/56.9         | 3.39/55.6 | 3.31/54.2                | 3.22/52.8 | 3.15/51.6 | 3.07/50.3 |
| МОС <sub>25</sub>     | 2.9/62            | 2.82/60.2 | 2.74/58.5                | 2.14/45.7 | 2.06/44.0 | 1.99/42.5 |
| МОС <sub>50</sub>     | 2.24/58           | 2.08/53.9 | 1.92/49.7                | 1.77/45.8 | 1.64/42.5 | 1.45/37.5 |
| МОС <sub>75</sub>     | 1.59/80           | 1.58/80   | 1.4/70.7                 | 1.22/61.6 | 1.04/52.5 | 0.89/44.9 |
| СОС <sub>25-75</sub>  | 2.24/68.4         | 2.0/61.1  | 1.75/53.5                | 1.52/46.5 | 1.32/40.4 | 1.11/33.6 |
| СОС <sub>75-85</sub>  | 1.21/66.5         | 1.21/66.5 | 1.09/59.9                | 0.99/54.4 | 0.86/47.2 | 0.74/40.6 |
| ОФВ ПОС               | 0.366             | 0.281     | 0.237                    | 0.197     | 0.152     | 0.108     |
| ТПОС                  | 0.125             | 0.115     | 0.108                    | 0.103     | 0.09      | 0.09      |
| СПВ                   | 1.11              | 1.09      | 1.04                     | 1.0       | 0.95      | 1.01      |
| ТФЖЕЛ                 | 1.4               | 1.42      | 1.48                     | 1.52      | 1.50      | 1.53      |
| АЕХ                   | 5.09              | 4.15      | 4.03                     | 3.58      | 3.44      | 3.28      |



Таблица 3

Влияние ППП на функцию внешнего дыхания в группе больных старше 60 лет с выраженной патологией дыхательной и сердечно-сосудистой систем (абс. / %)

| Показатель            | Исходное значение |           | Давление леж, мм рт.ст. |           |           |           |
|-----------------------|-------------------|-----------|-------------------------|-----------|-----------|-----------|
|                       | сидя              | лежа      | 5                       | 10        | 14        | 20        |
| ЖЕЛ                   | 1.7/48.9          | 1.6/47.7  | 1.5/45.7                | 1.48/44.5 | 1.47/44.3 | 1.46/44.1 |
| ФЖЕЛ                  | 1.2/41.7          | 1.16/37.9 | 1.15/38.4               | 1.12/36.9 | 0.99/33.6 | 0.92/31.8 |
| ОВФ <sub>1</sub>      | 1.1/41.1          | 0.95/38.1 | 0.92/37.8               | 0.88/36.5 | 0.86/35.7 | 0.83/34.9 |
| ОВФ <sub>1</sub> /ЖЕЛ | 59.1/76.9         | 59.0/76.8 | 60.8/79.2               | 59.7/77.7 | 57.5/74.8 | 56.6/73.6 |
| ПОС                   | 1.98/32.1         | 1.93/31.2 | 1.9/30.9                | 1.9/30.8  | 2.16/34.4 | 1.8/29.6  |
| МОС <sub>25</sub>     | 1.6/29.8          | 1.54/29.6 | 1.55/29.8               | 1.46/28.6 | 1.6/30.5  | 1.53/29.5 |
| МОС <sub>50</sub>     | 1.13/32.5         | 1.11/32.2 | 1.09/32.0               | 1.04/30.8 | 1.06/31.2 | 1.07/31.5 |
| МОС <sub>75</sub>     | 0.54/38.8         | 0.53/37.8 | 0.53/38.1               | 0.51/37.2 | 0.54/38.5 | 0.55/39.2 |
| СОС <sub>25-75</sub>  | 0.98/34.2         | 0.91/33.8 | 0.89/33.6               | 0.88/33.2 | 0.89/33.5 | 0.91/33.8 |
| СОС <sub>75-85</sub>  | 0.3/21.5          | 0.3/21.8  | 0.3/22.1                | 0.29/21.6 | 0.32/23.2 | 0.34/24.4 |
| ОВФ ПОС               | 0.16              | 0.15      | 0.14                    | 0.41      | 0.12      | 0.1       |
| ТПОС                  | 0.12              | 0.1       | 0.09                    | 0.08      | 0.07      | 0.06      |
| СПВ                   | 1.09              | 1.10      | 1.06                    | 1.01      | 0.80      | 0.73      |
| ТФЖЛ                  | 1.51              | 1.99      | 1.96                    | 1.88      | 1.53      | 1.39      |
| АЕХ                   | 1.26              | 1.19      | 1.19                    | 1.14      | 1.11      | 1.02      |

Для более точного моделирования ПП нами предложена следующая методика: в операционной перед введением в наркоз больным на живот надевалась пневмоманжета. После интубации снимались показатели функций, затем манжета раздувалась инсультатором до давления 14 мм рт. ст. Производилось повторное снятие показателей мониторинга, после чего манжета снималась и начиналась ЛО. После создания реального ПП 14 мм рт. ст. вновь снимались показатели мониторинга, который продолжался до конца операции. Проводимый мониторинг у этой группы больных был неинвазивным. Полученные данные отражены в табл. 4.

Таблица 4

Сравнительная оценка показателей ряда функций сердечно-сосудистой и дыхательной систем при наличии ППП и реального ПП 14 мм рт. ст. при проведении неинвазивного мониторинга,  $p > 0,05$

| Показатель                                  | Исходные данные | ППП, 14 мм рт. ст. | Реальный ПП 14 мм рт. ст. |
|---------------------------------------------|-----------------|--------------------|---------------------------|
| ЧСС, мин                                    | 96 ± 18         | 98 ± 20            | 98 ± 20                   |
| Легочный комплаэнс                          | 47 ± 10         | 29 ± 4             | 29 ± 4                    |
| САД                                         | 135 ± 23        | 140 ± 25           | 143 ± 27                  |
| ДАД                                         | 85 ± 18         | 88 ± 19            | 89 ± 20                   |
| Пульсоксиметрия                             | 98 ± 2          | 97 ± 2             | 96 ± 2                    |
| Концентрация CO <sub>2</sub> в конце выдоха | 3.9 ± 0.5       | 4.3 ± 0.6          | 4.9 ± 0.7                 |

Примечание.  $p > 0,05$  (разница между колонками 2 и 3)

Из представленных данных можно сделать вывод, что как ППП, так и реальный ПП с давлением 14 мм рт. ст. вызывают изменения функций сердечно-сосудистой системы, заключающиеся главным образом в снижении сердечного индекса, ударного объема, повышения центрального венозного давления и давления заклинивания легочной артерии, а также в повышении системного васку-



лярного сопротивления. Изменения, отмеченные при PPP и реальном ПП, практически идентичны, имеющаяся между ними небольшая разница статистически недостоверна.

Таким образом, предложенная нами модель напряженного ПП обладает высокой степенью соответствия реальному ПП с тем же давлением (в отношении влияния на физиологические параметры дыхания и кровообращения) и может быть использована для прогноза изменения физиологических функций системы кровообращения и дыхания при проведении операции под повышенным давлением в брюшной полости.

Поступила 15.10.2000

# **ԼԵՂՈՒՂԻՆԵՐԻ ԼԱՊԱՐՈՍԿՈՊԻԿ ՎԻՐԱՀԱՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ՌԻՍԿԻ ԿԱՆԽԱՏԵՍՈՒՄԸ ԼԱՐՎԱՏ ԿԱՐԲՕՔՍԻՊԵՐԻՏՈՆԵՈՒՄԻ ՊԱՅՄԱՆՆԵՐՈՒՄ**

Ս. Ի. Եմելյանով, Վ. Վ. Ֆեդենկո, Ա. Ռ. Մելիքյան, Ա. Հ. Բարսեղյան, Ս. Ա. Պանֆիլով, Ա. Վ. Ֆյոդորով, Վ. Վ. Տրիշեկեկի

Լապարոսկոպիկ վիրահատությունների ժամանակ որովայնի խոռոչում բարձր ճնշման ազդեցության հետևանքով շնչառական և արյան շրջանառության համակարգերի ֆունկցիաների հնարավոր շեղումների կանխատեսման նպատակով մշակվել է պսևդոպնևմոպերիտոնեոմի (ՊՊՊ) մոդել: Ուսումնասիրվել են հեմոդինամիկական և շնչառական չափանիշների փոփոխությունները ՊՊՊ-ի ազդեցության տակ 65 հիվանդների մոտ:

Ներազգրության արդյունքները վկայում են, որ առաջարկված լարված ՊՊՊ-ի մոդելը շնչառության և արյան շրջանառության ֆունկցիաների վրա ունեցող ազդեցության առումով, համապատասխանում է իրական պնևմոպերիտոնեոմին, և այն կարող է օգտագործվել վերը նշված ֆունկցիաների փոփոխությունների կանխատեսման համար որովայնի խոռոչում բարձր ճնշման պայմաններում կատարվող վիրահատությունների ժամանակ:

## **RISK PROGNOSIS OF LAPAROSCOPIC SURGICAL OPERATIONS ON THE BILIARY DUCTS IN CONDITIONS OF STRAINED CARBOXYPNEUMOPERITONEUM**

S.I. Yemelyanov, V.V. Fedenko, A.R. Melikyan, A.H. Barseghyan, S.A. Panfilov, A.V. Fyodorov, V.V. Strizhelecki

For prognostication of possible shifts in the respiratory and circulatory systems functions under high pressure in abdominal cavity during laparoscopic operations a model of a pseudo-pneumoperitoneum (PPP) has been developed. The hemodynamic and respiratory parameter changes under the influence of PPP have been studied in 65 patients. The investigation results testify to that the proposed model of strained PPP, with respect to influence on the respiration and circulation functions, corresponds to the authentic pneumoperitoneum (PP) and can be used for prognostication of shifts in abovementioned functions in conditions of high pressure influence in abdominal cavity during laparoscopic operations.

## **ЛИТЕРАТУРА**

1. Cozza C., Rambaldi M., Affuso A., Montanary C. Anaesthesia. In: Meinero M., Melloti G., Mouret P. H. (Eds.) Laparoscopic surgery. Milano-Paris-Barcelona, 1994, p. 77.
2. Dureuil B. Anaesthesia de l'insuffisant espiatoire pour une chirurgie makeure. Acta de Journess d'Enseignement Post-ubiversitare d'Anaesthesie et de Reanimation, Paris, 1990.
3. Gass G. D. Chest, 1986, 89, p. 127.
4. Holzman M. Surg. Laparosc. Endosc., 1992, 2, p. 11.
5. Nyarwaya J. B., Samli K. Anaesthesie pour la chirurgie digestive In: Testas P., Delate B. (Eds.) Chirurgie digestive par voie coclioscopie, Maloine, Paris, 1991.
6. McKenzie R., Wadhwa R. K., Bedger R. C. J. Reprod. Med., 1980, 24, p. 247.
7. Puri G. D., Singh H. Br. J. Anaesth., 1992, 68, p. 211.



УДК 618.146-106.6-06-1203.217-122.1-08.1652.6

**ВЛИЯНИЕ СТАДИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ НА ЧАСТОТУ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ****Г.А.Джилалян***/Онкологический научный центр им. В.А. Фанарджяна/  
375052 Ереван, Канакер, ул. Фанарджяна, 76*

**Ключевые слова:** рак шейки матки, стадия, хирургическое лечение, послеоперационные осложнения

Рак шейки матки в настоящее время является одной из наиболее частых злокачественных опухолей у женщин. За последние два десятилетия не отмечается увеличения пятилетней выживаемости больных, поскольку возможности существующих методов лечения данного заболевания в значительной мере исчерпаны.

Прогноз рака шейки матки, как и выбор метода лечения, в значительной мере зависит от стадии заболевания [4]. Показания к хирургическому или комбинированному лечению I стадии встречались в 2 раза чаще, чем к лучевому, при II стадии характерно преобладание сочетанной лучевой терапии — 69,5%, но высокой остается и доля хирургического и комбинированного лечения — 30,5%, причем показатели 5-летней выживаемости, по данным автора, лучше у оперированных больных: на 11,1% при плоскоклеточном раке и на 23% при аденокарциноме [8]

Расширенная экстирпация матки с удалением регионарных лимфатических сосудов и узлов, а также тазовой клетчатки (операция Вертгейма) является операцией выбора при хирургическом лечении рака шейки матки и, безусловно, относится к одной из наиболее сложных онкологических операций [1,2]. Частота осложнений после операции Вертгейма продолжает оставаться довольно высокой. По данным литературы, серьезные осложнения, связанные с хирургическим лечением, имели место в 29–60% случаев. [6,7].

Основными осложнениями после операции Вертгейма являются лимфатические кисты, послеоперационные флебиты, вторичное заживление культи влагалища, урологические осложнения в виде послеоперационных циститов и мочеполовых свищей [3,5,]. Планирование хирургического лечения должно производиться с учетом влияния на частоту послеоперационных осложнений ряда факторов, в том числе и характеризующих особенности опухолевого роста.

Целью нашего исследования явилось изучение влияния стадии заболевания на частоту возникновения послеоперационных осложнений у больных раком шейки матки и разработка рекомендаций по применению оперативного метода лечения с учетом полученных результатов.

**Материал и методы**

Нами проанализирована частота возникновения различных осложнений после операции Вертгейма у больных, оперированных по поводу гистологически доказанного рака шейки матки. Из 403 больных, оперированных в онкогинеко-



логическом отделении ОНЦ МЗ РА, I стадия заболевания установлена у 293 (72,7%) больных, II стадия — у 83 (20,6%) и у 27 (6,7%) больных — III стадия заболевания. Возраст больных колебался в пределах от 20 до 75 лет.

#### Результаты и обсуждение

При анализе частоты образования лимфокист в зависимости от стадии заболевания получены следующие данные (табл.1). Как видно из данных табл.1, вероятность возникновения лимфокист у больных, оперированных во II стадии заболевания в 4,2 раза выше, чем у больных I ( $P < 0,001$ ).

Таблица 1

Частота образования лимфокист после операции Вертгейма в зависимости от стадии заболевания

| Стадия               | Число оперированных больных |          | Лимфокисты  |          |              |          |
|----------------------|-----------------------------|----------|-------------|----------|--------------|----------|
|                      |                             |          | отсутствуют |          | образовались |          |
|                      | абс.                        | %±m      | абс.        | %±m      | абс.         | %±m      |
| Все градации, в т.ч. | 403                         | 100      | 341         | 84,6±1,8 | 62           | 15,4±1,8 |
| I                    | 293                         | 72,7±2,2 | 266         | 90,8±1,7 | 27           | 9,2±1,7  |
| II                   | 83                          | 20,6±2,0 | 51          | 61,4±5,3 | 32           | 38,6±5,3 |
| III                  | 27                          | 6,7±1,2  | 24          | 88,9±6,2 | 3            | 11,1±6,2 |

Малый процент лимфокист при третьей стадии заболевания объясняется тем обстоятельством, что в силу поздней стадии заболевания и предшествующего лучевого лечения производство полноценной лимфаденэктомии технически не всегда представлялось возможным.

Таблица 2

Заживление культи влагалища после операции Вертгейма в зависимости от стадии заболевания

| Стадия               | Число оперированных больных |          | Заживление культи влагалища |          |           |          |
|----------------------|-----------------------------|----------|-----------------------------|----------|-----------|----------|
|                      |                             |          | первичное                   |          | вторичное |          |
|                      | абс.                        | %±m      | абс.                        | %±m      | абс.      | %±m      |
| Все градации, в т.ч. | 403                         | 100      | 262                         | 65,0±2,4 | 141       | 35,0±2,4 |
| I                    | 293                         | 72,7±2,2 | 200                         | 68,3±2,7 | 93        | 31,7±2,7 |
| II                   | 83                          | 20,6±2,0 | 39                          | 47,0±5,5 | 44        | 53,0±5,5 |
| III                  | 27                          | 6,7±1,2  | 13                          | 48,1±9,8 | 14        | 51,9±9,8 |

Аналогичная картина наблюдается при анализе влияния стадии заболевания на частоту развития вторичного заживления культи влагалища. Следовательно, при поздних стадиях риск послеоперационного вторичного заживления культи возрастает в 1,7 раз (табл.2).

Данные, полученные при сопоставлении частоты послеоперационных циститов и стадии заболевания, приведенные в табл. 3, свидетельствуют о том, что риск возникновения циститов после операции Вертгейма возрастает со стадией заболевания.

Таким образом, риск развития циститов после операции Вертгейма при II стадии возрастает в 1,7, а при III стадии в 2,4 раза по сравнению с I стадией заболевания.

Выявленная тенденция объясняется тем, что при поздних стадиях в силу распространенности процесса и наличия инфильтративных процессов операция протекает технически трудно и более травматично. Однако следует отметить, что ввиду малого числа наблюдений статистической достоверности результатов не получено.



Таблица 3

## Частота послеоперационных циститов в зависимости от стадии заболевания

| Стадия               | Число оперированных больных |          | Циститы       |          |              |          |
|----------------------|-----------------------------|----------|---------------|----------|--------------|----------|
|                      |                             |          | отсутствовали |          | образовались |          |
|                      | абс.                        | %±m      | абс.          | %±m      | абс.         | %±m      |
| Все градации, в т.ч. | 403                         | 100      | 372           | 92,3±1,3 | 31           | 7,7±1,3  |
| I                    | 293                         | 72,7±2,2 | 275           | 93,9±1,4 | 18           | 6,1±1,4  |
| II                   | 83                          | 20,6±2,0 | 74            | 89,2±3,4 | 9            | 10,8±3,4 |
| III                  | 27                          | 6,7±1,2  | 23            | 85,2±7,5 | 4            | 14,8±7,5 |

Как показал анализ, стадия заболевания является единственным фактором, достоверно влияющим на частоту возникновения послеоперационных мочеточниково-влагалищных свищей. Данные, приведенные в табл. 4, свидетельствуют, что при I стадии заболевания частота свищей была минимальной. У больных, оперированных по поводу II стадии заболевания, частота данного осложнения возрастает в 8,6 раз. При III стадии заболевания риск возникновения мочеточниково-влагалищных свищей по сравнению со II стадией заболевания повышается в 4,3 раза и составляет  $P < 0,05$ .

Таким образом, поздние стадии заболевания могут рассматриваться как фактор риска, значительно повышающий вероятность возникновения послеоперационных мочеточниково-влагалищных свищей.

Таблица 4

## Частота послеоперационных мочеточниково-влагалищных свищей в зависимости от стадии заболевания

| Стадия               | Число оперированных больных |          | Мочеточниково-влагалищные свищи |          |              |          |
|----------------------|-----------------------------|----------|---------------------------------|----------|--------------|----------|
|                      |                             |          | отсутствовали                   |          | образовались |          |
|                      | абс.                        | %±m      | абс.                            | %±m      | абс.         | %±m      |
| Все градации, в т.ч. | 403                         | 100      | 389                             | 96,5±0,9 | 14           | 3,5±0,9  |
| I                    | 293                         | 72,7±2,2 | 291                             | 99,3±0,5 | 2            | 0,7±0,5  |
| II                   | 83                          | 20,6±2,0 | 78                              | 94,0±2,6 | 5            | 6,0±2,6  |
| III                  | 27                          | 6,7±1,2  | 20                              | 74,1±8,6 | 7            | 25,9±8,6 |

Поздние стадии заболевания могут рассматриваться как фактор риска и в плане развития послеоперационных флебитов. Данный факт обусловлен тем, что у больных II и III стадией повышается травматичность оперативного вмешательства и сильнее выражено действие опухоли на свертывающую систему крови.

Как показали данные табл. 5, если при I стадии флебиты после операции развивались в незначительном числе случаев, то при II стадии их частота резко возрастает. Наиболее часто флебиты развивались при III стадии заболевания—25,9% ( $P < 0,01$ ).

Таблица 5

## Частота флебитов в зависимости от стадии заболевания

| Стадия заболевания   | Число оперированных больных |          | Флебиты нижних конечностей |          |             |          |
|----------------------|-----------------------------|----------|----------------------------|----------|-------------|----------|
|                      |                             |          | отсутствовали              |          | наблюдались |          |
|                      | абс.                        | %±m      | абс.                       | %±m      | абс.        | %±m      |
| Все градации, в т.ч. | 403                         | 100      | 379                        | 94,0±1,2 | 24          | 6,0±1,2  |
| I                    | 293                         | 72,7±2,2 | 290                        | 99,0±0,6 | 3           | 1,0±0,6  |
| II                   | 83                          | 20,6±2,0 | 69                         | 83,1±4,1 | 14          | 16,9±4,1 |
| III                  | 27                          | 6,7±1,2  | 20                         | 74,1±8,6 | 7           | 25,9±8,6 |



На основании полученных результатов сделаны выводы, что поздние стадии заболевания не только ухудшают прогноз при лечении больных раком шейки матки, но и значительно повышают риск возникновения послеоперационных осложнений у этих больных. Следовательно, операция Вертгейма у больных далеко зашедшим раком шейки матки должна выполняться лишь при наличии одного из следующих условий: сопутствующая гинекологическая патология (миома матки, киста яичника, аднекстумор и т.д.); отсутствие технических возможностей проведения лучевой терапии (анатомические особенности, слишком большие размеры опухоли, индивидуальная непереносимость); отсутствие эффекта от проведенной лучевой терапии, угрожающее жизни больной кровотечение.

