

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. Astvatsatrian, 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. Koushikian, S.H. Khachatryan, M.A. Melik-Pashayan,
R.S. Mirzoyan (Russia), L.M. Mkrтчian, R. G. Oganov (Russia), H.V. Sarukhanian,
S.H. Sissakian, N.D. Vardazarian*

ASCENDING INFLUENCES OF THE PONTINE NUCLEI ON THE PARIETAL ASSOCIATION CORTEX NEURONS

V.V.Fanardjian, E.V.Papoyan

*I.L.A.Orbeli Institute of Physiology, National Academy of Sciences of Armenia/
375028, Yerevan, 22 Orbeli Bros.Str.**Keywords:* pontine nuclei, parietal association cortex, neurons, cat

The projection that connects the cerebral cortex to the cerebellum is probably one of the most important pathways through the central nervous system [15,16]. It is realized by the fiber system that involves the pontine nuclei, as the major input intercalated structure and, to the minor extent, other precerebellar nuclei, which are associated with the reticular formation, and inferior olive [2]. Evolutionary the formation of the cortico-ponto-cerebellar loop went on parallel with the development of the cerebral hemisphere and the cerebellum, and it accompanies improvements in motor skills. About 40 million cerebral fibers target the pontine nuclei in humans [17]. The pyramidal tract axons also send their collaterals to the pontine nuclei, however their numerical contribution is not large [1]. About half of many fibers in cortico-cerebellar loops originate in the pontine nuclei and contact the cerebellar granular layer as the mossy fibers. It has been calculated that in humans more than 90% of all corticofugal fibers in cerebral peduncle connect to the pontine nuclei and approximately the same percentage of all cerebellar mossy fiber carry signals from cerebral cortex handed over by the pontine nuclei [17]. Among these structures the major parts of cerebral cortex and cerebellum are involved in communication, due to the large size of cortico-ponto-cerebellar projections [16]. The cortical afferents to the pontine nuclei originate from the extensive cortical area. In rats, virtually all, and in primates about two-third of all cerebrocortical areas project to the pontine nuclei, which include [6,9] the primary motor and sensory, frontal and parieto-occipital areas. The cerebral cortex also influences the cerebellum through its another system of connection: climbing fibers, whose source, the inferior olive, receives cerebral signals directly or indirectly via mesencephalic nuclei [14].

The opposite influence from cerebellum back to the cerebral cortex is realized by the ventral thalamic nuclei (the motor thalamus). In cats and monkeys this projection involves not only the primary motor cortex, frontal and prefrontal areas [11], but also the parietal area [5,19]. During the investigation of communication loop of cerebral cortex - pontine nuclei-cerebellum-thalamus-cerebral cortex peculiarities of synaptic responses were revealed in efferent neurons of parietal association cortex of cats, evoked by the stimulation of the central cerebellar nuclei [4]. It has been shown that the latencies of cerebellofugal - induced excitatory postsynaptic potentials (EPSPs), evoked in parietal cortex neurons, correlate with the latencies of antidromic invasion of the same cells

during the analysis of different parietal cortex efferent projections (cortico-cortical, cortico-pontine, cortico-rubral) [4,5]. Along with the thalamic relay for the ascending projection of brainstem fibers, by applying retrograde transport method in combination with immunohistochemical technique, numerous cholinergic fiber ascending to forebrain were revealed. These cells are the important component of the central tegmental pathway, forming the extra-thalamic relay for functioning of the brainstem pathways, particularly from the periventricular pontine gray substance to the cerebral cortex [7].

The present work represents the further investigation of the above-mentioned communication loop. The synaptic responses of the cat parietal association cortex neurons to the pontine nuclei stimulation were investigated.

Material and Methods

The experiments were performed on the cats, anesthetized by intraperitoneal injection of the mixture of chloralose (45mg/kg) and pentobarbital (15mg/kg). In a part of the experiments the cats were immobilized by flaxidile and maintained on artificial ventilation. Stimulating tungsten bipolar electrodes with interpole distance of 1.0 mm and resistance 10-20 k Ω were inserted into the lateral and the medial groups of pontine nuclei proper. The rectangular current pulses of 0.1 ms duration and 0.4 mA were used for stimulation. Intracellular registration of the activity was performed by means of glass micropipettes, filled with 2.5 KCL of resistance 10-20 M Ω . The activity was registered from the anterior suprasylvian and anterior lateral gyri of parietal association cortex. Localization of the electrodes was controlled histologically [13].

Results and Discussion

In the parietal association cortex of cats the stimulation of the medial and the lateral groups of the pontine nuclei proper were registered in 137 neurons, 83 of which were excited synaptically and 54 - antidromically. Antidromic action potential, investigated during the activation of the efferent neurons of parietal cortex, were characterized by a short and fixed latent period at different intensities of stimulation, short refractory period (mean 0.89 ms), revealed by double-shock stimulation, ability to reproduce high frequency stimulation of axons, and absence of preceding slow prepotential. At threshold, suprathreshold and high frequency stimulation, the latency of the antidromic potentials remained fixed and equal to 0.62-1.51 ms (mean 1.07 ± 0.20 ms; n=38). The recording of antidromic action potential indicated the existence of anterior suprasylvian and anterior lateral gyri neurons, sending axons to the pontine nuclei proper. Along with the antidromic action potential in the parietal association cortex to the pontine nuclei stimulation EPSPs were recorded. The latent period of EPSPs was equal to 2.0-6.0 ms (mean 3.7 ± 1.09 ms; n=41), rising phase of EPSPs was equal to 3.0-9.5 ms (mean 5.13 ± 1.47 ms; n=35), duration of EPSPs fluctuated within 6.21-18.7 ms (mean 12.08 ± 1.61 ms; n=16). The oligosynaptic EPSPs in which the rise time of depolarization changed insignificantly by increasing intensity of stimulation were rarely recorded. These EPSPs were characterized by relatively long latencies (2.0-3.9 ms) which excluded its monosynaptic origin (fig.1). At increasing stimulation intensity the second, more long-latency component of EPSP was recorded (fig.1 C,D). In most neurons at the critical level of depolarization equal to 5.5-12.8 ms (mean 8.024 ± 2.26 ms; n=22) action potentials were generated (fig.1 E,F; fig.2 C,D, E). Along with the oligosynaptic EPSPs, in most

neurons of the anterior suprasylvian and anterior lateral gyri to the medial and the lateral groups of the pontine nuclei stimulation were recorded EPSPs with unstable latent periods (4.0–6.0 ms) (fig. 2 A,B). It was proposed they are polysynaptic by origin.

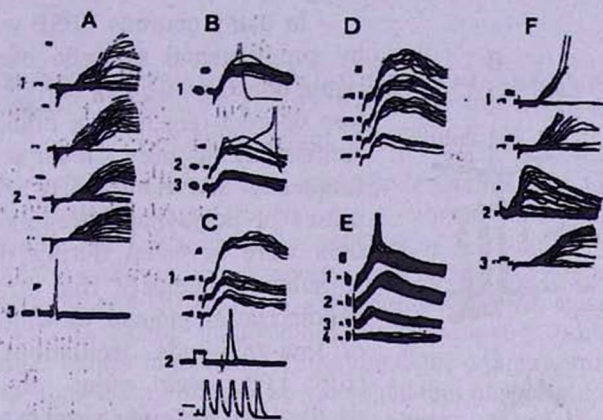


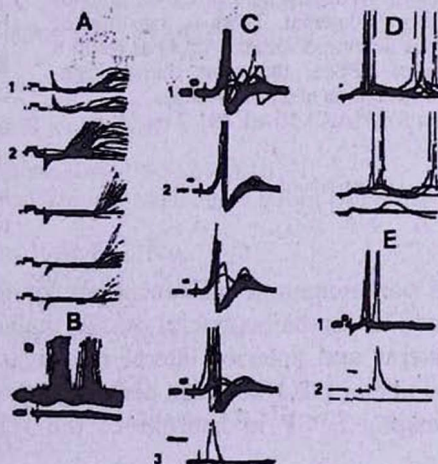
Fig.1. Oligosynaptic activation of parietal neurons by stimulation of the pontine nuclei proper
Intracellular activity was recorded in six neurons in the anterior suprasylvian (A-C) and anterior lateral (D-F) gyri to stimulation of lateral (A,B,D,F) and medial (C,E) groups of the pontine nuclei proper. A gradual increase of stimulation from bottom to top (A,1,2;B,C,1;D,E; F,1). Axosomatic (B-E) and axodendritic (A,F) EPSPs. Revealing polysynaptic component depending on the increase of the stimulation of intensity (B,2;C,1- upper trace;E,1,2). Antidromic action potentials evoked by stimulation of red nucleus (A,3) and medial part of anterior sigmoid gyrus (C,2). C,2 lower trace—effects of high-frequency stimulation of 800/s.
Calibration: 0.5 mV(F,1,3), 5 mV (A,1,2;B-E;F,2), 25 mV(A,3), 1 ms (A;C,2;F), 2 ms (B;C,1;D;E). In this and the following figures potentials were recorded by a d.c. amplifier. Five to 10 sweeps are superimposed at a frequency of repetition about six per second.