Поступила 15.09.00

**ՀԻՎԱՆԴՈՒԹՅԱՆ ՓՈՒԼԻ ԱՉԴԵՑՈՒԹՅՈՒՆԸ ԱՐԳԱՆԴԻ ՎՉԻԿԻ ԲԱՂՅՎԵՐԻ  
ՀԵՏԱՎԻՐԱՀԱՏԱԿԱՆ ԲԱՐԴՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԱՌԱՋԱՅՄԱՆ  
ՀԱՃԱԽԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ՎՐԱ  
Գ.Ա. Ջիլավյան**

Նիվանդության ուշ փուլերը ոչ միայն ցածրացնում են արգանդի վզիկի քաղցկեղի բուժման արդյունավետությունը, այլ նաև էականորեն բարձրացնում են տարբեր հետվիրահարական բարդությունների առաջացման հաճախականությունը: Արգանդի վզիկի քաղցկեղի ուշացած փուլերում վիրահարական բուժումը ցուցված է հետևյալ պարագաներից որևէ մեկի առկայության դեպքում. ուղեկցող զինեկոլոգիական հիվանդություն (արգանդի միոմա, ձվարանի կիստա, ադնեկստումոր և այլն), ճառագայթային թերապիայի անցկացման տեխնիկական հնարավորությունների բացակայություն (անսպորմիական առանձնահատկություններ, ուռուցքի չափազանց մեծ չափեր, անհարական անհամապետելիություն), ճառագայթային բուժման անարդյունավետություն, հիվանդի կյանքին սպառնացող արյունահոսություն:

**THE IMPACT OF THE STAGE ON POSTSURGICAL COMPLICATIONS FREQUENCY  
IN CERVICAL CANCER PATIENTS**

G.A. Jilavyan

The advanced stage of the disease affects not only the survival rate but also the postoperative complications frequency. The surgical treatment of the advanced stages of cervical cancer is indicated only if the patient has one of the following problems: uterine myoma, ovarian cyst, inflammatory adnextumor, some technical problems connected with gamma therapy, ineffective gamma therapy, profound bleeding.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Вишневская Е.Е., Бохман Я.В. Ошибки в онкогинекологической практике. Мн., 1994.
2. Кулаков В.И., Селезнева Н.Д., Краснопольский В.И. Оперативная гинекология. Н.Новгород, 1997.
3. Олейник В.В. Актуальные вопросы онкологии (матер. Междунар. симп.) СПб., 1996, с. 246.
4. Протасов Д.А. Маш. Всес. симп. "Автоматизир. инф. системы в онкол." Бишкек, 1991, с. 56.
5. Benedetti Panici P., Maneschi F., Cuttillo G. et al. Cancer, 1996, Dec. 1, 78, 11, p.2359.
6. Gerdin E., Channing S., Johnson P. Acta Obstet. Gynecol., 1995, 74, p.554.
7. Крылов Т.Н. Онкология, 1992, 3-4, с.128.
8. Peterson F. Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. Stockholm, 1991.



## АНГИОГЕНЕЗ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Т.Г. Ованесбекова

*/Онкологический научный центр им. В.А. Фанарджяна/  
375052 Ереван, Канакер, ул. Фанарджяна, 76*

**Ключевые слова:** рак молочной железы, ангиогенез, прогностический фактор, корреляционная матрица, нодальный статус

Рак молочной железы (РМЖ) относится к числу наиболее распространенных форм рака и занимает первое место по уровню заболеваемости и смертности у женщин в большинстве стран мира [6, 10].

Выраженная тенденция к развитию во всем мире консервативной хирургии при РМЖ способствует интенсификации научных исследований в области морфологии рака для установления и оценки клинически значимых прогностических показателей.

Одним из важных прогностических показателей при РМЖ является ангиогенез первичной опухоли. Ангиогенез является интегральной частью целого каскада биологических процессов, вовлеченных в процесс метастазирования [3–4, 7–9]. Число и плотность микрососудов в опухолях соответствует потенциальной способности опухолевых клеток проникать и формировать метастазы [5, 12].

## Материал и методы

В исследуемую группу включены 300 больных РМЖ в возрасте от 20 до 85 лет, оперированные в клинике Онкологического научного центра МЗ РА. Объект исследования — операционный материал мастэктомий и секторальных резекций. Согласно критериям определения прогностических факторов, выработанных American Joint Cancer Committee [2], прогностическая значимость любого показателя определяется в комбинациях с другими факторами. Исходя из этого, ангиогенез исследован в контексте взаимосвязи с рядом клинико-морфологических показателей, характеризующих РМЖ: возраст пациента, размер опухоли (T), гистоструктура, степень злокачественности (Grade), митотическая активность, статус лимфатических узлов (Nod статус) и показатель замещения лимфатических узлов жировой клетчаткой (RFCT — replacement fatty cellular tissue).

Уровень ангиогенеза или подсчет плотности сосудов производился согласно методике Ruth Heimann под большим увеличением (x400) в 2–3 полях зрения в области наиболее высокой сосудистой плотности («hot spot»). Затем выводилось среднее число от 3 наивысших показателей. Высокая плотность определялась как 15 и более сосудов, низкая — менее 15; перитуморальная и сосудистая сеть в области некроза, воспаления, фиброза и прилежащей к опухоли строме не учитывалась [9].

С целью изучения закономерностей во взаимоотношениях изучаемых клинико-морфологических показателей в работе были использованы описательные и корреляционные методы статистического анализа. Информация по клинико-морфологическим показателям вводилась в таблицу MS Excel соответственно специально разработанному кодификатору.



# Результаты и обсуждение

Определение взаимосвязи, корреляции ангиогенеза с изучаемыми клинико-морфологическими показателями производилось при помощи матрицы теснот корреляционных связей, коэффициенты которых определяют степень, с которой значение двух переменных (в данном случае клинико-морфологических показателей) пропорциональны друг другу (табл. 1).

Таблица 1

Матрица теснот корреляционных связей между изученными показателями в группе обследованных

| VARs  | AGE   | SIZE   | HISTO   | GRADE   | MIT_A   | A_GEN   | A_INV   | NODS    | RFCT    | PER     |
|-------|-------|--------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| AGE   | 1     | -0.05  | 0.01    | 0.04    | -0.10   | 0.01    | -0.05   | -0.00   | -0.03   | -0.06   |
| SIZE  | -0.05 | 1      | 0.11    | -0.04   | 0.00    | 0.15**  | 0.11    | 0.10    | 0.08    | -0.12*  |
| HISTO | 0.01  | 0.11   | 1       | 0.12*   | 0.38*** | 0.35*** | 0.24*** | 0.36*** | 0.34*** | 0.02    |
| GRADE | 0.04  | -0.04  | 0.12*   | 1       | 0.34*** | 0.20**  | 0.37*** | 0.32*** | 0.26*** | 0.19**  |
| MIT_A | -0.10 | 0.00   | 0.38*** | 0.34*** | 1       | 0.46*** | 0.51*** | 0.66*** | 0.48*** | 0.15*   |
| A_GEN | 0.01  | 0.15** | 0.35*** | 0.20**  | 0.46*** | 1       | 0.20*** | 0.52*** | 0.39*** | 0.03    |
| A_INV | -0.05 | 0.11   | 0.24*** | 0.37*** | 0.51*** | 0.20*** | 1       | 0.40*** | 0.36*** | 0.20*** |
| NODS  | -0.00 | 0.10   | 0.36*** | 0.32*** | 0.66*** | 0.52*** | 0.40*** | 1       | 0.75*** | 0.11    |
| RFCT  | -0.03 | 0.08   | 0.34*** | 0.26*** | 0.48*** | 0.39*** | 0.36*** | 0.75*** | 1       | 0.11    |

Примечание. \* –  $p < 0.05$ , \*\* –  $p < 0.01$ , \*\*\* –  $p < 0.001$ .

По корреляционной матрице (табл. 1) теснота связи T–ангиогенез – 0.15. Соотношение размера первичной опухоли с уровнем ангиогенеза представлено в табл. 2.

Таблица 2

## T–ангиогенез

| T  | n   | Ангиогенез  |            |
|----|-----|-------------|------------|
|    |     | низкий      | высокий    |
| T1 | 133 | 103 (77.5%) | 30 (22.5%) |
| T2 | 167 | 42 (25%)    | 125 (75%)  |

Таблица четко демонстрирует, что определенный процент малых опухолей (T1) имеет высокий уровень ангиогенеза и больших (T2) – низкий. Представление о прямо пропорциональной зависимости уровня ангиогенеза от размера опухоли кажется нам несколько упрощенным. Так, по нашим данным, у 47% пациентов с размером опухоли от 3.1 до 5 см определен низкий уровень ангиогенеза в первичной опухоли и отсутствие метастазов в регионарных лимфатических узлах. В то же время 22.5% опухолей с размером T1 имеют высокий уровень ангиогенеза. Факт, что высокий уровень ангиогенеза встречается и в малых опухолях свидетельствует, что прогрессия к высокому ангиогенезу встречается и на ранних этапах развития опухоли. Возможно, именно этот фактор играет роль в процессах метастазирования раннего рака (ca in situ), микроинвазивных форм, а также прогностически благоприятных вариантов РМЖ. В то же время низкий уровень ангиогенеза в больших по размеру опухолях может объяснять отсутствие метастазов и более благоприятное течение больших опухолей по сравнению с малыми.

Результаты исследования взаимосвязи ангиогенеза со степенью злокачественности (Grade) приведены в табл. 3. Показатель тесноты по корреляционной матрице между этими двумя признаками невысок и составляет 0.20.



Таблица 3

## Grade – ангиогенез

| Grade  | n   | Ангиогенез  |            |
|--------|-----|-------------|------------|
|        |     | низкий      | высокий    |
| I – II | 197 | 108 (54.8%) | 89 (45.2%) |
| III    | 103 | 37 (36%)    | 66 (64%)   |

Какой-либо зависимости тумор-ангиогенеза от возраста пациента не выявлено. Более тесная связь отмечена между ангиогенезом и гистоструктурой РМЖ (теснота по матрице 0.35) преимущественно в пределах инвазивных форм РМЖ. Из 155 пациентов с высоким ангиогенезом 68.3% имели гистоструктуру ИПР, отличающегося высоким процентом регионарного метастазирования. Из других особенностей следует отметить, что прогностически благоприятные формы РМЖ и варианты рака с невыраженной десмопластической реакцией имеют ограниченное число наблюдений с высоким уровнем ангиогенеза.

Все вышеперечисленные прогностические показатели обнаруживают средний уровень тесноты корреляционных связей. На высшей ступени находятся Nod статус, митотическая активность и RFCT лимфатических узлов (табл. 1).

Данные табл. 4 иллюстрируют отчетливую связь между Nod статусом и уровнем ангиогенеза: процент наблюдений с высоким уровнем ангиогенеза возрастает от  $N^-$  к  $N^{+}_{1-3}$ . На эту зависимость указывают данные литературы [11].

Таблица 4

## Nod статус – ангиогенез

| N статус      | n   | Ангиогенез |          |
|---------------|-----|------------|----------|
|               |     | низкий     | высокий  |
| $N^-$         | 134 | 102 (76%)  | 32 (24%) |
| $N^{+}_{1-3}$ | 99  | 31 (31%)   | 68 (69%) |
| $N^{+}_{>3}$  | 67  | 12 (18%)   | 55 (82%) |

В корреляционной матрице взаимосвязь ангиогенез–Nod статус обнаруживает самую высокую тесноту по ангиогенезу (0.52) и вторую по уровню тесноту после митотической активности. Эти показатели выдвигают ангиогенез в число приоритетных прогностических признаков, имевших высокий уровень достоверности при РМЖ.

Митотическая активность – следующий наиболее значимый после Nod статуса прогностический фактор, коррелирующий с ангиогенезом (табл. 5). Теснота этих двух приоритетных критериев по корреляционной матрице достаточно высокая и составляет 0.46 при высоком уровне достоверности.

Таблица 5

## Ангиогенез – митотическая активность

| Митотическая активность | n   | Ангиогенез |          |
|-------------------------|-----|------------|----------|
|                         |     | низкий     | высокий  |
| Низкая                  | 153 | 101 (66%)  | 52 (34%) |
| Средняя                 | 106 | 38 (36%)   | 68 (64%) |
| Высокая                 | 41  | 6 (10%)    | 35 (90%) |



Корреляционная зависимость между ангиогенезом и RFCT достаточно тесная (0.39) с высоким уровнем достоверности. Как видно из табл. 6, агрессивные формы РМЖ, дающие метастазы в лимфатические узлы на фоне их замещения жировой клетчаткой, имеют высокий ангиогенез (81%). В то же время у Nod-негативных пациентов с RFCT в лимфатических узлах первичные опухоли в 70.7% случаев имеют низкий уровень ангиогенеза. Причем, отсутствие RFCT в лимфатических узлах приводит к снижению процента наблюдений с низким ангиогенезом с 70.7 до 58.5%.

Таблица 6

Ангиогенез – RFCT

| RFCT в лимфатических узлах            | n  | Ангиогенез    |                |
|---------------------------------------|----|---------------|----------------|
|                                       |    | низкий, n=145 | высокий, n=155 |
| N <sup>-</sup> + RFCT                 | 82 | 58 (70.7%)    | 24 (29.3%)     |
| N <sup>-</sup> - RFCT                 | 53 | 31 (58.5%)    | 22 (41.5%)     |
| N <sup>+</sup> - RFCT                 | 32 | 11 (34.3%)    | 21 (65.6%)     |
| N <sup>+</sup> + RFCT в интакт. л. у. | 38 | 27 (71%)      | 11 (29%)       |
| N <sup>+</sup> + RFCT                 | 95 | 18 (19%)      | 77 (81%)       |

Таким образом, обобщая приведенные результаты, можно оценить ангиогенез в опухоли как достоверный, значимый, независимый и приоритетный прогностический признак при РМЖ, строго ассоциирующийся с NOD статусом и являющийся в определенной степени индикатором метастатического потенциала первичной опухоли.

Поступила 26.01.01

#### ԱՆԳԻՈԳԵՆԵԶԸ ԿՐԾՔԱԳԵՂՉԻ ՔԱՂՑԿԵՂԻ ԺԱՄԱՆԱԿ

Տ.Գ. Հովանեսբեկովա

Կրցքագեղձի բաղկացված 20-85 տարեկան հիվանդների մոտ ուսումնասիրվել է առաջնային ուռուցքի անգիոգենեզը և որոշվել են կորելյացիոն կապերը կլինիկամորֆոլոգիական ցուցանիշների հետ, որոնք բնութագրում են կրցքագեղձի բաղկացված հիվանդի տարիքը, ուռուցքի չափերը, հյուսվածքային կառուցվածքը, միտոսիկ ակտիվությունը, Grade-ը, անոթային ինվազիան, RFCT և ավշային հանգույցների վիճակը:

Նայրմաբերվել է, որ կանխորոշիչ ցուցանիշների շարքում անգիոգենեզը առավել սերտորեն է կապված ավշային հանգույցների սրտաբանի, նրանց ճարպային բջիջներով փոխակերպման ցուցանիշի և միտոսիկ ակտիվության հետ: Դա վկայում է անգիոգենեզի անմիջական ազդեցության մասին լիմֆատիկ հանգույցների սրտաբանի վրա:

#### ANGIOGENESIS AT BREAST CANCER

T.G. Hovanesbekova

In 300 patients with breast cancer at the age of 28-85 the angiogenesis of primary tumor has been studied and correlative interrelations have been determined according to the clinicomorphological features characterizing breast cancer, the age, tumor size, histologic structure, Grade, mitotic activity, angiogenesis, RFCT and nodal status.

It is established that among a number of prognostic features of breast cancer the angiogenesis is found to be more closely relating with nodal status, mitotic activity and RFCT of lymph nodes, which testifies to the direct influence of the level of angiogenesis on the processes of nodal metastases development.



# ЛИТЕРАТУРА

1. Двойрин В.В., Аксель Е.М. *Вопр. онкол.*, 1992, 38, 12, с. 1413.
2. Fleming I.D., Cooper S.S., Henson D.E. *Manual for staging of Cancer American Joint Committee on Cancer*, 1996.
3. Folkman J. *J. Clin. Oncol.*, 1994, 12, 3, p. 441.
4. Folkman J. *Nature Medicine*, 1, 1, 1995, p. 27.
5. Folkman J. In: Mendelson J., Howley P., Israel M.A., Lietta L.A. (eds.) *The molecular basis of cancer*. Philadelphia, W.B. Sanders, 1995, p. 202.
6. Fritz P., Murdter T., Eichelbaum M., Siegle I. et al. *J. Clin. Oncol.*, 2001, 19, 1, p. 3.
7. Gasparini G., Harris A.L. *J. Clin. Oncol.*, 1995, 13, p. 765.
8. Gasparini G., Weidner N., Bevilacqua P. *J. Clin. Oncol.*, 1994, 12, p. 454.
9. Heimann R., Ferguson D., Power C., Recant W. et al. *J. NCI*, 8, 23, 1996, p. 1764.
10. Korolichouk V., Kenneth S., Jan S. *A World Health Organization perspective*. *Cancer*, 1990, 65, 12, p. 2803.
11. Rosari S., Lee Ak., De Lellis, Wiley B.D. *Hum. Pathol.*, 23(7): 1992, p. 755.
12. Weidner N., Folkman J., Pozza F et al. *J. NCI*, 1992, 84, p. 1875.



**ДОПплЕРОГРАФИЯ ПРИ ИШЕМИЧЕСКИХ ИНСУЛЬТАХ  
В ВЕРТЕБРАЛЬНО-БАЗИЛЯРНОМ БАССЕЙНЕ**

А.Г.Назинян

*/Лечебно-оздоровительное объединение "НАИРИ" МЗ РА, НИЦ "АНГИОНЕВРОЛОГИЯ"/  
375015 Ереван, ул. Пароняна, 21*

**Ключевые слова:** стволотой инсульт, вертебрально-базиллярная система, венозная дисциркуляция, ультразвуковая доплерография

Цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) и наиболее тяжёлые их формы — острые нарушения мозгового кровообращения (НМК) являются важнейшей медико-социальной проблемой. В странах СНГ наблюдается неуклонный рост заболеваемости ЦВЗ. Так, в России за последние 3 года этот показатель составил соответственно 360,0; 372,7 и 393,4 на 100 тыс. населения. Аналогичная отрицательная динамика наблюдается в отношении смертности и инвалидизации от ЦВЗ. Летальность в остром периоде инсульта достигает в среднем 30–35%, возрастая на 12–15% к концу первого года после инсульта. Инвалидизация после инсульта составляет 3,2 на 100 тыс. населения (первое место среди всех причин инвалидизации), а к трудовой деятельности возвращается не более 20% больных, перенесших инсульт. Ввиду определённого «омоложения» данного контингента пациентов примерно 1/3 заболевших составляют люди трудоспособного возраста. В структуре общей смертности населения России ЦВЗ занимают второе место после сердечно-сосудистых заболеваний, и по своей масштабности проблема НМК сопоставима с проблемой инфаркта миокарда [5].

Такая же картина прослеживается и в отношении инфаркта мозга, составляющего приблизительно 75–80% от всех инсультов. Неуклонный рост заболеваемости ишемическими инсультами (ИИ), высокий процент летальности и инвалидизации отражают их актуальность. Среди ИИ важнейшую проблему представляют стволотые варианты [4,5].

Ценность ультразвуковой (УЗДГ) и транскраниальной (ТКДГ) доплерографии при ИИ общеизвестна [1–4, 6–16]. Однако, как показал анализ литературных данных, лишь единичные публикации посвящены роли этих методик при стволотых ИИ [3,8,12,14], характеризующихся, как правило, сравнительно более тяжёлым течением и частым фатальным исходом или инвалидизацией.

**Материал и методы**

Нами обследовано 19 больных (11 мужчин и 8 женщин в возрасте от 42 до 85 лет) с клинической картиной ишемического стволотого инсульта.

С целью проведения динамического доплерографического (два раза в неделю) наблюдения пациенты были разделены на 3 группы как по течению, так и по тяжести неврологической симптоматики. Неврологический статус оценивался в баллах по канадской шкале (таблица).