Some neurons to the pontine nuclei stimulation generated subsequent antidromic and orthodromic action potentials. Such kind of activation of neurons was recorded under the gradual increase of stimulation intensity. Antidromic action potentials are evoked by a higher threshold of stimulation. Rarely neurons having lower threshold for antidromic

Fig.2. Oligo- and polysynaptic potentials of parietal neurons to stimulation of the pontine nuclei proper

Responses of five neurons of the anterior suprasylvian (A,B,E) and anterior lateral (C,D) gyri to stimulation of the lateral (A,B,C) and medial (D,E) groups of the pontine nuclei proper. The potentials at gradual (from bottom to top) intensity increase of stimulation and change of its polarity (A;C,2;D). Axosomatic (C,E) and axodendritic (A,D) EPSPs. Antidromic action potentials evoked by stimulation of anterior part of the posterior sigmoid gyrus (C,3) and red nucleus (E,2).

Calibration: 0.5 mV(A), 5 mV(C,1,2;D;E,1), 25 mV (B;C,3;E,2), 1 ms (A;C,3;D;E,1), 2 ms (B;C,1,2;E,2).



activity, similar to the threshold for revealing of orthodromic action potentials were recorded. According to the peculiarities of synaptic activation, the registered potentials could be, probably, ascribed to axosomatic and/or axodendritic EPSPs.

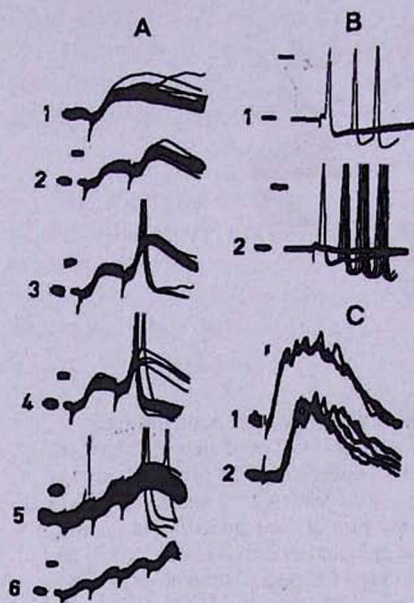


Fig.3. Peculiarities of the synaptic activation of parietal association cortex neurons to stimulation of the pontine nuclei proper

Intracellular activity was recorded in three neurons of anterior suprasylvian (A) and anterior lateral (B,C) gyri to stimulation of lateral (A,C) and medial (B) groups of pontine nuclei proper. Single (A,1) and paired pulse stimulations with increasing intensity from top to bottom (A,2-4; B,1,2) and from bottom to top (C) with identical interstimulus interval. There is transition of EPSPs to the action potentials (A,3,4) as result a summation of EPSPs; the same during high-frequency stimulation of 277/s (A,5,6). Calibration: 5 mV(A,C), 50 mV (B), 2 ms (A-E).

In many neurons EPSP was complicated by supplemental synaptic oscillation on its rising phase, as well as during the depolarization descent (fig.3). The high level of EPSP summation has been shown at the paired and frequency stimulation (fig.3A). The single pulses of polysynaptic regular action potentials were revealed during the increase of stimulation intensity (fig. 3, B). Prolonged depolarization plateau, on which large number of low-amplitude oscillations were applied (fig 3,C), was often registered. These oscillations are quite similar to the dendritic spikes which were described in the pyramidal neurons of cats hippocampus and cerebellar Purkinje cells of alligator [10]. The decrease of the response's latent period during the increase of stimulation intensity can be explained by multiple entrance of impulsations with the involvement of new ways (fig. 3C).

The results obtained are indicative of the existence of ascending excitatory ponto-cortical influences. The polysynaptic character of these influences allows us to suppose their realization through the cerebellum and the thalamus. It shows the registration of prolonged depolarization plateau, on which a large number of spike-like potentials have been applied, obviously having dendritic origin, that probably indicates to the possibility of the thalamic relay involvement to the way of EPSPs generation in the parietal association cortex in response to the medial and the lateral groups of the pontine nuclei stimulation [8].

The ponto-cerebral influences are quite well observed and analyzed [16,17]. The influences of cerebellar nuclei on the thalamic structures is especially realized through ventrolateral and anterior lateral nuclei as well as ventromedial, reticular and other thalamic nuclei [12,18]. It has been shown, that the cerebellar nuclei stimulation evoked monosynaptic EPSP in neurons of the ventrolateral, ventroanterior and ventromedial

thalamic nuclei [20]. Thalamo-cortical neurons are the last link of the observed ascending ponto-cortical pathway. It includes fast [21] as well as slow [3] neurons of pyramidal tract, which receive monosynaptic excitatory inputs from the ventrolateral thalamic nuclei.

Поступила 05.02.01

**ԿԱՍՏՐՈՒԹՅԱՆ ԿՈՐԻՉՆԵՐԻ ՎԵՐԸՆԹԱՑ ԱՉԳԵՑՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ ՈՒՂԵՂԻ
ԳԼԳԱԹԱՅԻՆ ԶՈՒԳՈՐԴԱԿԱՆ ԿԵՂԵՎԻ ՆԵՅՐՈՆՆԵՐԻ ՎՐԱ
Վ.Բ. Ֆանարձյան, Ե.Վ. Պապոյան**

Նարկոզի ենթարկված կապուների կամրջի և կողմնային սեփական կորիզային խմբերի գրգռման դեպքում զագաթային կեղևի նեյրոններում ներքջային գրգռման ժամանակ առաջացել են անբիդրոմ և սինապսային պոպենցիալներ: Առաջինները արտացոլում են կեղև-կամրջային արտաարար նեյրոնների ակտիվացման արդյունքները, երկրորդները ներկայացնում են մոնո- և բազմասինապսային դրոշող հերսինապսային պոպենցիալներ (ԴՏՄ), որոնք առաջանում են ազդակների ուղեղիկի ու տեսաթմբի միջոցով զագաթային կեղևի նեյրոններ մուրք գործելու արդյունքում: Նկատվել է ուղեղի զագաթային կեղևի նեյրոնների սումայի ու դենդրիտների ներգրավում ակտիվացման մեջ: Ներագրվել են նշված ԴՏՄ-ների առանձին հարկությունները, որոնք հանդիսանում են ուսումնասիրվող ուղեղի կեղև-կամրջի կորիզներ-ուղեղիկ-տեսաթմբ-ուղեղի կեղև կոմունիկացիոն օղակում վերջին հանգույցի ակտիվացման արդյունք:

**ВОСХОДЯЩИЕ ВЛИЯНИЯ ЯДЕР МОСТА НА НЕЙРОНЫ ТЕМЕННОЙ
АССОЦИАТИВНОЙ КОРЫ МОЗГА**

В.В.Фанарджян, Е.В.Папоян

У наркотозированных кошек на раздражение медиальной и латеральной групп собственных ядер моста в нейронах теменной коры при внутриклеточной регистрации возникали антидромные и синаптические потенциалы. Первые отражали результат активации эфферентных кортико-понтитных нейронов, вторые представляли олиго- и полисинаптические возбуждающие постсинаптические потенциалы (ВПСП), возникающие в результате поступления импульсации к нейронам теменной коры через мозжечок и таламус. Отмечалось вовлечение в активацию сомы и дендритов нейронов теменной коры мозга. Исследованы особенности указанных ВПСП, являющиеся результатом активации последнего звена в изучаемой коммуникационной петле кора мозга – ядра моста – мозжечок – таламус – кора мозга.