Таблица

|                                   |                         |     |
|-----------------------------------|-------------------------|-----|
| Сознание                          | Ясное                   | 3,0 |
|                                   | сонливость              | 1,5 |
| Ориентировка                      | сохранена               | 1,0 |
|                                   | нарушена                | 0   |
| Речь                              | нормальная              | 1,0 |
|                                   | афазия Брока, дизартрия | 0,5 |
|                                   | сенсорная афазия        | 0   |
| Лицо                              | нет пареза              | 0,5 |
|                                   | есть парез              | 0   |
| Рука<br>(проксимальные<br>отделы) | нет пареза              | 1,5 |
|                                   | умеренный парез         | 1,0 |
|                                   | выраженный парез        | 0,5 |
|                                   | плегия                  | 0   |
| Рука<br>(дистальные<br>отделы)    | нет пареза              | 1,5 |
|                                   | умеренный парез         | 1,0 |
|                                   | выраженный парез        | 0,5 |
|                                   | плегия                  | 0   |
| Нога                              | нет пареза              | 1,5 |
|                                   | умеренный парез         | 1,0 |
|                                   | выраженный парез        | 0,5 |
|                                   | плегия                  | 0   |

При УЗДГ осуществлялась поэтапная локация общих (ОСА), внутренних (ВСА), наружных сонных артерий и позвоночных артерий (ПА). Перiorбитальная доплерография, включающая инсонацию кровотока по надблоковым артериям, позволяла выявлять особенности гемодинамических изменений по глазничному анастомозу и степень его участия в коллатеральном кровообращении. При ТКДГ исследовался кровоток в интракраниальных отделах ВСА, средней (СМА), передней и задней мозговых артериях, внутричерепных отделах ПА, т.е. V-4 сегментах, и основной артерии (ОА). При этом определялись следующие показатели линейной скорости кровотока (ЛСК): максимальная систолическая, конечная диастолическая и средняя линейная скорость кровотока, а также основные параметры кровотока — индексы периферического сосудистого сопротивления —  $PI, RI$  и коэффициент асимметрии значений средней ЛСК. В целом для инсонации магистральных артерий головы (МАГ) при ТКДГ использовались транстемпоральные, трансорбитальные и субокципитальные подходы. Полученные результаты сравнивались с нормальными для соответствующих возрастных категорий здоровых людей [1,3].



В большинстве наблюдений (17 чел.) при доплерографии выявлены признаки диффузного атеросклеротического поражения МАГ. При инсонации сосудов каротидной системы в подавляющем большинстве случаев (15 больных) каких-либо существенных изменений обнаружено не было: ЛСК и другие основные параметры кровотока практически не отличались от нормальных для соответствующих возрастных групп, а коэффициент асимметрии не превышал 15%. У трёх пациентов зарегистрированы экстракраниальные унилатеральные гемодинамически незначимые (до 50%) стенозы ВСА с удовлетворительной компенсацией на интракраниальном уровне.

Транстемпоральная локация артерий каротидного бассейна также не фиксировала выходящих за рамки нормы отклонений; лишь в двух наблюдениях коэффициент асимметрии ЛСК по СМА составлял чуть более 20% (но не в случаях больных со стенозом ВСА на экстракраниальном уровне). У одного пациента инсонация СМА через височное ультразвуковое окно оказалась невозможной («непробиваемое» ультразвуковое окно).

Значительно более показательными были доплерографические данные, отражающие изменения со стороны сосудов вертебро-базилярного бассейна. При экстракраниальной доплерографии (ЭКДГ) у 3 больных не удалась инсонация одной из ПА: в одном случае левой, в двух — правой. Это объясняется, вероятно, нередко встречающейся вариабельностью анатомического строения вертебро-базилярной сосудистой системы — различными особенностями прохождения ПА, глубины их залегания, диаметра этих артерий (в том числе и у абсолютно здоровых людей).

У остальных пациентов с целью недопущения гипердиагностики стенозирующих процессов по ПА принимались во внимание лишь чёткие критерии их стеноза: резкая асимметрия ЛСК (более 50%), сопровождающаяся выраженными изменениями со стороны формы кривой кровотока и аудиохарактеристик регистрируемых звуковых сигналов. При этом систолическая часть доплерографической спектрограммы становилась острой, пикообразной (в норме — более пологая), диастолическая же составляющая скорости кровотока характеризовалась значительным снижением или практически отсутствовала. Параллельно с этими изменениями звуковые сигналы приобретали характер грубого низкочастотного шума. В других случаях, когда, например, регистрировалось изолированное увеличение ЛСК без изменений формы спектрограммы и абсолютных значений других основных параметров кровотока, окклюзирующее поражение ПА не констатировалось, так как существуют и иные причины, вызывающие изменения ЛСК по этим артериям (экстравазальная компрессия сосуда, его гипоплазия или деформация и т.д.). Руководствуясь вышеуказанными диагностическими критериями, стеноз ПА был определён у пяти больных.

Данные ЭКДГ во всех случаях чётко коррелировали с результатами, полученными при инсонации сосудов вертебро-базилярной системы на интракраниальном уровне. У четырёх пациентов со стенозом внечерепных отделов ПА ТКДГ подтвердила снижение ЛСК и по V-4 сегментам (у одного из пяти больных с экстракраниальным стенозом ПА интракраниальный V-4 отрезок лоцировать не удалось ввиду имеющегося одностороннего резкого усиления амплитуды и мощности сигнала от позвоночного сплетения).

В 4 случаях при ЭКДГ нами был поставлен диагноз синдрома обкрадывания (подтвержденный впоследствии при ангиографии — АГ). Проверка на предмет



его наличия производилась при выслушивании систолического шума в надключичной ямке и/или обнаружении асимметрии АД в плечевых артериях. С этой точки зрения, необходимо подчеркнуть важность измерения АД на обеих руках уже при первичном осмотре пациента, т.к. разность в 30 мм рт.ст. и более является четким показанием к инсонии плечевого ствола и подключичной артерии.

Из 4 пациентов у 2 был поставлен диагноз позвоночно-подключичного синдрома обкрадывания (ППСО), отличающихся по степени и уровню поражения. В одном случае констатирован так называемый переходный ППСО на фоне гемодинамически значимого стеноза I сегмента подключичной артерии (ПКА). При этом варианте синдрома регистрировались следующие изменения: в ПКА кровоток с выраженной систолической составляющей с расширением вершины и отсутствием характерного для спектрограммы периферического кровотока ретроградного участка (ниже изолинии) в период ранней диастолы; в гомолатеральной ПА — двунаправленный кровоток. Был применен тест реактивной гиперемии с наложением манжеты тонометра на ипсилатеральную плечевую артерию, установлением давления на 30 мм рт.ст. выше АД больного в течение примерно 1,5–2 мин (с целью прекращения дистального кровотока руки) и последующей быстрой декомпрессии. Это привело к изменению тока крови в ПА с двунаправленного на чисто ретроградный, т.е. переходный ППСО временно переходил в полный.

Во втором случае в ПКА регистрировался кровоток с притуплением систолического пика кривой и его закруглением, исчезновением ретроградного тока и увеличением времени подъема и спада скорости. Тест реактивной гиперемии оказался в данном случае отрицательным, т.е. быстрая декомпрессия плечевой артерии не вызвала изменения направления (изначально антеградного) в ПА. На основании этого был констатирован критический стеноз II и III сегментов ПКА, т.е. дистальнее отхождения ПА.

Показательными являются и результаты ЭКДГ, полученные у остальных двух пациентов. Одному из них поставлен диагноз ППСО и сонно-подключичного синдрома обкрадывания (звуду регистрации двунаправленного, но преимущественно ретроградного кровотока в правой ОСА, закругленной систолической вершины ее спектрограммы и снижения скорости кровотока) на фоне критического стеноза (окклюзии) плечевого ствола. Во втором случае причина синдрома обкрадывания была аналогичной, но характер ППСО — иным: наблюдался вариант его с возвратом в ОСА с регистрацией, помимо вышеописанных по правой ОСА изменений, положительных результатов теста реактивной гиперемии (т.е. антеградное направление кровотока менялось на ретроградное в момент резкой декомпрессии с последующим постепенным возвратом к исходному направлению). Таким образом, невозможно переоценить ценность доплерографии в диагностике различных вариантов синдрома обкрадывания (наблюдалась 100% корреляция доплерографических данных с результатами АГ).

Абсолютные значения ЛСК по ОА при изначально тяжелом состоянии пациентов во всех случаях составляли менее 15–25 см/с; у остальных больных (за исключением двух, у которых были довольно высокие показатели — 55–65 см/с) они колебались в пределах 35–45 см/с. Однако при последующих неоднократных ультразвуковых исследованиях четкой корреляции их с вариантами дальнейшего течения заболевания не было обнаружено.



Аналогично обстоит дело и с показателями периферического сопротивления (PI, RI) в ПА и ОА: они значительно варьировали в зависимости как от тяжести заболевания, так и в пределах подгрупп. Так, при легкой степени поражения и дальнейшей положительной динамике в 4 случаях значения RI, PI существенно не отличались от среднестатистических для соответствующих возрастных групп.

При средней тяжести заболевания (6 пациентов) индексы периферического сопротивления у двух были повышены симметрично в ПА и ОА, у двух — снижены, и у двух на стороне верифицированного экстракраниальной доплерографией проксимального стеноза ПА наблюдалось снижение этих показателей на 50% по сравнению с интактной стороной.

При тяжелом течении заболевания (9 больных) у 5 в динамике выявилось прогрессирующее повышение RI и PI по обеим ПА и ОА, а у 4, наоборот, их выраженное снижение (в 2 раза по сравнению с исследованием в момент поступления).

Более показательными были изменения венозной циркуляции. У 14 пациентов выявлено одностороннее усиление амплитуды и мощности сигнала от позвоночного сплетения при ЭКДГ. В 4 наблюдениях при проведении ТКДГ и инсонации ОА одновременно с артериальным регистрировался отчетливый венозный сигнал, соизмеримый по своим скоростным и мощностным параметрам с первым и отражающий кровоток в базальной вене. Причем, эти ТКДГ-находки четко коррелировали с тяжестью заболевания: при КТ в двух случаях зафиксирован латеральный инфаркт продолговатого мозга, в двух остальных — обширные инфаркты полушарий мозжечка.

Таким образом, УЗ-исследование не обнаружило какой-либо значимой взаимосвязи между изменениями ЛСК и других основных параметров артериального кровотока с динамикой течения стволовых ИИ. С другой стороны, как скоростные, так и мощностные показатели венозной дисциркуляции тесно коррелировали со степенью тяжести заболевания — вышеуказанные изменения венозного кровотока выявлены у 18 из 19 обследованных.

Наиболее значимые, с точки зрения ценности ТКДГ, сведения были получены у 4 пациентов, у которых на основании анамнестических сведений о повторных транзиторных ишемических атаках в вертебрально-базиллярном бассейне, обширной стволовой симптоматики и коматозного состояния при поступлении был предположительно диагностирован тромбоз ОА. В 2 из этих наблюдений был лоцирован и просмотрен на всем протяжении сигнал от ОА, соответствующий по своим скоростным и спектральным характеристикам возрастной норме. Диагноз тромбоза был отвергнут. В 2 случаях эти данные были подтверждены на секции, где обнаружены совершенно проходимые, практически неизмененные основные артерии и в то же время — множественные ишемические инфаркты ствола с выраженным сопутствующим отеком. У одного пациента на фоне проводимой терапии состояние улучшилось, и через 3,5 недели он был выписан, а при неоднократных доплерографических обследованиях, помимо выраженных атеросклеротических изменений, других особенностей выявлено не было. Лишь в одном из этих 4 наблюдений при ТКДГ через субокципитальное окно предположительный диагноз поражения ОА был подтвержден (что впоследствии верифицировано при аутопсии) — обнаружены локальные признаки сегментарного стеноза при локализации ОА в сочетании с умеренным снижением ЛСК по V-4 сегментам обеих ПА и незначительным повышением ее по общим сонным артериям (последовательные компрессии ОСА, ввиду их небезопасно-



сти, не производились, так что судить о возможном увеличении ЛСК при этом по ПА не представлялось возможным).

Отдельно следует подчеркнуть ценность доплерографии у двух пациентов, поступивших в клинику с жалобами на изолированное нарушение слуха. Отметим, что слуховая дисфункция не является частым симптомом вертебрально-базилярной недостаточности. У одного из этих больных единственной жалобой при поступлении была остро возникшая глухота. В течение 2–3 суток присоединились головокружение, атаксия, дизартрия, дисфагия и гиперестезия правой половины лица. Доплерография, произведённая в первые сутки, выявила окклюзию ОА. При повторных УЗ-обследованиях на 2-й неделе заболевания отмечалась частичная реканализация базилярной артерии (параллельно появилась возможность слышать), однако в дальнейшем прогрессировала оставшаяся стволовая симптоматика, и пациент скончался. Второй больной отмечал снижение слуха на левое ухо и лёгкое (несистемное) головокружение. Неврологическое обследование выявило нистагм, атаксию и вовлечение V и VI ЧМН. УЗДГ и ТКДГ в первые сутки определили критическое снижение ЛСК по ОА (до 10 см/с), однако механических гемодинамически значимых препятствий кровотоку выявлено не было. На 3-й день заболевания ЛСК по ОА составила 45 см/с; начиная с 4-го дня, наблюдалось постепенное уменьшение имеющейся стволовой симптоматики, и к концу 3-й недели пациент с полным восстановлением нарушенных функций был выписан. На КТ в обоих случаях выявлены инфаркты в бассейне передней нижней мозжечковой артерии (билатеральный и левосторонний, соответственно). В заключение сделан вывод, что каждому пациенту с внезапно возникшей слуховой дисфункцией, помимо тщательного неврологического и нейровизуализационного исследования, рекомендуется обязательное и скорейшее доплерографическое обследование на предмет выявления тромбоза ОА.

Подытоживая полученные результаты, можно констатировать, что раннее доплерографическое обследование больных со стволовыми инсультами незаменимо: ТКДГ позволяет достоверно подтверждать или опровергать предположение о таком фатальном поражении, как окклюдированный процесс ОА (причём, как показано, необходимость этого имеется даже при минимальной клинической симптоматике); УЗДГ позволяет осуществлять неинвазивную диагностику ППСО с определением его вида, степени и уровня поражения МАГ; динамическое ультразвуковое наблюдение изменений венозной дисфункции определяет степень тяжести состояния пациентов со стволовыми ИИ.

Поступила 23.03.00

#### ԳՈՂԵՐԱԳՐՈՒԹՅՈՒՆԸ ՎԵՐՏԵՐԱՐԱՀԻՄՆԱՅԻՆ ԻՆՍՈՒՆՏԵՐԻ ԺԱՄԱՆԱԿ Ա.Հ.Նազինյան

Ներագրության նպատակն է բացահայտել վերաբերախիմնային ինսուլտների դեպքում գերձայնային դոպլերագրության կիրառման հիմնական ուղղությունները:

Ցույց է տրված, որ գերձայնային դոպլերագրությունը միակ ոչ ինվազիվ մեթոդն է հիմնային զարկերակի թրոմբոզի և վերաբերախիմնային համակարգի տարբեր ձևերի հախճարակման համախորանիշի ախտորոշման տեսակերից:

Զննարկվում է գլխուղեղի երակային շրջանառության խանգարումների և փոփոխությունների նշանակությունը ինսուլտների ախտորոշման և բուժման համար:



The aim of this research is to determine the main trends of Doppler ultrasound application at strokes of vertebro-basilar system. It is shown that Doppler ultrasound is the only noninvasive method for diagnosis of basilar artery occlusive disease and vertebro-basilar system's steal-syndrome. The significance of venous dyscirculatory alterations is stressed in the diagnosis and therapy of stroke.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Куперберг Е.Б. и др.* Клиническая доплерография окклюзирующих поражений артерий мозга и конечностей (учебно-методическое руководство). М., 1997.
2. *Шахнович А., Филатов Ю., Золотухин С. и др.* В кн.: Современные методы ультразвуковой диагностики заболеваний сердца, сосудов и внутренних органов. М., 1996, с.98.
3. *Шахнович А.Р., Шахнович В.А.* Транскраниальная доплерография. М., 1996.
4. *Шибалев А.* Состояние церебральной гемодинамики и биоэлектрической активности головного мозга в острейшем периоде нарушений мозгового кровообращения. Дисс. канд. мед. наук. М., 1997.
5. *Яхно Н.Н., Валенкова В.А.* Неврологический журнал, 1990, 4, с.44.
6. *Camerlingo M., Casto L., Censori B. et al.* Ital. J. Neurol. Sci., 1996, 17(3):215.
7. *Gur A., Bova I., Bornstein N.* Stroke, 1996, 27(12): 2188.
8. *Hennerici M.* Acta Neurol., 1996, 96(4): 318.
9. *Howard G., Baker W., Chambless L. et al.* Stroke, 1996, 27 (11): 1951.
10. *Lee T., Solomon N., Heidenreich P. et al.* Ann. Intern. Med., 1997, 126 (5): 337.
11. *Schwartz S., Chambless L., Baker W. et al.* Stroke, 1997, 28(2): 343.
12. *Sliwka U., Lingnau A., Stohlmann W. et al.* Stroke, 1997, 28(2): 358.
13. *Smielewski P., Czosnyka M., Pickard J., Kirkpatrick P.* Stroke, 1997, 28(2): 331.
14. *Terenzi T., DeFabio D. J.* Manipulative Physiol. Ther., 1996, 19(6): 406.
15. *Wilderdink J., Feldmann E., Furie K. et al.* Stroke, 1997, 28(1): 133.
16. *Yeung M., Khan K., Shuaib A. J.* Neurol. Neurosurg. Psychiatry., 1996, 61(5): 445.



## О ЛОГОПЕДИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ С АФАЗИЕЙ

Ж.А. Пайлозян

*/Армянский государственный педагогический университет им. Х.Абовяна,  
кафедра дефектологии/  
375010 Ереван, ул. Ханджяна, 13*

*Ключевые слова:* восстановление, речь, логопед, афазия, логотерапия

Одним и, пожалуй, наиболее тяжелым последствием органического поражения головного мозга являются речевые расстройства — афазии. Афазия — это системное нарушение речи, которое охватывает разные уровни организации речи, влияет на ее связи с другими психическими процессами и приводит к дезинтеграции всей психической сферы человека, нарушая прежде всего коммуникативную функцию речи [4].

При афазии у больного нарушаются понимание речи, повторение, называние, самостоятельные речевые высказывания, произношение, чтение, письмо и счетные операции. Афазия сочетается с агнозиями, апраксиями и другими нарушениями высших корковых функций. Проблема афазий — одна из старейших и в то же время актуальных проблем неврологии, психологии, физиологии.

Учение об афазии начало развиваться во второй половине XIX в. и связано с такими известными именами как П. Брока, К. Вернике, Г. Хэд, Дж. Джексон, П. Мари и др. Однако расцвет афазиологии неразрывно связан с именем А.Р. Лурия. Им создана наиболее распространенная и "работающая" классификация афазий. Согласно этой классификации в зависимости от очага поражения различают семь форм афазии: эфферентная моторная (нарушение фразовой речи), афферентная моторная (артикулярная афазия), динамическая (отсутствие речевой активности), сенсорная акустико-гностическая (нарушение понимания речи), акустико-мнестическая (нарушение слухо-речевой памяти), семантическая (нарушение понимания сложных логико-грамматических конструкций, предлогов и т.п.), амнестическая (нарушение называния). В силу того, что амнестическая афазия в чистом виде встречается крайне редко, ряд авторов [1] рассматривают данную форму или в синдроме семантической афазии, или как симптом акустико-мнестической афазии.

Потеря дара речи является для больного и его близких трагедией. Меняются социальный и семейный статус больного, его отношение к своей личности и к окружающей действительности. Все это, как правило, сопровождается тяжелыми психологическими переживаниями.

Восстановление речи в большинстве случаев не происходит спонтанно. Лечение больных с афазией не ограничивается обычной восстановительной терапией (лекарственные препараты, массаж, лечебная физкультура и пр.). Многочисленные научные исследования, данные специальной литературы, а также собственный опыт показывают, что лишь профессиональная логопедическая помощь способствует восстановлению речи, не вызывая каких-либо осложнений.



Речевые расстройства при афазии весьма разнообразны. Нередко у разных больных отмечаются на первый взгляд совершенно одинаковые речевые симптомы. Между тем механизмы этих симптомов отличны друг от друга. В подобных случаях, несмотря на схожесть речевых расстройств, должны применяться различные методы логотерапии. По образному выражению одного из ведущих логопедов-афазиологов М.К. Бурлаковой, для этой речевой патологии как нельзя больше подходит пословица: "Что посеешь, то и пожнешь". Например, если чрезмерно побуждать больного к повторению и не требовать от него самостоятельной речи, можно надолго (если не навсегда) лишить больного речевой активности. В другом случае, отсутствие должного речевого режима может стать тормозом для восстановления у больного понимания обращенной речи. Неправильно подобранные методы восстановления речи, как и неверные способы лечения, чреваты серьезными отрицательными последствиями.

В 1986 г. при ангионеврологическом отделении НМЦ "Скорая помощь" г. Еревана была создана логопедическая служба для оказания помощи взрослым с речевой патологией. Основной логопедический диагноз — различные формы афазии. За прошедшее время больные с афазией составили 81,5% общего числа пациентов.

За годы работы в стационаре накоплен определенный научный и практический опыт по оказанию логопедической помощи взрослым с речевой патологией, в частности, афазией. В начале работы мы изучаем историю болезни, консультируемся с лечащим врачом, беседуем с родственниками больного. Уточняется соматическое состояние пациента, выясняется его образовательный уровень, характерологические особенности, профессия, увлечения и пр. Интересуемся обстановкой в семье, чтобы в ходе логотерапии случайно не коснуться каких-либо эмоционально-значимых "запретных" тем.

Логопедическая работа начинается с нейропсихологического обследования речи больного, которое включает состояние гнозиса и праксиса, исследование импрессивной (обращенной) и экспрессивной (самостоятельной) сторон речи, а также исследование чтения, письма и счетных операций. Обследование осуществляется с помощью специально разработанных методов, тестов и приемов, позволяющих проводить его в форме беседы, не утомляя и не травмируя больного. На основании результатов обследования ставится речевой диагноз, который входит в клинический диагноз и фиксируется в истории болезни. Практика показывает, что одна и та же форма афазии по-разному проявляется у разных людей в зависимости от их преморбидного образовательного и культурного уровня, знания языков, особенностей личности и пр. [3].

Восстановление речи осуществляется посредством специальных занятий, продолжительность которых зависит от лечебного процесса, состояния больного и этапа восстановительной терапии. Логопедическая работа начинается с ведома и по рекомендации врача обычно на 7–12-й день после возникновения афазии. Первые занятия длятся 5–15 мин, желательно дважды в день. Затем продолжительность занятий постепенно увеличивается, достигая 40–60 мин (иногда и более) один раз в день. Занятия проводятся в дневные часы не реже трех раз в неделю. Так как восстановление речи требует больших сил и энергии, то мы рекомендуем больным обязательно отдыхать до и после занятий, освобождая их в дни плохого самочувствия.

В начальный период восстановления речи, когда пациент находится на постельном режиме, занятия проводятся в палате. Больным с афазией бывает



трудно сосредоточиться, они быстро истощаются и устают. Кроме того, по мере выздоровления у них восстанавливается критика, они осознают свой дефект, тяжело переносят и стесняются его, поэтому всех, кто в состоянии передвигаться, просим на время занятия выйти из палаты. Подобным образом удается избежать лишних комментариев, шуток, ненужных советов и пр. Как только больной начинает ходить, восстановление речи продолжается в логопедическом кабинете. Безусловно, логопед находится в постоянном сотрудничестве с врачом и родственниками больного. Членам семьи даются разъяснения, как вести себя с больным, каков диапазон его речевых возможностей, как с ним общаться, какие использовать при этом речевые модели.

Основными механизмами коррекционной работы являются механизмы растормаживания и компенсации. На раннем этапе логотерапии в основном используется механизм растормаживания временно угнетенных речевых функций. Растормаживание осуществляется с помощью активизации определенных речевых структур, которые больной воспроизводит на непроизвольном уровне. К подобным автоматизмам относятся порядковый счет, слова песен и стихов, причем не новых, а знакомых с детства, пословицы и поговорки, индивидуальные речевые штампы и пр. Благодаря использованию автоматизма даже у самого "безречевого" больного удается получить какую-то речевую продукцию и создать впечатление самостоятельной спонтанной речи, что имеет большое психотерапевтическое значение. Растормаживание и стимулирование речевых функций способствуют предупреждению возникновения ряда патологических симптомов афазии (эмболов персевераций пр.), осложняющих процесс восстановления речи. Объем использования методик растормаживания и стимулирования различен при разных формах и степенях тяжести афазии.

На раннем этапе возникновения афазии не сразу решается вопрос о том, сенсорные или моторные расстройства преобладают в речи больного. Как правило, не бывает "чисто" моторной или сенсорной афазии. Нарушения понимания всегда отражаются на собственной речи больного точно так же, как расстройства моторной стороны речи приводят к ее сенсорным нарушениям. Восстановление импрессивной и экспрессивной сторон речи проводится при любой форме афазии с учетом ее специфических особенностей.

На более поздних, резидуальных этапах логотерапии, когда речевые расстройства приобретают четкую форму той или иной афазии (или их сочетаний), более активно используется механизм компенсации. В подобном случае та или иная речевая функция не восстанавливается в прежнем виде, а меняет свое строение. Логопедическая работа строится при этом на сохраненных речевых функциях со стимулированием деятельности сохранных анализаторных систем.

При каждой из форм афазии неизбежны расстройства чтения и письма: алексии (дислексии) и аграфии (дисграфии). Эти расстройства отражают основной речевой дефект, т.е. различны для каждой из форм афазии. В связи с этим все приемы логопедической работы, направленные на восстановление устной речи, способствуют также восстановлению чтения и письма. Кроме того, используются и специальные методы предназначенные непосредственно для восстановления письма и чтения [1,4]. Особое внимание уделяется также восстановлению счета и счетных операций. Ведь число само по себе является словом, а кроме того — с детства упроченным автоматизмом.

Больной с афазией очень нуждается в помощи, а еще больше — в правильном отношении к себе. Однако как правило, окружающие не знают, как вести



себя с подобным больным: говорят чересчур громко, кричат, не разрешают больному разговаривать или же, наоборот, без конца заставляют его повторять одни и те же слова, обращаются с ним как с ребенком и т.п. Видя, что больной затрудняется говорить, окружающие предлагают ему объясниться с помощью ручки и бумаги. И тут обнаруживается один из симптомов афазии — больному не удается ни написать, ни прочитать, или же он это делает с большим трудом и ошибками. Таким образом, пытаясь помочь, окружающие зачастую идут по неверному пути, тем самым задерживая и искажая восстановление речевой функции, порой нанося дорогому для них человеку невосполнимый психологический ущерб.

Одной из распространенных ошибок является попытка окружающих "учить" больного разговаривать по детским книжкам. Такие книжки воспринимаются больным весьма болезненно, вплоть до отказа от занятий. Кроме того, подобный подход неэффективен, т.к. логотерапия афазий — это не развитие речи, а ее восстановление. Эти два процесса существенно отличаются друг от друга как методически, так и психологически. Уметь разговаривать — еще не значит уметь восстанавливать речь. Безусловно, родственники и окружающие больного с афазией должны участвовать в процессе логотерапии, но лишь в соответствии с инструкциями логопеда. Анализ имеющихся у нас статистических данных показывает, что уже начиная с пятого занятия, в речи подавляющего числа пациентов (88,4%) отмечается положительная динамика различной степени. Кроме того, логопедические занятия обеспечивают больному необходимую психологическую поддержку, направленную на восстановление речи [2–4].

За 1986–2000 гг. к моменту выписки из стационара речь была практически восстановлена у 32,1% больных с афазией. Значительное восстановление речи было отмечено у 29% больных, улучшение речи — у 25,5% и лишь у 13,4% больных изменений не отмечалось. Таким образом, восстановление речи требует большего времени, чем улучшение общего состояния пациента. Логотерапию больных с афазией необходимо продолжать в амбулаторных условиях. Логопедическая работа при афазии — длительный и трудоемкий процесс, требующий сотрудничества врача-логопеда, пациента и его ближайшего окружения, причем восстановление речи должно проходить не эмпирически, а квалифицированно, на серьезном профессиональном уровне.

Поступила 29.01.01

## ԼՈԳՈՊԵԴԱՅԻՆ ՕԳՆՈՒԹՅՈՒՆԸ ԱՅՈՁԻԱՅՈՎ ՀԻՎԱՆԴՆԵՐԻՆ

Ժ.Ա. Փայլոյան

Հորվածում քննարկվում են աֆազիայով տառապող հիվանդների խոսելու ունակության վերականգնմանը ուղղված լոգոպեդային աշխատանքի հետ կապված խնդիրները:

Հիմնվելով գրականության փյալների, ինչպես նաև անձնական փորձի վրա հեղինակը շեշտում է լոգոթերապիայի կազմակերպման անհրաժեշտությունը Հայաստանի Հանրապետությունում:



## ON LOGOTHERAPY OF PATIENTS WITH APHASIA

Zh.A. Pailozyan

The paper deals with the problems of improvement of speech function in patients with aphasia. On the basis of the literature data, as well as on the results of the author's practical experience, the necessity of organization of logopedical services for patients suffering from defect or loss of the power of expression by speech is emphasized.

### ЛИТЕРАТУРА

1. *Бурлакова М.К.* Коррекция сложных речевых расстройств (сб. упр.). М., 1997.
2. *Оппель В.В.* Восстановление речи при афазии. Л., 1963.
3. *Пайлозян Ж.А.* Восстановление речи при афазии у билингвов. Канд. дисс. Ереван, 1996.
4. *Цветкова Л.С.* Нейропсихологическая реабилитация больных. М., 1985.



# ДИНАМИКА МИКРОБИОЦЕНОЗА ВЛАГАЛИЩА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ ОЧИЩЕННЫМИ ПРОДУКТАМИ МЕТАБОЛИЗМА МОЛОЧНОКИСЛЫХ БАКТЕРИЙ

А.Р. Аракелян, А.Дз. Амбарцумян, Г.А. Бегларян, М.Г. Бжикян

*/Кафедры эпидемиологии, акушерства и гинекологии N 1 Ереванского государственного  
медицинского университета им. М. Гераци/  
375025 г. Ереван, ул. Корюна, 2*

**Ключевые слова:** условно-патогенные микроорганизмы, биоценоз, интенсивность роста, молочнокислые бактерии, влагалище, вагинит, стафилококк, кишечная палочка.

Применение современных методов диагностики и лечения, широкое использование химиопрепаратов (в первую очередь иммунодепрессантов) и другие достижения научно-технической революции изменили реактивность человека и экологию микроорганизмов, нарушили эволюционно сложившиеся микробиоценозы. Использование антибиотиков и антисептиков не только не решило проблемы борьбы с гнойно-воспалительными заболеваниями (ГВЗ), но и поставило перед медициной ряд новых сложных проблем: накопление и распространение в лечебных учреждениях возбудителей, высоко резистентных к лекарственным препаратам, развитие дисбактериозов и другие проблемы ятрогенного характера [5]. Необходимо отметить, что около 200 видов условно-патогенных микроорганизмов потенциально способны принимать участие в формировании внутрибольничной заболеваемости [4].

Профилактика внутрибольничных ГВЗ неразрывно связана с поиском препаратов, способных защитить больных от инфекции и предупредить ее вынос [2]. Наши исследования показали, что для достижения указанной цели могут использоваться не только безвредные микробы-антагонисты, но и их очищенные продукты метаболизма [1].

Известно также, что причиной гинекологических воспалительных заболеваний нередко становятся условно-патогенные микроорганизмы (УПМ), длительное время вегетирующие во влагалище [6–8].

Противовоспалительная активность молочнокислых бактерий, которые входят в состав индигенной микрофлоры человека, описана многими исследователями [3]. Исходя из вышеизложенного, мы поставили перед собой задачу — воздействовать на микробиоценоз влагалища очищенными продуктами метаболизма молочнокислых бактерий штамма 317/402, условно названными "Наринэ-Ф".

## Материалы и методы

В целях определения эффективности лечения с ГВЗ влагалища больные, обследованные на наличие УПМ, были разделены на 2 группы. В I группу входило 65 человек, где пациенткам локальное лечение влагалища проводили общепринятыми методами (тержидан, полижинакс, бетадин в виде влагалищных свечей, а также промывания раствором ромашки). В случае наличия грибов рода *Candida* применяли также нистатин в виде мази и свечей. Лечение проводилось



в течение 10 дней. Во II группе (83 пациентки) применяли препарат "Наринэ-Ф". Лечение проводили следующим образом: влагалище обильно орошалось препаратом с помощью стерильного шприца, после чего тампон фирмы "Либресс" (Венгрия, размер mini) пропитывался 5 мл препарата и вводился во влагалище на 5–6 и 1 раз в сутки в течение 4–5 дней.

Повторное бактериологическое исследование мазка из влагалища после проведенного лечения в обеих группах больных проводилось на 4–5-е сутки после окончания лечения.

#### Результаты и обсуждение

В целях определения эффективности лечения препаратом «Наринэ-Ф» при обсемененности влагалища стафилококками нами проанализированы сравнительные данные по высеваемости стафилококков у больных I и II групп (табл.1).

Таблица 1

Высеваемость стафилококков у пациенток с вагинитами при общепринятом лечении и при применении «Наринэ-Ф»

| Группа | Время бак. исслед. | Интенсивность роста, % |          |           |           |           |
|--------|--------------------|------------------------|----------|-----------|-----------|-----------|
|        |                    | сливной                | обильный | умеренный | единичный | роста нет |
| I      | до лечения         | 2,3                    | 54,5     | 34,1      | 9,1       | 0         |
|        | после лечения      | 2,3                    | 22,7     | 22,7      | 11,4      | 40,9      |
| II     | до лечения         | 7,1                    | 52,4     | 21,4      | 19,1      | 0         |
|        | после лечения      | 0                      | 2,4      | 4,8       | 21,4      | 71,4      |

Как видно из табл. 1, при выделении стафилококков у больных, леченных «Наринэ-Ф», в 1,7 раза чаще, чем в контрольной группе, наблюдалось полное отсутствие роста стафилококков, в 9,5 раза уменьшился обильный и в 4,7 раза — умеренный рост этих микроорганизмов ( $p < 0,01$ ). Наблюдалось также и полное отсутствие сливного роста стафилококка. Таким образом, сравнительный анализ полученных результатов свидетельствует, что лечение локализованной стафилококковой инфекции влагалища препаратом «Наринэ-Ф» значительно эффективнее по сравнению с лечением общепринятыми методами.

Нами изучено влияние препарата «Наринэ-Ф» при лечении больных, у которых высевались грибы рода *Candida*. Сравнительный анализ результатов лечения общепринятыми методами и при применении «Наринэ-Ф» представлен в табл. 2.

Таблица 2

Высеваемость грибов рода *Candida* у пациенток с вагинитами при общепринятом лечении и при применении «Наринэ-Ф»

| Группа | Время бак. исслед. | Интенсивность роста, % |           |           |           |
|--------|--------------------|------------------------|-----------|-----------|-----------|
|        |                    | сливной и обильный     | умеренный | единичный | роста нет |
| I      | до лечения         | 47,6                   | 23,8      | 28,6      | 0         |
|        | после лечения      | 14,3                   | 33,3      | 47,6      | 4,8       |
| II     | до лечения         | 68,7                   | 12,5      | 18,8      | 0         |
|        | после лечения      | 6,2                    | 12,5      | 18,8      | 62,5      |



Из данных табл. 2 следует, что при выделении грибов рода *Candida* у больных, леченных общепринятым методом, в сравнении с результатами лечения препаратом «Наринэ-Ф» наблюдалось в 13 раз больше случаев полного отсутствия роста грибов, а число больных с умеренным ростом уменьшилось в 2,7, со сливным и обильным — в 2,3, а единичным — в 2,5 раза ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, результаты исследований наглядно свидетельствуют о высокой эффективности применения «Наринэ-Ф» при лечении больных вагинитами и обсемененности влагалища грибами рода *Candida*.

Сравнительный анализ эффективности лечения пациенток обеих групп, у которых были высеяны грамотрицательные микроорганизмы, представлен в табл. 3.

Таблица 3

Высеваемость грамотрицательных микроорганизмов у пациенток с вагинитами при общепринятом лечении и при применении «Наринэ-Ф»

| Группа | Время бак. исслед. | Интенсивность роста, % |           |           |           |
|--------|--------------------|------------------------|-----------|-----------|-----------|
|        |                    | сливной и обильный     | умеренный | единичный | роста нет |
| I      | до лечения         | 40,0                   | 36,7      | 23,3      | 0         |
|        | после лечения      | 26,6                   | 33,4      | 26,7      | 13,3      |
| II     | до лечения         | 59,2                   | 22,3      | 18,5      | 0         |
|        | после лечения      | 7,5                    | 25,9      | 18,5      | 48,1      |

Результаты бактериологического исследования у пациенток показали, что после лечения препаратом «Наринэ-Ф» отмечено уменьшение числа больных со сливным и обильным ростом грамотрицательных микроорганизмов в 3,5 раза в сравнении с контрольной группой; в 3,6 раза возросло число больных с полным отсутствием роста колоний ( $p < 0,01$ ), в 1,3 раза уменьшилось их число с умеренным и в 1,4 раза с единичным ростом ( $p < 0,05$ ). Кроме того, в 6 случаях после лечения высеяны грамположительные палочки вместо ранее выявленных грамотрицательных, что свидетельствует о тенденции восстановления индигенной микрофлоры.

Таким образом, в результате лечения препаратом «Наринэ-Ф» в сравнении с общепринятым лечением вагинитов имеет место достоверное резкое снижение интенсивности высева и увеличение случаев полного отсутствия роста грамотрицательных УПМ.

Нами проанализированы также данные, полученные при сравнении результатов лечения пациенток исследуемых групп при выделении кишечной палочки, высеваемость которой наибольшая среди выделенных грамотрицательных микроорганизмов (табл. 4).

Сравнительные данные по высеваемости кишечной палочки у больных, леченных «Наринэ-Ф» и общепринятыми методами показали, что после лечения «Наринэ-Ф» в 58,3% случаев имело место полное отсутствие роста этих микроорганизмов; не наблюдался сливной и обильный рост кишечной палочки, в то время при лечении общепринятыми методами в те же сроки этот показатель составил 33,4%. Данные табл. 4 показали также, что в результате лечения препаратом «Наринэ-Ф» имеет место некоторое увеличение показателей единичного роста кишечной палочки в сравнении с данными бактериологического



обследования больных этой группы, проведенными до лечения. Так, единичный рост этих микробов увеличился в 1.5 раза ( $p < 0,05$ ), что также является хорошим результатом, так как эти показатели увеличились, вероятно, за счет перехода сливного и обильного роста этих микроорганизмов в единый. Следовательно, данные табл. 4 говорят о статистически достоверном выраженном лечебном эффекте препарата «Наринэ-Ф» при лечении ГВЗ влагалища, вызванных кишечной палочкой.

Таблица 4

Высеваемость кишечной палочки у пациенток с вагинитами при общепринятом лечении (I) и при применении «Наринэ-Ф» (II)

| Группа | Время бак.исслед. | Интенсивность роста колоний, % |           |           |           |
|--------|-------------------|--------------------------------|-----------|-----------|-----------|
|        |                   | сливной и обильный             | умеренный | единичный | роста нет |
| I      | до лечения        | 38,9                           | 44,4      | 16,7      | 0         |
|        | после лечения     | 33,4                           | 38,8      | 16,7      | 11,1      |
| II     | до лечения        | 41,7                           | 41,7      | 16,6      | 0         |
|        | после лечения     | 0                              | 16,7      | 25,0      | 58,3      |

Таким образом, из результатов наших исследований следует, что очищенные продукты метаболизма молочнокислых бактерий штамма 317/402, условно названные «Наринэ-Ф», могут быть широко использованы в гинекологической практике для лечения вагинитов, вызванных УПМ, в силу своей выраженной антибактериальной и противовоспалительной активности. «Наринэ-Ф» не вызывает побочных действий и осложнений, сроки лечения указанным препаратом (по сравнению с общепринятыми) сокращаются почти в 2 раза. Безусловно, имеет значение и применение с лечебной целью тампонов фирмы «Либресс», которые обладают двояким действием: адсорбируют УПМ и обеспечивают длительный контакт препарата со слизистой влагалища.