REFERENCES

1. Allen G.I., Korn H., Oshima T., Toyama K. *Exp. Brain Res.*, 1975, 24, p.15.
2. Brodal A. In: *Neurological Anatomy in Relation to Clinical Medicine*, Oxford University Press, 1981, p.319.
3. Deschenes M., Landry P., Clerco M. *Neuroscience*, 1982, 7, p.2149.
4. Fanardjian V.V., Papoyan E.V. *Neurophysiology*, 1995, 22, p.190.
5. Fanardjian V.V., Papoyan E.V. *Neuroscience*, 1997, 77, p.965.
6. Glickstein M., May J.G., Mercier B.E. *J.Comp.Neurol.*, 1985, 235, p.343.
7. Jones B.F., Cuello A.C. *Neuroscience*, 1989, 31, p.27.
8. Kakei S., Yagi J., Wannier T., Na J., Shinoda Y. *J.Neurophysiol.*, 1995, 74, p.400.
9. Legg C.R., Mercier B., Glickstein M. *J.Comp.Neurol.*, 1989, 286, p.427.
10. Llinas R., Nicholson C. *J.Neurophysiol.*, 1971, 34, p.532.

11. Middleton F.A., Strick P.L. Prog. Brain Res., 1997, 114, p.553.
12. Noda T., Yamamoto T., Miyata M., Nishimura Y. Brain Res., 1983, 268, p.153.
13. Papoyan E.V., Fanardjian V.V. Russian Physiol. Journ., 1995, 81, p.64. (in Russian).
14. Saint-Cyr J.A., Courville J. In: The inferior nucleus: Anatomy and Physiology, 1980, Raven Press, p.97.
15. Schwarz C., Their P. Trends Neurosci., 1999, 22, 10, p.443.
16. Shinoda Y., Futami T., Mitoma H., Yokata J. Behav. Brain Res., 1988, 28, p.59.
17. Tomasch J. Experientia, 1968, 25, p.377.
18. Uno M., Yoshida M., Hirota I. Exp. Brain Res., 1970, 10, p.121.
19. Wannier T., Kakei S., Shinoda Y. Exp. Brain Res., 1992, 90, p.241.
20. Yamamoto T., Kishimoto Y., Yoshikawa H., Oka H. Exp. Brain Res., 1991, 87, p.245.
21. Yoshida M., Yojima K., Uno M. Experientia, 1966, 22, p.331.

ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 615.24

PHARMACOKINETICS AND ORAL BIOAVAILABILITY OF ANDROGRAPHOLIDE FROM KAN JANG TABLETS IN HUMANS

E. Gabrielian^{1,2}, G. Mamikonyan², A. Panossian², A. Hovhannisyan²,
H. Abrahamyan², G. Wikman³

¹Yerevan State Medical University,

²Guelbenkian Laboratory of Armenian Drug and Medical Technology Agency, Yerevan,

³Swedish Herbal Institute, Gothenburg, Sweden/

15 Moskovyan str., Yerevan 355001

Keywords: andrographolide, pharmacokinetics, bioavailability, capillary electrophoresis, Kan Jang, human

Andrographis paniculata (AP) Nees is one of the most important medicinal plants, having been used in Chinese and Ayurvedic medicine for gastric disorders, colds, influenza and other infectious diseases [2, 6, 7, 8, 11, 18, 20]. The extract of AP standardized for its content of andrographolide and deoxyandrographolide and called 'Kan Jang', has been used extensively in Scandinavia for the last 20 years in treating the common cold. Several randomized placebo-controlled double blind clinical trials of Kan Jang tablets have shown that it has a preventive effect on the common cold and has the capacity to significantly shorten the duration of the ailment [4, 15, 13]. AP Nees has been demonstrated to be effective in the treatment of adult pharyngotonsillitis [19].

It has been shown in several animal studies that extracts of AP and its constituents, namely the diterpene lactone andrographolide, have anti-inflammatory [18, 6], anti-allergic [12], immuno-stimulatory [16] and antiviral activity [8, 14]. Recent findings indicate that the anti-inflammatory effects of *Andrographis paniculata* are possibly associated with the inhibition of the PAF-mediated inflammatory response [1] and the inhibition of nitric oxide synthesis in macrophages [9], but not with the inhibition of the biosynthesis of eicosanoides, as it is for NSAID [1]. This effect of andrographolide is also associated with the cardiovascular and anti-thrombotic activity of AP [3, 13, 21-25].

However, oral bioavailability and pharmacokinetic data of andrographolide have not yet been studied in either animals or humans. These data are extremely important not only for determining the right dosage regime, but also for eliminating the possibility of side effects due to overdosing. The aim of this study is to measure the rate of absorption, distribution and elimination of andrographolide (AND) in humans.

Materials and Methods

Kan Jang fixed combination tablets, Batch 88 32305, containing a fixed combination of 85 mg of extract of AP Nees (EX 20 396) and 11.6 mg *Acanthopanax senticosus*

siccum (Batch EX 20427) were formulated and supplied by Swedish Herbal Institute, Gothenburg.

The AND content was 5% in the extract and 4.25 mg per dosage form (tablets).

Pure AND supplied by Swedish Herbal Institute was used as analytical reference substance and was for purity by HPLC, GC-MS, ¹H-NMR, capillary electrophoresis (CE) and ¹³C-NMR.

The data on AND were obtained from 16 healthy volunteers (seven males and nine females, mean age 39.8 years, range 23-48, mean weight 68.95 kg, no medication in the previous month) who took part in an open, single dose, randomised study. The Ethical Committee of the Armenian Drug Administration approved the study and the written consent to participate was obtained from the subjects. The subjects fasted for 10 hours. At 8 a.m., 2 hours before breakfast, each received four tablets of Kan Jang fixed combination (4 x 4.25 mg of AND) with 200 ml of water. Blood samples (9 ml each) were taken before administration and 0.5, 1.0, 1.5, 2, 3, 4, 6, and 8 hours thereafter. Blood was sampled directly in EDTA-coated tubes from vein puncture and the prepared plasma was stored at -20°C until analysis.

Drug safety was rated based on physical examination, measurement of blood pressure, heart rate, laboratory examination of haematology (leukocytes, erythrocytes, haemoglobin, hematocrit, MCV, MCH), biochemistry (glucose, creatinine, gamma GT, sodium, potassium) and documentation of adverse effects. Participants were asked about any adverse effects and the answers recorded by the clinical staff every hour after drug intake. The classification of the AE's was in accordance with EC-guideline 111/3445/91-EN: mild, moderate and severe; the causality of the study medication was determined as definite, probable, possible, unlikely, not related and not possible to judge.

Instrumentation

HEWLETT PACKARD Capillary Electrophoresis System analyzes samples:

Instrumentation: HP High Performance Capillary Electrophoresis System, consisting of HP^{3D} CE, HP KAYAK XA, HP Laser Jet 4000 printer.

Data Collection: HP ChemStation for CE systems

Statistical analysis: Prism software, version 2.0, GraphPad Software Inc. USA, 1996

Experimental conditions

Mobile phase: Borate buffer pH 9.3 (20 mM) / Methanol = 90/10 (v/v)

Capillary: HP-Part number - G 1600-61232

Total length 64.5 cm

Effective length 56 cm

i.d. 50 µm

Optical path length 150 µm (Bubble factor - 3)

Injection 50 mbar/4 sec

Temperature 30 °C

Voltage 15 kV

Detection target signal 229/8 nm, reference 500/100 nm

signal 195/8 nm, reference 500/100 nm

signal 229/8 nm, reference 271/20 nm

Sample preparation

3 ml of methanol was added to 2 ml of blood plasma; and vortex and proteins were precipitated for 15 min at 4°C by centrifugation at 3000 rpm. Supernatant was removed and diluted with 20 ml of water. Samples were purified by solid extraction using LC-18 tubes. Samples were applied to Supelclean LC-18 tubes (3 ml, pre-washed with 5 ml of methanol and 10 ml of water) followed by elution separately with 10 ml of water and 10 ml of methanol-water mixture, 9:1 (separately). The methanol-water solution was evaporated to dryness using a vacuum rotary evaporator. The residue was dissolved in 100 µl of mobile phase: 20 mM borate buffer pH 9.3 - methanol, 90:10, v/v and used fresh for injection to HPCE. Statistical analysis was performed using GraphPad PRISM software, version 2.0, 1996, GraphPad Software, Inc. USA

The following model of independent pharmacokinetic parameters was calculated using the TOPFIT, version 1.1 (Godecke AG/Schering G/Thomae GmbH) program.