Поступила 15.02.01

**ՀԵՇՏՈՑԻ ՄԻԿՐՈԲԻՈՑԵՆՈՁԻ ԴԻՆԱՄԻԿԱՆ ԿԱԹՆԱԾՔՎԱՅԻՆ ՄԻԿՐՈՐԳԱՆԻԶՄՆԵՐԻ ՄԵՏԱԲՈԼԻԶՄԻ ՄԱՔՐՎԱԾ ԱՐԳԱՄԻՔՆԵՐՈՎ ԳԻՆԵԿՈԼՈԳԻԱԿԱՆ ՀԻՎԱՆԴՆԵՐԻ ԲՈՒԺՄԱՆ ԺԱՄԱՆԱԿ**

Ա. Ռ. Առաքելյան, Ա. Ջ. Համբարձումյան, Գ. Ա. Բեգլարյան Մ. Գ. Բժիկյան

Ուսումնասիրվել է կաթնաթթվային բակտերիաների 317/402 («Նարինե-Ֆ») շրամի մետաբոլիզմի արգասիքների ազդեցությունը գինեկոլոգիական հիվանդների հեշտոցի միկրոբիոցենոզի վրա: Բուժումն անց է կացվում «Նարինե-Ֆ»-ով ներծծված «Լիբրես» ֆիրմայի տամպոնները հեշտոցում ներդնելով 5-6 ժամով օրական մեկ անգամ 4-5 օրվա ընթացքում: Բուժման արդյունքում կորուկ մեծացել է այն հիվանդների թիվը, որոնց մոտ դադարել է սրաֆիլոկոկների, աղիքային ցուպիկի և Candida ցեղի սնկերի աճը, կամ դիտվել է այս միկրոօրգանիզմների բանակի անկում: Կողմնակի երևույթներ չեն դիտվել:

«Նարինե-Ֆ»-ը կարող է լայնորեն կիրառվել գինեկոլոգիական պրակտիկայում պայմանական ախտաձին միկրոֆլորայի կողմից հարուցված վագինիտների բուժման համար իր արտադրված յուրահատուկ հակաբորբոքային ակտիվության շնորհիվ:

Անկասկած, նշանակություն ունի նաև բուժման նպատակով «Լիբրես» ֆիրմայի տամպոնների կիրառումը, որոնք օժտված են երկակի ազդեցությամբ՝ արտորում են պայմանական ախտաձին միկրոօրգանիզմները և ապահովում պրոպարապի երկարաժամկետ հիվանդի հեշտոցի լորձաթաղանթի հեղ:



# THE DYNAMICS OF VAGINAL MICROBIOECENOSIS AT TREATMENT OF GYNECOLOGIC PATIENTS WITH CLEANED PRODUCTS OF LACTOACID BACTERIAS METABOLISM

A.R. Arakelyan, A.Dz. Hambardzumyan, G.A. Beglaryan, M.G. Bzhikyan

The aim of this work was to study the effects of the products of the lactoacid bacterias 317/402 (Narine F) strain metabolism on the biocenosis of the vagina. The treatment was carried out by placing "Libresse" tampons soaked with "Narine F" into vagina about 5-6 hours once a day, during 4-5 days. In result of the treatment strongly increased the number of patients with reduction of staphylococcus, intestinal bacillus and Candida fungus.

"Narine F" can be widely applied in gynecological practice for treatment of vaginitis, induced by conditional pathogenic microflora due to its expressed antibacterial and antiinflammatory activity.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Авакян А.Б., Барсегян А.А., Амбарцумян А.Дз. и др. В кн.: Эпидемиология и профилактика госпитальных инфекций. Ереван, 1987, с. 18.
2. Дехиунян К.М. Там же, с. 5.
3. Ерзинкян Л.А. Биологические особенности некоторых молочнокислых бактерий. Ереван, 1971.
4. Прозоровский С.В., Генчиков Л.А. ЖМЭИ, 1984, 7, с. 21.
5. Смолянская А.З., Воропаева С.Д. Всесоюзная научно-практическая конф.: Проблемы клинической микробиологии в неинфекционной клинике (тез. докл.) М., 1983, с. 3.
6. Arnold M., Berger M., Delnon I. Gynaecologia (Basel), 1961, 152, p. 124.
7. Jones D.E., Kanarek K.S., Lim D.V. J. Clin. Microbiol., 1984, 20, 3, p. 438.
8. Luipor P.J. West Ind. Med., 1997, p. 40.



**РАСТИТЕЛЬНЫЕ БИОЦИДНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЗАЩИТЫ  
БИБЛИОТЕЧНЫХ ФОНДОВ**

Л.В. Ревазова, А.О. Саакян, Г.А. Элиазян, Дж.Г. Абрамян

*/Ереванский государственный медицинский университет им. М. Гераци,  
Институт древних рукописей им. М. Маштоца (Матенадаран),  
Ереванский государственный университет/  
375025 Ереван, ул. Корюна, 2*

**Ключевые слова:** грибы-деструкторы, консерванты, эфирные масла, терпеноиды, отгонные воды

Грибная коррозия древних пергаментных рукописей, рукописных книг и документов наносит огромный ущерб сокровищам мировой культуры, хранящимся в библиотечных фондах, музеях, архивах всего мира, в частности в Институте древних рукописей им. М. Маштоца (Матенадаран), хранилищах рукописей и музеях Эчмиадзина, библиотечных архивах.

Микроскопические грибы-деструкторы загрязняют и разрушают текстуру пергамента и бумаги, вплоть до полной их утилизации. Кроме того, патогенные грибы представляют опасность для здоровья сотрудников библиотечных фондов, приводя к грибковым поражениям кожи рук, ногтевого ложа, а также верхних дыхательных путей [8].

В настоящее время весьма актуальным является вопрос разработки мер борьбы и профилактики биоповреждений такого рода, так как средства, применяемые на практике (формалин, тимол) из-за резкого, раздражающего слизистые оболочки глаз и носоглотки запаха, создают неудобства для работы. Формалин поражает также центральную нервную систему, вызывает воспаление кожи. Среди грибов-деструкторов обнаружены виды, обладающие высокой устойчивостью к антисептикам. С пораженных микромицетами документов хранилищ, расположенных в географических регионах с различными экологическими условиями, выделены изоляты грибов, относящихся к 118 видам из 29 родов [9].

С целью расширения ассортимента фунгицидных и консервирующих веществ, применяемых при обработке древних рукописей, документов и книг в процессе их лечения и для профилактики биоповреждений, нами совместно с отделом реставрации и гигиены Матенадарана и кафедрой ботаники ЕрГУ проведены исследования по изучению растительных препаратов из представителей флоры Армении для выявления их биоцидной активности и возможности применения на практике.

**Материал и методы**

Растительные биоциды получены из надземных частей (цветков, соцветий, облиственных стеблей, листьев) многолетних травянистых растений, что важно для сохранения запасов данных видов. Сбор их и даже заготовка для научных и практических целей не приносят ущерба столь легко ранимой флоре Армении.



После проверки фунгицидной активности из ряда растений флоры Армении выделены как наиболее перспективные: семейство Asteraceae-Tanacetum argyrophyllum (C. Koch) Tzvel., ромашник серебристолистный; Tanacetum vulgare L., пижма обыкновенная; Pyrethrum balsamita (L.) Willd., syn. Tanacetum balsamitoides Sch.Bip., пиретрум бальзамный; Pyrethrum coccineum (Will.) Worosch., пиретрум розовый; Achillea biebersteinii C. Afan., тысячелистник Биберштейна; Achillea nobilis L., тысячелистник благородный; Achillea tenuifolia Lam., тысячелистник тонколистный; Artemisia fragrans Willd., syn. Artemisia erevanica Bess., полынь благоухающая, полынь ереванская; семейство Lamiaceae-Thymus kotschyanus Boiss. et Hohen, тимьян Кочи; Salvia sclarea L., шалфей мускатный; Teucrium polium L., дубровник беловойлочный; семейство Apiaceae-Heracleum sosnowskyi Manden., борщевик Сосновского; Prangos ferulacea (L.) Lindl., прангос феруловидный; семейство Cupressaceae - Juniperus oblata Bieb., можжевельник продолговатый.

Из вышеуказанных растений фармакопейным методом, перегонкой с водяным паром получены эфирные масла (Oleum Tanacetum, Oleum Pyrethri balsamitae, Oleum Achilleae, Oleum Thymi, Oleum Juniperi) и отгонные воды (Aqua Tanacetum, Aqua Pyrethri, Aqua Achilleae, Aqua Thymi, Aqua Salviae, Aqua Heracleum, Aqua Juniperi).

#### Семейство астровых

Ромашник серебристолистный — наиболее широко распространенный на территории Армении и наиболее полно изученный в химическом отношении вид. Он образует большие заросли в нижнем и предгорном поясах в марзах Арагацотн (Бюракан), Арарат (окрестности Веди, Хосровский заповедник, Чанахчи, Кярки, ущелье р. Касах, Карны-Ярых), Котайк (Арзни, Бжни), Вайоц Дзор (Вайк), в районе озера Севан (Шоржа, пестрые скалы), в окрестностях Еревана.

Ромашник серебристолистный в эмпирической медицине применяется при заболеваниях почек и мочевого пузыря, в гинекологической практике, как глистогонное и желчегонное, оказывает гипотензивное действие [11]. Растение не повреждается вредителями, обладает выраженными инсектицидными свойствами.

Из надземной части растения нами выделены ранее не изученные сесквитерпеновые лактоны тамирин и танамирин. Для моноциклического сесквитерпенового оксикетолактона тамирин методами ИК-, ЯМР -спектроскопии и масс-спектрометрии в сочетании с химическими методами определена полная структура, для танамирина предложены четыре наиболее вероятные гваянолидные структуры [5].

По данным ТСХ, ГЖХ и ИК спектров надземная часть растения в фазах бутонизации и цветения содержит сходные сесквитерпеновые лактоны. Наиболее богатой сесквитерпеновыми лактонами частью растения являются листья, особенно в фазу цветения, затем плоды, цветки и бутоны.

Из ромашника серебристолистного нами выделена сумма флавоноидов. Изучение состава флавоноидной фракции ведется в лаборатории растительного сырья ИТОХ. В растении обнаружены также сапонины, дубильные вещества.

Эфирное масло из цветочных корзинок ромашника серебристолистного (Oleum Tanacetum aetherium) светло-желтого цвета, душистое, по предварительным данным, полученным методом газо-жидкостной хроматографии, содержит



камфору, борнеол, гвайазулен, возможно туйон и изотуйон, другие терпены. Выход масла довольно высок, около 2,5%.

Пижма обыкновенная (ромашник обыкновенный, дикая рябинка) — вид широко распространенный в лесной зоне Армении, довольно обычен в Котайкском, Апаранском, Разданском, Степанаванском, Гукасянском районах, в бассейне озера Севан. Вид издавна применяется в официальной и эмпирической медицине как антигельминтное, противохолерное, антисептическое средство, при заболеваниях желудочно-кишечного тракта, мочевыводительных путей и почек различной этиологии, при нервных расстройствах, подагре и малярии. Экстракты пижмы рекомендуются как эффективное желчегонное. Ценное эфиромасличное растение. Из растения выделены сесквитерпеновые лактоны таншетин, рейнозин, гидроксирарбускулин.

В эфирном масле пижмы обыкновенной преобладают туйон, изотуйон, сабинен, борнеол, камфора. При общем фитохимическом анализе в растении обнаружены флавоноиды (апигенин, лютеолин, кверцетин, акацетин, изорамнетин и их гликозиды), сапонины, дубильные вещества.

Пиретрум балзамный — широко распространенный на территории Армении вид, встречается куртинами, особенно в южных районах республики в марзах Котайк (Анкаван, Мисхана), Арагацотн (Кошабулаг), Сюник (Личк), в кустарниках по долинам рек, до верхнего горного пояса, до 2500 м над уровнем моря, доходя до снежников (в верхнем течении реки Мегри-гет). В эмпирической медицине Армении применяется как дезинфицирующее средство при женских заболеваниях, а также как возбуждающее, диуретическое, желчегонное.

Нами из растения выделены сесквитерпеновые лактоны тамирин и танамирин, идентифицированные методами ГЖХ и ТСХ. Фракции сесквитерпеновых лактонов выделялись из растений, собранных в марзах Котайк (Анкаван, правый берег р. Маралик) и Арагацотн (Кошабулаг). В растении нами обнаружены также сапонины, дубильные вещества, флавоноиды. Из надземной части растения получено эфирное масло (*Oleum Pyrethri aethereum*) в составе которого методом ГЖХ обнаружены камфора и борнеол. Выход масла — 0,15%.

Пиретрум розовый (ромашка кавказская) в Армении в большом количестве произрастает в марзах Гегаркуник (Акбулаг, субальпийские луга), Ширак, Вайоц Дзор, Лори, поднимаясь до высоты 2200-2300 м над уровнем моря. Растение является эффективным инсектицидным средством для борьбы с насекомыми быта, вредителями сельского хозяйства и паразитами домашних животных.

Действующие вещества — пиретрины, цинерины и ясмолины являются контактными ядами для насекомых и совершенно безвредны для человека и домашних животных.

Полынь душистая (полынь ереванская) — повсеместно встречающийся в Армении вид, произрастающий на сухих каменистых холмах и пологих склонах, в степной и полупустынной зонах в окрестностях Еревана (атропатено-хоросанский ареал). Из полыни ереванской выделен сесквитерпеновый лактон с эвдесмановым углеродным скелетом — ериванин [3].

Эфирное масло полыни ереванской светлозеленого цвета, с сильным запахом камфоры. Рекомендовано как возможный сырьевой источник природной праворащивающей камфоры. Выход масла — 0,9%.

Тысячелистник Биберштейна встречается в степной и полупустынной зонах в полынной формации и в сорных местах в окрестностях Еревана (Арзни, Эчмиадзин, Паракер, Канакер, Дзорахпур), между Гарни и Гохтом, в Арташате,



Веди, Ерасхе, по берегам рек, в предгорьях, на горных склонах. Эфирное масло из надземной части растения темно-желтого цвета, с запахом камфоры. Методом ГЖХ и ИК — спектроскопии в нем идентифицированы камфора, цимол, линалол, туйен, пинен, камфора, борнеол.

Тысячелистник благородный широко распространен на территории Армении, растет на солончаках, меловых, каменистых обнажениях, в ковыльной и типчаковых степях, у дорог, на полянах. Обычен в окрестностях Еревана, в марзах Арарат, Армавир, Котайк.

Нами при общем фитохимическом анализе в тысячелистнике благородном обнаружены флавоноиды, дубильные вещества, а методом ИК-спектроскопии в фазах цветения и плодоношения — сесквитерпеновые лактоны (спектры поглощения в области 1765, 1715, 1745, 1770, 1710, 1620, 1640, 1670). По нашим данным химический состав тысячелистника благородного из флоры Армении близок к химическому составу тысячелистника обыкновенного и может служить его заменителем [2]. Эфирное масло тысячелистника благородного в основном содержит хамазулен, образующийся из прохамазулена (ахиллина) при перегонке с водяным паром. Масло содержит также бициклические терпены и их кислородные производные: камфору, борнеол, туйон. Из сесквитерпенов содержатся ахиллин, миллефолид, кариофиллен, из моноциклических терпенов — цинеол до 10%.

Горький вкус травы тысячелистника благородного обусловлен сесквитерпеновым лактоном — ахиллином, который переходит в водные и спиртовые препараты тысячелистника. Горьким вкусом обладает также содержащийся в траве метилбетаин.

Тысячелистник тонколистый широко распространен по районам Армении от нижней до верхней зоны, встречается в окрестностях Еревана, в марзах Котайк (Гарни, Гохт), Арарат, Вайоц Дзор, Сюник, Гегаркуник. При общем фитохимическом анализе в растении обнаружены флавоноиды, дубильные вещества, а методом ИК-спектроскопии выявлены сесквитерпеновые лактоны, предположительно ряда гваяна (область поглощения 1745, 1770-1720, 1690) [2].

Эфирное масло из надземной части тысячелистника тонколистого (*Oleum Achilleae aethereum*) зеленовато-желтого цвета, мягкого запаха, по предварительным данным содержит линалоол, цимол, мирцен, лимонен и цинеол. Выход масла — 0,5%.

#### *Семейство яснотковых*

Тимьян Кочи широко распространен по районам Армении от нижней до верхней зоны. В химическом отношении близок к тимьяну ползучему и может служить его заменителем. В растении обнаружены флавоноиды, дубильные вещества, кумарины, смолы, каротин, аскорбиновая кислота.

Из надземной части тимьяна Кочи (до цветения) получено желтое прозрачное эфирное масло (*Oleum Thymi aethereum*) сложного запаха. В качестве основных компонентов эфирное масло содержит тимол и карвакрол, а также камфен, пинен, лимонен, фелландрен, цинеол, цимол, пулегон. Выход масла — 0,5%.

Шалфей мускатный растет на каменистых склонах (Урцский хребет), как сорняк в садах (Зовашен, Гарни). При общем фитохимическом анализе обнаружены сапонины, флавоноиды, дубильные вещества, смолы. Эфирное масло из соцветий и листьев обладает очень приятным запахом, в его состав входят лина-



лилацетат, свободный линалоол, цинеол, другие соединения. Выход масла — 0,3%. Для получения эфирного масла шалфея мускатного предпочтительнее перерабатывать свежесобранное сырье, так как при сушке и хранении содержание эфирного масла резко уменьшается.

Дубровник беловойлочный встречается по всей территории Армении на сухих каменистых склонах, растет куртинами в марзах Котайк, Тавуш, Сюник. Эфирное масло из надземных частей дубровника беловойлочного бледно-зеленого цвета, прозрачное, приятного, чуть горьковатого запаха. По данным ГЖХ содержит неролидол, линалоол, камфору, кариофиллен, гермакрон, борнилацетат. Выход масла — 0,3%.

#### *Семейство сельдерейных*

Борщевик Сосновского обычен в среднем и верхнем лесных поясах, встречается на лесных опушках, полянах, по ущельям рек, на каменистых склонах, поднимаясь до высоты 1800–2000 м над уровнем моря, в марзах Лори, Ширак, Сюник, Гегаркуник, Тавуш. Из борщевика Сосновского выделены фурукумарины — умбеллиферон, сфондин, пимпинеллин, изопимпинеллин, бергаптен, ангелицин [6]. Из плодов получено светло-желтое эфирное масло, содержащее октиловый спирт. Выход масла — 1,5%.

Прангос феруловидный произрастает от предгорной до высокогорной степной зоны, встречается обычно обширными зарослями на травянистых склонах в марзах Арагацотн, Гегаркуник (на Гюнее), Вайоц Дзор.

Из корней прангоса, которые достигают весом нескольких килограммов, были выделены оксипеucedанин, остхол, в плодах найден аллоимператорин, возможно наличие императорина и изоимператорина. Из корней выделено также до 4,4% светло-зеленого эфирного масла с характерным бальзамическим, слегка мускусным запахом и около 3% желтой, темнеющей на воздухе, смолы с приятным запахом, напоминающим аромат мирры. Смолистые выделения корней прангоса в эмпирической медицине Закавказья используются при женских заболеваниях.

Из плодов прангоса получено эфирное масло, в составе которого определены пинен, лимонен, цимол. Выход масла — 0,7% [4].

Можжевельник продолговатый произрастает на сухих каменистых склонах главным образом южной экспозиции, образуя ксерофильные редколесья в марзах Тавуш, Вайоц Дзор, Гегаркуник, реже в марзах Сюник, Лори, Котайк (Гехард). Представляет кавказскую разновидность *Juniperus communis* L.

Светлые редкостойные можжевельниковые горные леса играют огромную почвозащитную и водоохранную роль и являются источником ценной древесины в малолесных районах. Воздух в них практически стерилен.

По химическому составу можжевельник продолговатый мало отличается от можжевельника обыкновенного. В шишкоягодах содержится до 25% сахаров, из которых около 30% фруктозы, до 2% эфирного масла, содержащего бициклические монотерпены — камфен, кадинен, терпинеол, сабинен и их кислородные производные — борнеол и изоборнеол. В эфирном масле лапки (облиственные веточки) главной составной частью является пинен, затем цедрол. Применяется в ветеринарии при паразитарных заболеваниях, для отпугивания гнуса. Выход масла — 1,5%.

Отгонные воды, остающиеся после получения эфирного масла, бесцветны, нейтральной реакции, обладают запахом присущим эфирному маслу соответ-



вующего растения. При продолжительном хранении (до 10 месяцев и более при комнатной температуре) отгонные воды не портятся, не загнивают, не меняют запаха и вкуса.

#### Результаты и обсуждение

При пропитывании бумаги и других материалов отгонными водами или их смесью и очистке при помощи тампона листов, пораженных грибами-деструкторами, наблюдается полное прекращение роста грибов, тормозится прорастание спор следующих штаммов грибов: *Fusarium* sp., *Aspergillus* sp., *Cladosporium* sp., *Penicillium* sp.. Определение фунгистатической активности растительных биоцидных препаратов проводилось сотрудниками кафедры ботаники ЕрГУ и в отделе реставрации и гигиены Института древних рукописей им. М. Маштоца. Образцы бумаг обрабатывались также смесями экстрактов вышеуказанных растений. Эксперименты проводились как с отдельными видами микродеструкторов, так и водно-споровой смесью различных культур, при этом наблюдалось полное подавление роста грибов не только на обработанных образцах бумаг, но и на агаре [1].

На смесь экстрактов, полученных из тимьяна Кочи, ромашника серебристолистного и тысячелистника тонколистного выдан соответствующий патент [10]. Кроме того, нами рекомендована обработка рукописей и документов парами эфирных масел в закрытых шкафах в течение 48 часов, исходя из того, что бактериостатическое действие эфирных масел проявляется при концентрации 10 мг/л воздуха [7]. Нами использовались 10-20% спиртовые растворы эфирных масел.

Эфирные масла и отгонные воды растений из флоры Армении — ромашника серебристолистного, пижмы обыкновенной, пиретрума бальзамного, пиретрума розового, пиретрума мясо-красного, тысячелистника Биберштейна, тысячелистника благородного, тысячелистника тонколистного, полыни ереванской, тимьяна Кочи, шалфея мускатного, борщевика Сосновского, прангоса феруловидного, можжевельника продолговатого обладают выраженными фунгистатическими и фунгицидными свойствами в отношении грибов-деструкторов, вызывающих порчу и приводящих к разрушению старинных манускриптов, документов и книг.

Физико-химические и реологические свойства растительных фунгицидов в основном отвечают требованиям, предъявляемым к биоцидам: тормозят прорастание спор и образование первичных метаболитов организмов; положительно влияют на долговечность и механическую прочность бумаги; обладают минимальной токсичностью для реставраторов; имеют рН, близкий к нейтральному; совмещаются с бумагой и равномерно в ней распределяются; хорошо растворяются в воде; бесцветны. Эти качества позволяют использовать их для профилактики, лечения и консервации манускриптов, книг и документов, хранящихся в музеях и архивах.

Предлагаемые растительные препараты, обладающие антибиотическими и консервирующими свойствами за счет содержания в них биологически активных веществ, даже при широком их использовании, не оказывают негативного воздействия на окружающую среду и безопасны для здоровья человека.

Растительные биоциды получены из надземных частей (цветков, соцветий, облиственных стеблей, листьев) многолетних травянистых растений, что важно для сохранения запасов данных видов.



Растительные фунгицидные препараты экономически выгодны, а их промышленное производство может быть организовано на базе института тонкой органической химии им. А. Л. Миндзояна (ИТОХ). Для экспериментальных целей их получение налажено на базе экспериментальной лаборатории при институте древних рукописей им. М. Маштоца при участии сотрудников курса фармакогнозии ЕРГМУ.

На базе института тонкой органической химии проводится фитохимическое исследование биоцидных растительных препаратов с целью выявления активных действующих веществ, обладающих фунгицидной и фунгистатической активностью. Выделены фракции, содержащие терпеноиды (эфирные масла) и фракции, содержащие в основном сумму флавоноидов. Фитохимическое исследование преследует цель разработки методов анализа (определение подлинности, чистоты и доброкачественности), а также стандартизации растительного сырья и препаратов. Растения исследуются в различные фазы развития (бутонизация, цветение, плодоношение) и по отдельным органам (цветки, соцветия, листья, надземная часть в целом) с целью выявления оптимальных сроков сбора и методов заготовки, для создания соответствующих нормативно-технических документов (НТД). Одновременно проводятся ресурсосведческие исследования с целью определения запасов сырья и возможных ежегодных заготовок.

Изучение растительных антигрибковых препаратов для борьбы с грибной коррозией манускриптов, книг и документов представляется нам перспективным и исследования продолжаются.

Поступила 20.05.99

#### ԲՈՒՍԿԻԿԱՆ ԲԻՈՑԻԴԱՅԻՆ ՊԱՏՐԱՍՏՈՒԿՆԵՐ ԳՐԱԴԱՐԱՆԱՅԻՆ ՖՈՆԴԵՐԻ ՊԱՀՊԱՆՄԱՆ ՀԱՄԱՐ

Լ. Վ. Ռևասովա, Ա. Օ. Սահակյան, Գ. Ա. Էլիազյան, Ջ. Հ. Աբրահամյան

Հին ձեռագրերի, փաստաթղթերի և գրքերի վերամշակման ժամանակ ֆունգիցիդային և կոնսերվացիոն, բուժման և կենսական վնասվածքների կանխարգելման ընթացքում կիրառվող նյութերի փնտսմանին լայնացնելու նպատակով անցկացվել է Հայաստանի ֆլորայի մի շարք ներկայացուցիչներից անջատված բուսական պարարաստությունների ուսումնասիրություն՝ նրանց բիոցիդային ակտիվության և գործնական կիրառման հնարավորության բացահայտման նպատակով:

Փորձարկությունները ցույց տվեցին, որ բուսական պարարաստությունը արգելակում են սպորների ծլունակությունը և առաջնային մերարոիդների առաջացումը, դրական ազդեցություն են ցուցաբերում թղթի հարապետության և մեխանիկական ամրության վրա, համապետելի են թղթի հետ և համաչափ բաշխվում են նրանում, լավ լուծվում են ջրում, անգույն են, ունեն նվազագույն փոքսիկություն:

Փորձարկումները իրականացվել են ինչպես միկոդետրոկտորների առանձին փրապրեսանների, այնպես էլ փաթեթեր կուլտուրաների ջրասպորային խառնուրդի հետ:

#### PLANT BIOCIDES PREPARATIONS FOR PRESERVATION OF LIBRARY FUNDS

L.V. Revasova., A.O. Sahakian, G.A. Eliazian., J.H. Abraamian

To enlarge the assortment of fungicide and conservative preparations for treatment of ancient manuscripts, documents and books and for prophylactic activities against biodamages caused by fungi-destructors, investigations were conducted to study some plant preparations from the representatives of Armenian flora for their possible use in practice.



The studies have shown that the obtained plant preparations stop spore growth and the appearance of the first metabolites, positively act on the paper longevity and mechanical strength, dispose with the paper and equally locate on it, finely dissolve in water, are colorless and non-toxic.

During the treatment of the paper and other materials damaged by fungi destructors the development and growth of some fungi completely stop.

The experiments were performed with separate types of microdestructors, as well as with water-spore mixtures of different cultures.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Абрамян Дж. Г., Саакян А. О., Элиазян Г. и др. ЕРГУ, Ученые записки, 1998, 2, с. 118.
2. Барикян М. Л., Ревазова Л. В., Киоян Ф. С. Биол. ж. Армении, 1978, XXXI, 10, с. 104.
3. Евстратова Р. И., Шейченко В. И., Баньковский А. И., Рыбалко К. С. Химия природных соединений, 1969, 4, с. 239.
4. Золотницкая С. Я. Лекарственные ресурсы флоры Армении. т. 2, Ереван, 1965.
5. Мнацаканян В. А., Ревазова Л. В. Арм. хим. ж. АН РА, 1973, 11, с. 914.
6. Мурадян А. А. Виды зонтичных Армении, как продуценты кумариновых соединений. Тр. Бот. ин-та АН Арм. ССР, 1970, вып. 20, с. 305.
7. Николаевский В. В., Еременко А. Е., Иванов И. К. Биологическая активность эфирных масел. М., 1987.
8. Нюкша Ю. П. Биологическое повреждение бумаг и книг. СПб., изд. отдел Библ. РАН, 1994.
9. Покровская Ю. И. Микология и фитопатология, 1996, 30, 11, с. 26.
10. Հայաստանի հանրապետության Արտոնագրային վարչություն, արտոնագիր N 98032, «Գրատարանային ֆոնդերն ախտահանող և կոնսերվացնող բաղադրանքներ»:
11. Revasova L. V., Boroyan R. G. Pharmacological Activity of Tanacetum argyrophyllum (C. Koch.) Tzvel. from Armenian flora. Medicines of Plant origin in Modern Therapy with special reference to Kampo Medicine. Prague, Jul.-Aug., 1989.



## НАУЧНО-ОРГАНИЗАЦИОННАЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՄԱՐԶԱՅԻՆ ԱԿՆԱՔՈՒԺԱՅԿԱՆ  
ԾԱՌԱՅՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ՀԵՏԱԶՈՏՈՒՄ

Լ. Գ. Խաչատրյան

*Հայաստանի Ամերիկյան Համալսարանի Առողջապահական ծառայությունների հետազոտական կենտրոնի կարող Մեդիկլայնի անվ. աչքի հիվանդությունների կանխարգելման ինստիտուտ/ 375019 Երևան, Մարշալ Բաղդասարյան 40*

*Բանալի բառեր. մարգային ակնաբուժություն, ակնաբուժական ծառայություններ, կուրություն, աչքի հիվանդություններ, կուրության կանխարգելում*

Կուրությունը ախտահարում է փարբեր փարիքի մարդկանց՝ սկսած նորածիններից ընդհուպ մինչև մեծահասակները: Չնայած կուրությանը մարդիկ ապրում են մինչ օրեր, բանի որ փեսողության հետ կապված խնդիրները կյանքի համար վրանգ չեն ներկայացնում, սակայն կյանքի արգասավորությունը և որակը նույնպես կարևոր են: Կուրությունը ըստ Հիվանդությունների Միջազգային Դասակարգման կլինիկորեն սահմանված է որպես փեսողության սրություն 3/60 (0.05) կամ համապատասխան փեսադաշտի նեղացում առավելագույն հնարավոր ճշգրտմամբ լավ աչքում: Թույլ փեսողությունը համապատասխանում է փեսողության սրությանը 6/18 (0.03)-ից պակաս, բայց 3/60-ին (0.05) հավասար կամ ավելի բարձր լավ աչքում առավելագույն հնարավոր ճշգրտմամբ [1]:

Կուրության փարածվածությունը փարբեր է զանազան երկրներում և փարիքային խմբերում: Տոկոսային հարաբերությամբ այն փարանվում է 0.3%-ից՝ զարգացած երկրներում, մինչև 1.4% Աֆրիկայի երկրներում [2]: Հայտնի է, որ օրինակ, ԱՄՆ-ում 1000 մարդուց 69-ը փատապում են կուրությամբ, որն իր հերթին օպտիկական ակնոցով կամ այլ նմանօրինակ միջոցներով շրկման ենթակա չէ [3]: Մեծահասակ մարդկանց 13%-ը 65 փարեկանից հետո փատապում է փեսողության վաղացման փարբեր ձևերով [4]: Սակայն փեսողության հետ կապված խնդիրների մոտ 90%-ը ենթակա են բուժման, կամ կանխարգելման [5]:

Հայաստանում, ինչպես նաև նախկին խորհրդային Հանրապետություններից շարքում, չկան ստույգ վիճակագրական տվյալներ կուրության և թույլ փեսողության վերաբերյալ: Գոյություն չունեն նաև վիճակագրական տվյալներ փրեսության վրա կուրության բացասական ազդեցության մասին: Կուրության և թույլ փեսողության բուժման անմիջական ծախսերի գնահատման յուրաքանչյուր փորձը հիմնված է լոկ էներադությունների վրա:

1999 թ. պարոն Հարո Մեդիկլայնը Լոս-Անջելոսից նվիրատվություն կատարեց Հայաստանի Ամերիկյան Համալսարանին Հայաստանում կուրության կանխարգելման ծրագրի մշակման համար ի հիշարակ իր դստեր Քրիստինե-Հոփսիմին:

Ծրագրի հիմնական ուղղությունները որոշելու նպատակով հարցազրույցներ անցկացվեցին երեք հայտնի հայ ակնաբույժների հետ, ինչպես նաև կատարվեց Առողջապահության Նախարարությունում եղած վիճակագրական տվյալների մանրամասն վերլուծություն հանրապետությունում ակնաբուժական ծառայության հիմնախնդիրների վերաբերյալ: Սրացված փրեկավորության համաձայն ակնաբուժական ծառայությունը կրում է բոլոր այն դժվարությունները, որոնք բնորոշ են Հայաստանի ողջ առողջապահությանը, այն է՝ բնակչության ցածր հաճախում բժշկական ծառայություններ՝ ֆինանսական (բժշկական ապահովագրության բացակայություն) և փրիքի փրիքի դժվարամատչելիության պատճառով: Հայաստանի գործնական ակնաբուժության հիմնախնդիրներից է հեռավոր շրջանների բնակչությանը որակյալ ակնաբուժական օգնությամբ ապահովելը:



Հայաստանի Ամերիկյան Համալսարանը, հաշվի առնելով բոլոր թվարկած խնդիրները, անցկացրեց մարզային ակնաբուժական ծառայությունների աշխատանքի արդյունավետության հետազոտում [6]:

#### Նյութ և մեթոդներ

Ներագոյության ընթացքում լիակատար փնտելավորված ստանալու նպատակով կիրառվել է մանրամասն հարցման փնտնիկ, որի համար մշակվել և նախապես փորձարկվել էր հարցաթերթիկ: Հարցաթերթիկը շոշափում էր հետևյալ թեմաները.

1. մարզերում ակնաբուժական ծառայության ներկա իրադրությունը
2. աչքի հիվանդությունների համաճարակաբանությունը մարզերում
3. կուրության հիմնական պարճամունքները մարզերում
4. մարզերում ակնաբուժական կաբինետների/բաժանմունքների հաճախումը
5. ակնաբուժական կաբինետների/բաժանմունքների հագեցվածությունը սարքավորումներով
6. ակնաբուժական հիմնական գործողությունները, որոնք իրականացվում են ակնաբուժական կաբինետներում/բաժանմունքներում
7. աչքի հիվանդությունների ախտորոշման և բուժման նորագույն մեթոդների վերաբերյալ փնտելավորված մատչելիությունը
8. խորհրդարկություն Հայաստանում կուրության կանխարգելման ծրագրին

Հայաստանի 10 մարզերում (բոլորը բացառությամբ Երևանի) անցկացվել են հարցազրույցներ 33 ակնաբույժների հետ: Մասնագետների հետ անհատական հարցազրույցները անցկացվել են նրանց աշխատատեղերում: Յուրաքանչյուր հարցազրույց տևել է մոտ 30 րոպե: Բոլոր հարցազրույցները ձայնագրվել են, համակարգչային մանրամասն գրառումները մուտքագրվել և վերլուծվել են «ATLAS ti» համակարգչային ծրագրով:

#### Արդյունքներ և բնաարկում

Ներագոյության արդյունքների հիման վրա արված հիմնական եզրակացությունները հետևյալն են.

1. Աչքի հիվանդությունների վերաբերյալ ստույգ վիճակագրական տվյալների բացակայություն:
2. Ակնաբուժական ծառայությունները հիմնականում կենտրոնացված են Երևանում, որը անհասանելի է դարձնում հեռավոր գյուղերի բնակչության համար մասնագիտացված ակնաբուժական ծառայությունը: Հաճախ նույնիսկ աննշան վիրաբուժական միջամտության համար հիվանդը ստիպված է մեկնել մայրաքաղաք: Հարցազրույցին մասնակցած ակնաբույժների մեծամասնությունը շեշտել է մասնագիտացված բաժանմունքների ստեղծման անհրաժեշտությունը մարզերի կենտրոնական քաղաքներում, որտեղ հնարավոր կլինի իրականացնել աչքի հիմնական հիվանդությունների բուժումը:
3. Մարզերի ակնաբուժական կաբինետների գերակշռող մասի սարքավորումներն են՝ ճեղքային լամպ, ուղիղ օֆթալմոսկոպ և պրեռեֆլեկտմետր: Գործնականապես ամենուրեք դրանք հնացած են և նորոգման կարիք ունեն:
4. Մարզերի ակնաբույժները նշել են ախտորոշման և բուժման նորագույն մեթոդների վերաբերյալ փնտելավորված սուր կարիքը: Մարզերի ակնաբույժների մեծամասնության համար նոր գրականությունը անմատչելի է ակնաբուժական ամսագրերի բարձր գների և Ինտերնետային փնտելավորությունից օգտվելու հնարավորության բացակայության պարճամունքով:
5. Ակնաբույժների մեծամասնությունը շեշտել է կենտրոնական և մարզային ծառայությունների միջև կապի հաստատման կարևորությունը: Խորհրդային շրջանում սերտ գիտական կապեր էին հաստատված ԽՍՀՄ բոլոր հանրապետությունների միջև: Շրջանների և կենտրոնական ակնաբուժական կլինիկաների ակնաբույժները հնարավորություն ունեին



վերապատրաստվել փարբեր հանրապետություններում: Ավանդական գիտական կապերը (գիտաժողովներ և վերապատրաստման դասընթացներ) նախկին հանրապետությունների միջև բայցայվել են: Այժմ նույնիսկ Հայաստանում նկատվում է մարգային ակնաբուժական կաբինետների և կենտրոնական ակնաբուժական կլինիկաների միջև կապի թուլացում: Անցյալում ամենամյա ժողովները և կոնֆերանսները տեղեկատվություն ստանալու հնարավորություն էին ստեղծում ակնաբույժների համար: Մարգային ակնաբույժները ցանկություն են հայտնել վերականգնել այդ ավանդույթը:

6. Հարցազրույցներին մասնակցող բոլոր ակնաբույժները մատնանշել են ակնաբուժական ծառայություններին ցածր դիմելիության փաստը: Հայաստանում բժշկական ծառայությունների մեծամասնության համար հաստատված է վճարովի համակարգ: Բժշկական ծառայությունները, ներառյալ ակնաբուժական քննությունը, ապահովագրական համակարգի բացակայության պատճառով անմատչելի են դարձել բնակչության մեծամասնության համար:
7. Հարցման մասնակցած բոլոր մասնագետները անհանգստացած են աչքի հիվանդությունների բարդացած ձևերի թվի աճով: Հիվանդները դիմում են ակնաբույժին, երբ հիվանդությունը բարձի թռչի է մատնանշված, կան բարդություններ և կանխարոշումը անբարենպաստ է:
8. Ակնաբույժները նշել են աչքի հիվանդությունների մեծամասնության երիտասարդացումը, հատկապես անոթային պաթոլոգիայի, գլաուկոմայի, կաթառակտայի, ինչպես նաև աչքի բնածին ախտաբանության դեպքերի թվի աճը: Այդ փաստերը մատնանշված են նաև գիտական գրականության մեջ [7]:
9. Հարցման մասնակիցները հատուկ շեշտել են կարճատևությունը, որը դժվարին խնդիր է մարգային բնակչության համար: Բարդացած կարճատևությունը՝ որպես հաշմանդամության պատճառ, փարբներ շարունակ հանրապետությունում առաջին տեղն է գրավում և կազմում է 19.7% [8]: Ապարանից և Գյումրիից մասնագետները նշում են այն փաստը, որ 1988 թվականի երկրաշարժից հետո ռեֆրակցիայի պաթոլոգիայով մարդկանց թիվը աճել է, իսկ այն մարդկանց վիճակը, ովքեր արդեն ունեին տեսողության հետ կապված խնդիրներ վարպետել է: Նշվում է նաև աչքի բնածին ախտաբանության դեպքերի թվի աճը այդ գոտում, ինչը հաստատվում է նաև գրականության փոխակերպով [9]:
10. Բոլոր մասնագետները նշում են բնակչության կանխարգելիչ քննությունների վերսկսման սուր անհրաժեշտությունը: Լուրջ նշանակություն է հատկացվում կանխարգելիչ քննություններին մանկապարտեզներում և դպրոցներում երիտասարդ սերնդին առողջ աչքեր ունենալու հնարավորություն ստեղծելու համար:
11. Հարցման մասնակիցներից շատերը նշել են Հայաստանի գյուղական բնակչության համար բնորոշ երևույթ՝ ակնոց կրելը համարվում է ամոթալի: Օրիորդները կարող են բարդություններ ունենալ ամուսնանալու հարցում: Իսկ երիտասարդները կարող են ծաղրի առարկա դառնալ հասակակիցների շրջանում: Ծաղր հաճախ ծնողները պարտաճ ուշադրություն չեն դարձնում երեխաների տեսողության հետ կապված խնդիրներին: Հարցման մասնակիցների կարծիքով այս ամենով է պայմանավորվում բնակչության համար տեսողության հիգիենայի վերաբերյալ հատուկ կրթական ծրագրերի ստեղծման անհրաժեշտությունը:

Հայաստանի Ամերիկյան Համալսարանի նշված հետազոտության ընթացքում ստացված տեղեկատվության մանրամասն վերլուծության արդյունքում մշակվեցին «Կուրության կանխարգելումը Հայաստանում» ծրագրի հիմնական ուղղությունները.

1. Կարո Մեղրիկյանի անվ. աչքի հիվանդությունների կանխարգելման ինստիտուտի հիմնադրումը, որի հիմնական խնդիրը լինելու է կուրության դեմ պայքարը Հայաստանում:
2. Նշված ինստիտուտի առաջնային խնդիրները սահմանելու նպատակով հետազոտել Հայաստանում կուրության և թույլ տեսողության պատճառները:
3. Հայաստանի լիակատար համաճարակաբանական քարտեզի ստեղծման նպատակով հետազոտել Հայաստանում աչքի հիվանդությունների համաճարակաբանությունը:



4. Հաշվի առնելով զարգացած երկրների փորձը և Հայաստանում անցկացնելով ակնաբուժական ծառայության համակարգի մանրամասն հետազոտում և գնահատում մշակել և առաջարկել նոր կառուցվածքային և ֆինանսական մոդել, որը կնպաստի հանրապետության ակնաբուժական ծառայության առավել օպտիմալ գործառնությանը:
  5. Կտրուկյան և թույլ տեսողության կանխարգելման նպատակով աչքի հիվանդությունների ախտորոշման և բուժման ժամանակակից մեթոդների վերաբերյալ կանոնավոր դասընթացների և գիտաժողովների կազմակերպել մարզերի ակնաբույժների համար:
  6. Կարո Մեղրիկյանի անվ. աչքի հիվանդությունների կանխարգելման ինստիտուտի հիման վրա ստեղծել գրադարան ակնաբույժների համար, ուր կկիրառվեն տեղեկատվության ստացման և ուսուցման ժամանակակից տեխնոլոգիաներ:
  7. Կտրուկյան կանխարգելման նախագծի մշակում Հայաստանի յուրաքանչյուր մարզի համար հաշվի առնելով մարզի առանձնահատկությունները:
  8. Բնակչության տարբեր խավերի կանոնավոր զանգվածային կանխարգելիչ քննությունների իրականացում, հարկապես Հայաստանի հեռավոր մարզերում:
  9. Բնակչության համար տեսողության հիգիենայի և աչքի հիվանդությունների կանխարգելման վերաբերյալ հարուկ կրթական ծրագրերի կազմակերպում:
  10. Կարո Մեղրիկյանի անվ. աչքի հիվանդությունների կանխարգելման ինստիտուտի կանոնավոր տարեկան հաշվետվության հիման վրա «Կտրուկյան կանխարգելումը Հայաստանում» ծրագրի արդյունավետության վերահսկման իրականացում Հայաստանի Ամերիկյան Համսարանի կողմից, ինչպես նաև տվյալների հրատարակում հաստատակայնության համար:
- Այսպիսի վերահսկումը կնպաստի ծրագրի առավելագույն արդյունավետությանը և օգտավետությանը հայ ժողովրդի համար:

Поступила 09.01.01

## ИССЛЕДОВАНИЕ РЕГИОНАЛЬНОЙ ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКОЙ СЛУЖБЫ В АРМЕНИИ

Н. Г. Хачатрян

С целью определения основных направлений программы Американским Университетом Армении было проведено исследование деятельности региональных офтальмологических служб. В ходе исследования применялась техника подробного интервьюирования, для чего был разработан и предварительно протестирован опросник.

Исследование проводилось в десяти областях Армении, где была опрошено 33 офтальмолога. Подробно изложенные ответы были введены в компьютер и проанализированы с помощью программы "ATLAS ti".

На основании результатов анализа были разработаны практические рекомендации для организации работы в рамках программы "Борьба со слепотой в Армении".

## SURVEY OF THE REGIONAL OPHTHALMOLOGIC SERVICE IN ARMENIA

N. G. Khachatryan

A survey of regional ophthalmologic services was conducted by Center of Health Services Research of the American University of Armenia in order to gain valuable insight of the future structure of the Blindness Prevention Program throughout Armenia.



Thirty-three in-depth interviews with regional ophthalmologists in ten provinces of Armenia were conducted, the data were analyzed using "ATLAS ti" software program.

On the basis of the obtained data definite practical recommendations for the Garo Meghri Blindness Prevention Program have been worked aimed to improve the regional ophthalmologic services in the Republic of Armenia.

#### ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅՈՒՆ

1. *Thylefors B., Negrel A. D.* Bulletin of the World Health Organization, 1995, 73(1):115.
2. *Blindness and Visual Disability. Part 1, General Information.* © WHO/OMS, Feb. 1997.
3. *Tielch J.M., Sommer A., Witt K., Katz J., Royall R.M.* Arch. Ophthalmol., 1990, 108:286.
4. *Patterson C.* Health Canada. Ottawa: 1994: 932.
5. *Vision 2020: The Right to Sight.* Press Release WHO/12, 17 Febr., 1999.
6. *Khachatryan N.* Report Survey of the Regional Ophthalmic Services in Armenia. Center for Health Services Research, American University of Armenia, 1999.
7. *Մալայան Ա.* Հայաստանի բժշկագիտություն, ՀՀ ԳԱԱ 1996 (1-2), 147.
8. *Вестник офтальмологии*, 1989 (5): 78.
9. *Մալայան Ա., Խաչատրյան Ս., Եղիազարյան Ա.* Աչքի բնածին ախտաբանության ընդհանուր բնութագիրը Մայիսյանի երկրաշարժի գոյրու երեխաների մոտ: ԵրԴԲՈՒ-ի գիտական աշխատանքների ժողովածու, 1997 (1): 185.



УДК 612.12:616.12/479.25/

## ИСТОРИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПСИХОТЕРАПИИ ПРИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ В АРМЕНИИ

Г.М. Аветисян

*/НИИ кардиологии им. акад. Л.А. Оганесяна МЗ РА/  
375044 Ереван, ул. П. Севака, 5**Ключевые слова:* сердце, заболевания, психотерапия, история, Армения

Длительное слепое отрицание положений древней медицины в последние десятилетия ушедшего века сменилось рациональным подходом к ее традициям, попытками осмысления и возможной идентификации как теоретических положений, так и богатой тысячелетней практики многих поколений наших предков.

Поскольку памятники истории науки приобретают значение достаточно важного источника информации, способствующего решению сложных задач современной медицины [1-3], богатейшее собрание армянских древних, средневековых рукописей дает самую благодатную почву для подобных исследований, тем более столь важной многоаспектной проблемы заболеваний сердца.

Как указывают исследователи [4,5], первоочередная задача историка науки — многоаспектная работа с уже опубликованными источниками — памятниками, свидетельствами. Труды выдающихся армянских врачей прошлого, обобщивших опыт своих предшественников и явившихся значительной вехой в истории армянской медицины, определявших ее развитие в течение ряда веков, а также работы армянских философов, историков древности и средневековья, не только позволяющие понять мировоззренческую, общефилософскую основу армянской медицины интересующего нас периода, но и отразившие многие положения древнеармянской медицины, естествознания [6-11], позволили при использовании динамического историко-медицинского анализа [12] сделать заключение о важных установках армянской медицины.

Представляя сущность здоровья и болезни как, соответственно, адаптацию и дезадаптацию под воздействием биологических и социальных воздействий на организм, целью медицины считалось быстрее восстановление нарушенной целостности организма, возвращение к гармонии деятельности всех элементов внутренней среды. Как показывает исследование, для армянской медицины древности и средневековья при разрешении вопроса отчего непосредственно зависят здоровье и болезнь человека, его сердца, исходным положением являлось представление о человеке как части единой природы, понимание, что его психофизиологический тип предупреждает о риске развития определенных заболеваний, в частности сердца. Основопологающей в подходе к заболеваниям сердца была установка — на телесное и душевное состояние человека сильно влияют многочисленные факторы внешнего и внутреннего характера [6,8,11]. В основе учения о больном и здоровом сердце лежал принцип целостности и ин-



дивидуальности организма; для сохранения здорового состояния, предупреждения развития заболевания, восстановления здоровья равноценны и физическое тело, и душевный мир — только их гармоничное совместное функционирование обеспечивает целостность организма.

Вышеуказанное положение прослеживалось в медицинских системах других цивилизаций. В медицине Индии считалось, что здоровье достигается гармонией тела, души и разума человека; по Аюрведе биологическая индивидуальность, психофизиологический тип больного являются важнейшим фактором в практической медицине [13,14]. По понятиям древнекитайской медицины, взаимодействие сознания, тела и окружающей среды постоянно; гармония человека с природой, соответственно и здоровое его состояние, достигается при его внутреннем равновесии. Для Тибета характерно глубокое понимание и построение медицины на взаимосвязи психических и физиологических процессов в организме, умении организма адаптироваться к отрицательным внешним воздействиям [15].

В армянской медицине изменение гармонии организма рассматривалось при диагностике как причинный фактор, обусловивший единый механизм развития заболевания [16,17], что диктовало необходимость тщательного изучения индивидуальности — характера больного, условий его жизни, привычек, ситуаций, других биографических данных с подходом к этим вопросам врача как психолога, учитывая обусловленность ими нервно-психического и физического состояния больного, понимая большую роль в развитии заболеваний сердца психопатологической и поведенческой предрасположенности.

Современная кардиология «унаследовала» такой подход к возникновению и развитию заболеваний сердца. Учение об эмоциональном стрессе подчеркивает огромную зависимость эпидемии сердечно-сосудистых заболеваний от нервно-психического напряжения, эмоционального стресса, значимость их для становления, профилактики, лечения этих патологий [18,19], ведь нередко невротические симптомы являются единственными ранними признаками зачатков соматической болезни.

Медико-историческая литература подтверждает, что армянскими врачами придавалось особое значение темпераменту, характеру больного в аспекте восприятия психопатологических факторов, умению справиться с ними, не закрываться в длительных переживаниях, воспринимать антистрессорные меры, желанию выйти из ситуации, получить необходимое лечение. И поскольку основными представлениями о сущности здоровья организма, сердца в частности, являлись адаптация и дезадаптация под воздействием биологических и социальных факторов, вполне логично было широкое применение психотерапии в комплексе лечения. Наши предки подчеркивали, что средства излечения необходимое действие окажут лишь при наличии таких обязательных условий как мудрость и сердечность врача, а также правильное поведение, жизнелюбивая настроенность больного.

Известно, какое место в арсенале средств, развивающих психические и физические возможности человека, занимает психотерапия — фактически обучение психологической, а следовательно и физиологической адаптации. В армянской медицине прошлого психотерапия относилась к числу самых активных методов лечения при любых сердечно-сосудистых заболеваниях, применяясь на всех этапах его — от ранней стадии, «предболезни» до восстановительной. Рукописи донесли до нас рекомендации по психотерапии при «однодневных лихорадках»,



фактически являющихся реакцией организма на нарушение ритма, выражением рассогласования ритмов внешних и организма — десинхронизмом, при неглубоких поражениях типа «срти цакоцнер» и других до «хап'анак», «твва тур», «т'алнал», т.е. самых грозных сосудистых катастроф, инфаркта, коллапса [6,8,11].

Психотерапия имела в своем арсенале целый ряд средств, которые чаще всего использовались в сочетании, особенно при углублении заболевания. Однако, несомненно, самым распространенным, точнее обязательным при лечении любого больного было слово. Это средство в первую очередь направлялось на восстановление гармонии состояния больного, а использовалось, безусловно, по исходному принципу нашей древней медицины — «лечить противоположным». «Слово», беседа, как и все остальные средства психотерапии направлялись не на «загонку» поглубже отрицательных эмоций больного, путем их сдерживания, что приводит к обрушению вегетативной бури на сердечно-сосудистую систему, а на гармонизацию его состояния. «Мудрый, искусный» врач проводил беседу с больным, часто и на волновавшую его тему, стремясь при сердечных волнениях больного успокоить, «усладить, развеселить сердце», занять рассказами, шутками, при взволнованности — успокоить, приласкать, при испуге — укрепить дух, устранить страх, при грусти — порадовать, облегчить сердце [11]. Т.е. в человеке восстанавливалось с помощью врача понимание радости жизни, без чего невозможно восстановление здоровья. Этот аспект психотерапии (беседа врача) обязательно включал и доведение больного до глубокого понимания о вреде «чрезмерности» (в режиме, образе жизни, питании, поведении). «Чрезмерность» пагубна для здоровья, именно «чрезмерность» в образе жизни приводит к цепи углубляющихся заболеваний, где предыдущее звено при сохраняющейся «чрезмерности» и непринятии мер вызывает развитие следующего — более значительного поражения организма.

Ставя целью создать вокруг больного атмосферу сердечности, теплоты, красивых, светлых оттенков в жизни, не допустить развитие отрицательных эмоций, а имеющиеся уже снять, воздействие словом дополнялось также «слуховым» воздействием — музыкой, благостными звуками окружающего мира (веселое щебетание птиц, «мирное» журчанье водного источника) [11].

Естественно, музыка вызывает эмоции у человека вследствие работы мозга; органы слуха и нервная система воспринимают и анализируют любые звуковые сигналы. Гармонические звуковые волны оказывают положительное воздействие на жизненно важные функции, обмен веществ. Эффект действия связан со звуковыми частотами, в основе которого — резонансный механизм, содействующий увеличению энергии и обменных процессов. На музыку реагирует целостный живой организм. Воздействие идет по сложной цепи: нервная рефлекторная дуга, нейрогуморальная регуляция, гормональная регуляция кровеносной и мышечной систем [20]. Состояние клетки характеризуется определенным звуковым ансамблем — вокруг каждой живой клетки — сложное звуковое поле [21]. При механической вибрации изменения структуры белка миомина, в частности, сопровождаются мышечным изменением возбудимости, резистентности, интенсивности дыхания, т.е. подтверждается эффективность слухового воздействия при лечении сердечно-сосудистой системы, как воздействием на психоэмоциональное состояние, так и физиологию.

Используемая в армянской медицине ароматотерапия может рассматриваться как один из компонентов психотерапии, поскольку здесь наличествует не



только физическое воздействие эфирных масел на организм, но и влияние на психо-эмоциональное состояние человека. Ведь рекомендовалось не просто «возлежание на ароматных цветах» (безусловно, в определенной подборке), но и украшение комнаты больного определенными цветами, прогулки среди этих насаждений, возвращение, таким образом, больного к восприятию красоты жизни, его умиротворению. Физическое и нервное истощение, парализованность, упадок душевных сил больного в значительной степени уменьшаются либо полностью исчезают под воздействием корицы, гвоздики, розы, жасмина, других растений (при физическом истощении), мяты, лимона, камфоры, регана, других (при нервном), так как растения эти оказывают сочетанное воздействие, укрепляя нервную систему и улучшая кровообращение.

Прогулки в живописных местах, к красивым спокойным водным источникам также несли двойное действие — вызывали положительные эмоции, жизнелюбивый настрой через зрительное воздействие, а также, в определенной степени, благодаря мышечной активности больного. Эта адекватная и систематическая физическая активность становилась эффективным средством ликвидации последствий стресса, восстановления здоровья.

Весь используемый комплекс психотерапевтических средств был направлен и на восстановление нормального ритма жизни, биологических ритмов больного, а в конечном итоге способствовал повышению защитно-восстановительных и репаративных процессов, благодаря воздействию на психо-эмоциональное состояние, и функциональные системы организма.

Рассматривая больного как неповторимую целостную личность, на основании довольно необычного для современного человека сочетания религиозных представлений, эмпирических рациональных наблюдений, традиций народной медицины, опыта многих поколений наши предки создали мудрую науку, оставив нам богатейшее наследие, где под мифическим налетом обнаруживаются глубочайшие логические построения, совершенство которых, действительно, может поспорить с искусством тончайшего эксперимента.

Поступила 20.01.01 г.

# ՄԻՐՏ-ԱՆՈՑԱՅԻՆ ՀԻՎԱՆԴՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԳԵՊՔՈՒՄ ՀՈԳԵԹԵՐԱՊԻԱՅԻ ԿԻՐԱՌՄԱՆ ՊԱՏՄԱԿԱՆ ԱՌՆՉՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ ՀԱՅԱՍՏԱՆՈՒՄ

Հ. Մ. Ավետիսյան

Հայկական բժշկության պարմությանը վերաբերվող նյութերի ուսումնասիրությունը ցույց է տալիս, որ հոգեբերապիան սիրտ-անոթային հիվանդությունների բուժման մեթոդների զինանոցում նշանակալի տեղ է գրավել այդ հիվանդությունների բոլոր փուլերում ամենավաղ «նախահիվանդությունից» մինչև եզրափակիչ, վերականգնողական փուլը: Իրականացվելով մի շարք միջոցների օգնությամբ, որոնց մեջ խոսքը, անշուշտ, գլխավոր դեր է կատարել, հոգեբերապիան ուղղորդվել է օրգանիզմի պաշտպանական ուժերի համախմբմանը, արտաքին գործոններին հարմարվողականության բարելավմանը: Հիմնվելով հին բժշկության «հակառակով բուժելու» սկզբունքի վրա, բժիշկը վախեցած հիվանդին հանգստացրել է, վիրավորվածին՝ գուրգուրել, «հաճոյացրել, գվարճացրել սիրտը», ամրապնդել ոգին, ուրախացրել, ձգարելով «թեթևացնել սիրտը»: Հիվանդը հասցվում էր խոր ըմբռնման առ այն, որ չափազանցությունն ամեն ինչում (ռեժիմ, սնունդ, գործողություններ և այլն) կործանարար է առողջության համար: Երաժշտությամբ բուժումը լրացվում էր նաև այլ լսողական (թոջունների զվարթ ճովողյուն, ջրի մեղմ խախտյուն), փետղական (զբոսանքներ խաղաղ գեղեցիկ վայրերում, ջրային աղբյուրների մոտ, գեղեցիկ ծաղիկների դիպում) ներգործությամբ: Որպես հոգեբերապիայի բաղադրիչ, բույրաբերապիան ներառել է և՛ օրգանիզմի վրա եթերայուղերի



ֆիզիկական ներգործությունը, և՛ մարդու հոգեկան աշխարհի վրա դրական ազդեցությունը: Բնության գեղատեսիլ անկյուններում զրոսանքները զուգակցել են ազդեցություն ինչպես հուզական վիճակի վրա ուղղակիորեն, այնպես էլ ֆիզիկական վիճակի ամրապնդման եղանակով:

## HISTORICAL ASPECTS OF PSYCHOTHERAPY OF CARDIOVASCULAR DISEASES IN ARMENIA

H.M. Avetisyan

Examination of materials on the history of the Armenian medicine shows that psychotherapy had a significant part in the arsenal of methods for treatment of cardiovascular diseases at all of their stages, from the earliest "pre-disease" to the conclusive, rehabilitative phase. Conducted through a number of means among which words undoubtedly had a leading role, psychotherapy was directed towards consolidation of body protective and adaptive mechanisms. Based on the principle of ancient medicine, "cure by the opposite", the physician reassured the scared patient, soothed the offended one; "sweetened, cheered up the heart", strengthened the spirit, pleased, tried to "relieve the heart". The patient was brought to profound comprehension that excess in anything (routine, nutrition, activity) is pernicious for health. Treatment by music was supplemented with other auditory (merry twitter of birds, gentle murmur of water) and visual (walks in peaceful vivid landscapes, to water sources, viewing of beautiful flowers) exposures. As an element of psychotherapy, aromatherapy included both physical impact of volatile oils on organism and their positive effect on human mentality. Similarly, walks in picturesque places in nature had an effect that combined the direct impact on emotional condition with the improvement of physical state.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Кириллин В.А. Страницы истории науки и техники. М., 1986.
2. Петров Б.Д. Советское здравоохранение. М., 1988.
3. Димитрова Е. Традиц. медицина, 1992, 1, с.52.
4. Дружинин Н.М. Воспоминания и мысли историка. М., 1967.
5. Васильев К.Г. Пробл. соц. гигиены и история медицины, 1995, 1, с.60.
6. Амировлат Амасиаци Польза медицины. Ереван, 1940.
7. Амировлат Амасиаци Ненужное для неучей. М., 1990.
8. Григорис Анализ природы человека и его недугов. Ереван, 1962.
9. Давид Анахт Сочинения. М., 1975.
10. Езник Кохбаци Опровержение ересей. Тифлис, 1914.
11. Мхитар Герацц Утешение при лихорадках. Ереван, 1955.
12. Архангельский Г.В. Пробл. соц. гигиены и история медицины, 1955, 2, с.51.
13. Богатырева И. Традиц. медицина, 1992, 1, с.19.
14. Турков А. Традиц. медицина, 1992, 2, с.40.
15. Бадараев Б. Традиц. медицина, 1992, 1, с. 8.
16. Оганесян Л.А. История медицины в Армении. т.1-5, Ереван, 1946-1948.
17. Кцоян А.С. Медицина в Армении в XI-XIV вв. Ереван, 1968.
18. Аронов Д.М. Сердце под защитой. М., 1983.
19. Appels A., Otten F. Br. J. Clin. Psychol., 1992, 31, p.351.
20. Дубров А.П. Музыка и растения. М., 1990.
21. Шноль С.Э. Ритм, пространство, время в литературе и искусстве. Л., 1974.



## К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ

## Профиль журнала

В журнале "Медицинская наука Армении" публикуются оригинальные клинические и экспериментальные работы, освещающие вопросы фундаментальной и практической медицины, современные подходы к традиционным и нетрадиционным методам диагностики, профилактики и лечения заболеваний, а также к применению лекарственных препаратов и использованию современной медицинской техники.

## Оформление статей

1. Статья должна представляться в двух экземплярах на русском, армянском или английском языке, сопровождаться направлением учреждения, где она выполнена, иметь визу научного руководителя. Предпочтительнее представление статьи на 5,25- или 3,5-дюймовых магнитных дискетах, подготовленных для IBM совместимых компьютеров, используя редактор Microsoft Word for Windows.

2. Объем научных статей не должен превышать 10 страниц машинописи, включая таблицы, рисунки, резюме и библиографию. Объем обзорных и проблемных статей допускается до 20 страниц, включая список литературы.

3. Выходные данные указываются в следующей последовательности: индекс УДК, название статьи, инициалы и фамилии авторов, учреждение, где выполнена работа, адрес, ключевые слова (8-10). В конце статьи должны быть подписи авторов, а также номера телефонов.

4. Статья должна включать следующие разделы: а) введение, б) материал и методы, в) результаты и обсуждение. Резюме на английском и армянском языках прилагаются на отдельных страницах.

5. Рисунки представляются в двух экземплярах с указанием на обороте инициалов и фамилий авторов, с обозначением "верха" рисунка. Подписи к рисункам приводятся на отдельной странице. В тексте указываются номера рисунков и схем, на полях — место их расположения. Число рисунков должно быть ограничено (3-4).

На дискете рисунки представляются отдельными файлами с расширением bmp, tif, jpg и разрешающей способностью не менее 300 dpi.

6. Библиография приводится в конце статьи на отдельной странице в алфавитном порядке, сначала отечественная, затем зарубежная. Ссылки на источники в тексте приводятся в квадратных скобках в виде цифровых обозначений.

7. Редакция оставляет за собой право исправлять, сокращать статьи, а также печатать их в виде кратких сообщений.

8. Не допускается направление в редакцию статей, опубликованных ранее или направленных для печати в другие журналы.

9. Подписчиками могут быть как частные лица, так и учреждения и предприятия. Подписку можно оформлять на год или несколько лет.



## INFORMATION FOR AUTHORS

## Profile of the journal

The journal "Medical Science of Armenia" publishes original clinical and experimental articles concerning the problems of fundamental and practical medicine, contemporary approaches to traditional and nontraditional methods of diagnosis, prophylaxis and treatment of diseases as well as the application of preparations and modern medical technique.

## Design of the articles

1. Two copies of the article must be presented, written in Russian, Armenian or English, provided with the permit of the institution where the work has been conducted and the visa of the scientific adviser. It would be more preferable if the article were presented on a disk for IBM compatible computer (5,25", 3,5"), using Microsoft Word for Windows editor.

2. The scientific articles should not exceed 10 typed pages including tables, figures, summaries and bibliography. The summarising article may have a volume up to 20 pages including the references.

3. In the printer's imprint the UDK (УДК) index, initials and surnames of the authors, the name of the institution where the work has been conducted and key words must be given. In the end of the article the signatures, addresses and telephone numbers of the authors should be written.

4. The article must include following parts; a) introduction, b) material and methods, c) results and discussion. The abstracts must be presented in English and Armenian, or Russian, if the paper is in Armenian. The abstracts are presented on separate pages.

5. The number of figures ought to be limited (3-4). Photos must be contrast, figures clear, drawings and diagrams drawn with black Indian ink. Two clear copies of the figures must be presented: on the back side of them there must be the initials and surnames of the authors and the "top" of the figure marked. Legends to the figures must be given on a separate page. In the article in brackets the places where the figures and tables are to be placed should be marked on the margins.

Each figure must be given with resolution not less than 300 dpi in a separate file of a *bmp*, *tif* or *jpg* type.

6. The references should be in the end of the paper on a separate page. The list of the literature must be given in alphabetical order, first the native and then the foreign sources. References to them (in numbers) in the text must be written in square brackets.

7. The editorial staff has a right to shorten and correct the articles or publish them as short communications.

8. The papers submitted to other journals for publication, or published before are not admitted by the editorial house.

9. Each person or institution can subscribe the journal, transferring to the bank account of the editorial house the sum for a whole or several years.



## СОДЕРЖАНИЕ

### ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

*Фанарджян В.В.*

|                                                                        |   |
|------------------------------------------------------------------------|---|
| ЭВОЛЮЦИЯ СОМАТОТОПИИ ВЕСТИБУЛО-СПИНАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ У ЧЕТВЕРОНОГИХ ..... | 3 |
|------------------------------------------------------------------------|---|

*Бороян Р.Г.*

|                                                                                                                                      |   |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| ДИЛТИАЗЕМ (CARDIL): НОВЫЕ ПОДТВЕРЖДЕНИЯ ВЫРАЖЕННОГО КАРДИОПРОТЕКТИВНОГО ДЕЙСТВИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ РАСШИРЕНИЯ ДИАПАЗОНА НАЗНАЧЕНИЙ ..... | 9 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|

*Арутюнян В.М., Григорян Э.Г.*

|                                                       |    |
|-------------------------------------------------------|----|
| ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ РАЗВИТИЯ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИИ ..... | 18 |
|-------------------------------------------------------|----|

### ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

*Галоян А.А., Шахламов В.А., Малайцев В.В.*

|                                                                                                  |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| ИЗМЕНЕНИЕ УЛЬТРАСТРУКТУРЫ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК L <sub>723</sub> ПОД ВОЗДЕЙСТВИЕМ ПБП IN VITRO ..... | 25 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

*Мамиконян Г.В., Кочикян А.В., Оганесян А.С., Паносян А.Г., Габриэлян Э.С., Викман Г.*

|                                               |    |
|-----------------------------------------------|----|
| СВЯЗЫВАНИЕ АНДРОГРАФОЛИДА БЕЛКАМИ КРОВИ ..... | 30 |
|-----------------------------------------------|----|

*Ханбабян А.М., Ханамиян Р.М., Баджиян С.А., Ханбабян М.В.*

|                                                                                                                                         |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| ВЛИЯНИЕ АМИНОКИСЛОТЫ ТАУРИНА НА ИЗМЕНЕНИЯ МЕМБРАННОГО ПОТЕНЦИАЛА И ПРОНИЦАЕМОСТЬ МЕМБРАН ЭРИТРОЦИТОВ ПОД ВОЗДЕЙСТВИЕМ ГЕНТАМИЦИНА ..... | 35 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

### КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

*Акопян Ж.И., Нерсесова Л.С., Меликсетян Г.О., Мкртчян З.С., Газарянц М.Г., Косян С.А., Фролов В.Г., Восканян М.А.*

|                                                                                                               |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| ИССЛЕДОВАНИЕ ПЛАЦЕНТАРНОЙ ПУРИННУКЛЕОЗИДФОСФОРИЛАЗЫ И КРЕАТИНКИНАЗЫ ПРИ НЕКОТОРЫХ ПАТОЛОГИЯХ БЕРЕМЕННЫХ ..... | 38 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

*Аствацатурян В.А., Саркисян А.Г., Саркисян Т.Ф., Арзуманян И.Т.*

|                                                                                                                                   |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| ФЕНОТИПИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПЕРИОДИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ У ДЕТЕЙ И ПОДБОР ОПТИМАЛЬНЫХ ДОЗ КОЛХИЦИНОТЕРАПИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ГЕНОТИПА ..... | 41 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

*Адамян К.Г., Франгулян Р.Р., Джанджапанян Л.Л.*

|                                                                                                                                                                      |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| РЕГРЕССИЯ ГИПЕРТРОФИИ ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКА ПОД ВЛИЯНИЕМ БЛОКАТОРА РЕЦЕПТОРОВ АНГИОТЕНЗИНА II ЛОЗАРТАНА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМИ ОБСТРУКТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЛЕГКИХ ..... | 47 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

*Худабашян Н.Н., Тумасян Л.Р., Наргизян А.Б., Камалян А.Ш., Амазасян Т.Г., Джуганян А.Р., Мартиросян Ш.Г.*

|                                                                                                                                    |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| НОВЫЕ АСПЕКТЫ ОЦЕНКИ ДЕЙСТВИЯ НИТРАТОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ЗАСТОЙНОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА ..... | 50 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

*Вартамян Г.Д.*

|                                                                                                                                                                         |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| ОСОБЕННОСТИ ЦИРКАДИАННОЙ ХРОНОЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ПОКАЗАТЕЛИ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ ПРИ РАННИХ СТАДИЯХ ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ..... | 55 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

*Агабекян Р.З.*

|                                                                                                                          |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ДОППЛЕРОГРАФИИ И ДУПЛЕКСНОГО СКАНИРОВАНИЯ В ДИАГНОСТИКЕ ВАРИКОЗНОЙ БОЛЕЗНИ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ ..... | 59 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

*Казарян А.А.*

|                                                                                                         |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| МАТЕМАТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ РИТМА СЕРДЦА – МОНИТОРИНГ ПРИ КЕТАМИН-ПРОПОФОЛОВОЙ АНЕСТЕЗИИ ..... | 65 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|



|                                                                                                                                                                        |     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <i>Тер-Погосян З.Р., Джилавян Г.А.</i>                                                                                                                                 |     |
| ЗАВИСИМОСТЬ ЧАСТОТЫ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ<br>ОТ ИММУНОРЕАКТИВНОСТИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ.....                                                             | 69  |
| <i>Арутюнян Ю.А.</i>                                                                                                                                                   |     |
| НЕКОТОРЫЕ БИОХИМИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ СОСТОЯНИЯ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ И<br>ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ ХОЛЕЦИСТЭКТОМИИ<br>У БОЛЬНЫХ ДЕСТРУКТИВНЫМ ХОЛЕЦИСТИТИТОМ..... | 73  |
| <i>Барсегян А. А.</i>                                                                                                                                                  |     |
| ИНТРАОПЕРАЦИОННЫЕ КРОВОТЕЧЕНИЯ ПРИ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ ХОЛЕЦИСТЭКТОМИИ .....                                                                                             | 78  |
| <i>Емельянов С. И., Феденко В. В., Меликян А. Р., Барсегян А. А.,<br/>Панфилов С. А., Федоров А. В., Стрижелецкий В. В.</i>                                            |     |
| ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКА ЛАПАРОСКОПИЧЕСКИХ ХИРУРГИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ<br>НА ЖЕЛЧНЫХ ПУТЯХ В УСЛОВИЯХ НАПРЯЖЕННОГО КАРБОКСИПЕРИТОНЕУМА.....                                    | 82  |
| <i>Джилавян Г.А.</i>                                                                                                                                                   |     |
| ВЛИЯНИЕ СТАДИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ НА ЧАСТОТУ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ<br>ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ .....                                                  | 87  |
| <i>Ованесбекова Т.Г.</i>                                                                                                                                               |     |
| АНГИОГЕНЕЗ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ .....                                                                                                                              | 91  |
| <i>Назисян А.Г.</i>                                                                                                                                                    |     |
| ДОПЛЕРОГРАФИЯ ПРИ ИШЕМИЧЕСКИХ ИНСУЛЬТАХ<br>В ВЕРТЕБРАЛЬНО-БАЗИЛЯРНОМ БАССЕЙНЕ .....                                                                                    | 96  |
| <i>Пайлозян Ж.А.</i>                                                                                                                                                   |     |
| О ЛОГОПЕДИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ С АФАЗИЕЙ .....                                                                                                                        | 103 |
| <i>Аракелян А.Р., Амбарцумян А.Дз., Бегларян Г.А., Бжикян М.Г.</i>                                                                                                     |     |
| ДИНАМИКА МИКРОБИОЦЕНОЗА ВЛАГАЛИЩА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ<br>ОЧИЩЕННЫМИ ПРОДУКТАМИ МЕТАБОЛИЗМА МОЛОЧНОКИСЛЫХ БАКТЕРИЙ.....                                | 108 |
| <i>Ревазова Л.В., Саакян А.О., Элиазян Г.А., Абрамян Дж.Г.</i>                                                                                                         |     |
| РАСТИТЕЛЬНЫЕ БИОЦИДНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЗАЩИТЫ<br>БИБЛИОТЕЧНЫХ ФОНДОВ.....                                                                                                | 113 |
| <b>НАУЧНО-ОРГАНИЗАЦИОННАЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ</b>                                                                                                                             |     |
| <i>Хачатрян Н. Г.</i>                                                                                                                                                  |     |
| ИССЛЕДОВАНИЕ РЕГИОНАЛЬНОЙ ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКОЙ СЛУЖБЫ В АРМЕНИИ .....                                                                                                    | 121 |
| <b>ИНФОРМАЦИЯ</b>                                                                                                                                                      |     |
| <i>Аветисян Г.М.</i>                                                                                                                                                   |     |
| ИСТОРИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПСИХОТЕРАПИИ ПРИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ В<br>АРМЕНИИ .....                                                                              | 126 |



# CONTENTS

## REVIEW

*Fanardjian V.V.*

|                                                                         |   |
|-------------------------------------------------------------------------|---|
| EVOLUTION OF THE VESTIBULOSPINAL SYSTEM'S SOMATOTOPY IN TETRAPODES..... | 3 |
|-------------------------------------------------------------------------|---|

*Boroyan R.G.*

|                                                                                                                                                  |   |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| DILTIAZEM (CARDIL): NEW CONFIRMATIONS OF MARKED CARDIOPROTECTIVE PROPERTIES<br>AND PERSPECTIVES OF THE ADMINISTRATION SPECTRUM ENLARGEMENT ..... | 9 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|

*Haroutunyan V.M., Grigoryan E.H.*

|                                                          |    |
|----------------------------------------------------------|----|
| THE GENERAL TRENDS OF GASTROENTEROLOGY DEVELOPMENT ..... | 18 |
|----------------------------------------------------------|----|

## THEORETICAL MEDICINE

*Galoyan A.A., Schachlamov V.A., Malaytsev V.V.*

|                                                                                                       |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| THE CHANGES OF L <sub>23</sub> CELLS ULTRASTRUCTURE UNDER PROLINE-REACH<br>POLYPEPTIDE IN VITRO ..... | 25 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

*Mamikonian G.V., Ghochikyan A.V., Hovhannissyan A.S.,  
Panossian A.G., Gabrielian E.S., Wikman G.*

|                                                 |    |
|-------------------------------------------------|----|
| ANDROGRAPHOLIDE BINDING BY BLOOD PROTEINS ..... | 30 |
|-------------------------------------------------|----|

*Khanbabayan A.M., Khanamiryan R.M., Bajinyan S.A., Khanbabayan M.V.*

|                                                                                                                                            |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| THE EFFECT OF TAURINE AMINOACID ON THE GENTAMICINE INDUCED CHANGES<br>OF ERYTHROCYTE MEMBRANE POTENTIAL AND OUTFLOW OF POTASSIUM IONS..... | 35 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

## CLINICAL MEDICINE

*Akopian J.I., Nersesova L.S., Meliksetian G.O., Mkrtchian Z.S., Gazariants M.G.,  
Kosian S.A., Frolov V.G., Voskanian M.A.*

|                                                                                                                         |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| THE INVESTIGATION IN SOME PREGNANCY PATHOLOGIES OF PLACENTAL<br>PURINNUCLEOSIDE PHOSPHORILASE AND CREATINE KINASE ..... | 38 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

*Astvatsatryan V.A., Sargsyan H.G., Sarkisian T.F., Arzumanyan I.T.*

|                                                                                                             |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| PHENOTYPE CORRELATIONS OF FMF IN CHILDREN AND DOSES<br>OF COLCHICINE THERAPY DEPENDENT ON THE GENOTYPE..... | 41 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

*Adamian K.G., Frangulyan R.R., Janjanyan L.L.*

|                                                                                                                                                                                          |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| REGRESSION OF RIGHT VENTRICULAR HYPERTROPHY UNDER THE INFLUENCE<br>OF THE ANGIOTENSIN II RECEPTOR BLOCKING AGENT LOSARTAN IN PATIENTS<br>WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE..... | 47 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

*Khudabashyan N.N., Tumasyan L.R., Nargizyan A.B., Kamalyan H.Sh.,  
Hamazaspyan T.G., Juganyan A.R., Martirosyan Sh.G.*

|                                                                                                                        |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| NEW ASPECTS OF THE NITRATES ASSESSMENT IN PATIENTS WITH CONGESTIVE<br>HEART FAILURE DUE TO ISCHEMIC HEART DISEASE..... | 50 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

*Vardanyan G.J.*

|                                                                                                                                         |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| PECULIARITIES OF CYRCADIAN CHRONOEFFICIENCY OF PREPARATIONS<br>IN ARTERIAL PRESSURE AT EARLY STAGES OF CHRONIC RENAL INSUFFICIENCY..... | 55 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

*Aghabekyan R.Z.*

|                                                                                                                           |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| COMPARATIVE EVALUATION OF DOPPLEROGRAPHY AND DUPLEX SCANNING<br>IN THE DIAGNOSIS OF LOWER EXTREMITY VARICOSE DISEASE..... | 59 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

*Ghazaryan A.A.*

|                                                                                                          |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| MATHEMATICAL ANALYSIS OF CARDIAC RHYTHM VARIABILITY - MONITORING<br>OF KETAMIN-PROPOFOL ANAESTHESIA..... | 65 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|



|                                                                                                                                                   |     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <i>Ter-Poghossyan Z.R., Jilavyan G.A.</i>                                                                                                         |     |
| DEPENDENCE OF POSTOPERATIVE COMPLICATIONS ON THE IMMUNE REACTIVITY OF CERVICAL CANCER PATIENTS .....                                              | 69  |
| <i>Arutunyan Yu.A.</i>                                                                                                                            |     |
| SOME BIOCHEMICAL CRITERIA OF THE STATE OF ENDOTOXICOSIS AND EFFICIENCY OF LAPAROSCOPIC CHOLECYSTECTOMY IN PATIENTS WITH ACUTE CHOLECYSTITIS ..... | 73  |
| <i>Barseghyan H.A.</i>                                                                                                                            |     |
| INTRAOPERATIVE BLEEDING DURING LAPAROSCOPIC CHOLECYSTECTOMY .....                                                                                 | 78  |
| <i>Yemelyanov S.I., Fedenko V.V., Melikyan A.R., Barseghyan A. H., Panfilov S. A., Fyodorov A.V., Strizhelecki V.V.</i>                           |     |
| RISK PROGNOSIS OF LAPAROSCOPIC SURGICAL OPERATIONS ON THE BILIARY DUCTS IN CONDITIONS OF STRAINED CARBOXY-PNEUMOPERITONEUM .....                  | 82  |
| <i>Jilavyan G.A.</i>                                                                                                                              |     |
| THE IMPACT OF THE STAGE ON POSTSURGICAL COMPLICATIONS FREQUENCY IN CERVICAL CANCER PATIENTS .....                                                 | 87  |
| <i>Hovanesbekova T.G.</i>                                                                                                                         |     |
| ANGIOGENESIS AT BREAST CANCER .....                                                                                                               | 91  |
| <i>Nazinian A.H.</i>                                                                                                                              |     |
| DOPPLEROGRAPHY IN VERTEBRO-BASILAR SYSTEM STROKES .....                                                                                           | 96  |
| <i>Pailozyan Zh.A.</i>                                                                                                                            |     |
| ON LOGOTHERAPY OF PATIENTS WITH APHASIA .....                                                                                                     | 103 |
| <i>Arakelyan A.R., Hambardzumyan A.Dz., Beglaryan G.A., Bzhikyan M.G.</i>                                                                         |     |
| THE DYNAMICS OF VAGINAL MICROBIocenosis AT TREATMENT OF GYNecologic PATIENTS WITH CLEANED PRODUCTS OF LACTOACID BACTERIAS METABOLISM .....        | 108 |
| <i>Revasova L.V., Sahakian A.O., Eliazjan G.A., Abraamian J.H.</i>                                                                                |     |
| PLANT BIOCIDES PREPARATIONS FOR PRESERVATION OF LIBRARY FUNDS .....                                                                               | 113 |
| <br><i>SCIENTIFIC-ORGANISATIONAL ACTIVITIES</i>                                                                                                   |     |
| <i>Khachatryan N. G.</i>                                                                                                                          |     |
| SURVEY OF THE REGIONAL OPHTHALMOLOGIC SERVICE IN ARMENIA .....                                                                                    | 121 |
| <br><i>INFORMATION</i>                                                                                                                            |     |
| <i>Avetisyan H.M.</i>                                                                                                                             |     |
| HISTORICAL ASPECTS OF PSYCHOTHERAPY OF CARDIOVASCULAR DISEASES IN ARMENIA .....                                                                   | 126 |