Pharmacokinetic parameters

C_{max} , ng/ml	the maximum concentration was taken direct from the concentration course
t_{max} , h	time to achieve C_{max}
K_{el} , h^{-1}	elimination rate constant calculated by log/linear regression of the concentration/time data using 4 data points (terminal slope)
$t_{1/2}$, h	elimination half-life ($0.693/k_{el}$)
$AUC_{0-\infty}$, ng • h/ml	area under the curve after extrapolation from time x to infinity, where x is the last time point with a concentration above the lower limit of quantification $AUC(0-t) + C_x/K_{el}$
Cl_b , ml/min	total clearance = $F \cdot \text{dose} / AUC$
MRT, h	mean residence time = $AUMC/AUC$
Dose, mg for the calculation of AND dose, the actual concentrations were used as determined analytically.	
K_{abs} , h^{-1}	absorption rate constant
$t_{1/2\ ka}$, h	absorption half-life
V_d , l	apparent volume of distribution ($F \cdot \text{dose} / C_0$)
C_0 , ng/ml	initial drug concentration
A , ng/ml	intercept of monoexponential α line with ordinate
α , h^{-1}	slope of monoexponential distribution line (hybrid constant)
$t_{1/2\alpha}$, h	distribution half-life
β , h^{-1}	slope of monoexponential declining line (hybrid constant)
B , ng/ml	intercept of back-exponential monoexponential declining line with ordinate
C_0 , ng/ml	intercept of K_s slope with ordinate.

Results and Discussion

The course of the mean plasma concentration, estimated in a study of human volunteers, is shown in fig.1. and table1. It has been found that pharmacokinetics of AND is highly variable in individuals. Pharmacokinetics of AND using mean values of concentra-

tions is well characterized by two-compartment model and three-exponential equation [17]:

$$C_t = Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t} - C_0e^{-k_a t}$$

$$C_t = 1107.0e^{-0.8934t} + 98.49e^{-0.104t} - 2091.9e^{-1.33t}$$

Accuracy of this model was checked particularly by calculation of theoretical concentration after 3 hours of drug administration. Theoretically calculated concentration was 138.2 ng/ml and experimentally found – 141.7±20 ng/ml. Thus, it seems that pharmacokinetic parameters of AND obtained from mean concentrations are more accurate than mean values of pharmacokinetic constants of individuals, which are highly variable.

AND is quickly absorbed in blood after oral administration of Kan Jang fixed combination, absorption half-life $T_{1/2ka}$ is about 20 min. The maximal concentration of AND in the blood was found to be 1.6 hours after administering Kan Jang. At four volunteers distribution of andrographolide in tissues occurs comparatively quickly and the data nicely fit a one-compartment model using the TOPFIT program. At other 12 subjects the drug slowly distributed in body organs and tissues, mainly in 1.5-3 hours after administration. In these cases the pharmacokinetics of andrographolide is very well described by two-compartment model (tables 2 and 3).

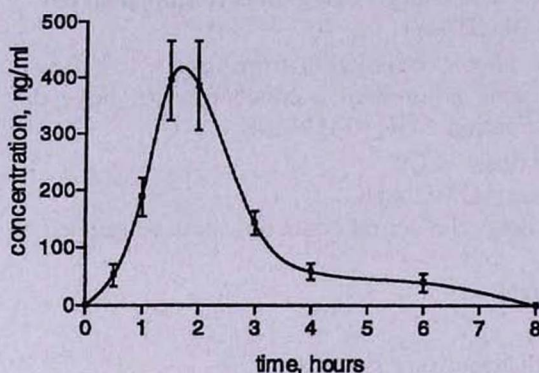


Fig. 1. Plasma concentration of AND vs time after oral administration of Kan Jang (four tablets, 20 mg AND) to humans (mean±SEM, n=16)

Table 1
Concentration of andrographolide in blood plasma of healthy subjects (n=16) Single dose, oral administration of four Kan Jang fixed combination tablets

Time, hrs	Mean	SEM	SD
0.000	0.000	0.000	0.000
0.500	52.14495	18.89454	75.57814
1.000	187.3985	33.67654	134.7061
1.500	393.3676	70.46471	281.8589
2.000	384.3903	79.12016	316.4806
3.000	141.7496	20.64165	82.56658
4.000	57.92042	14.02963	56.11852
6.000	38.89634	15.66465	62.65858
8.000	0.000	0.000	0.000

Table 2

Individual pharmacokinetic parameters of AND in every human subject (n=15*)

Volunteer No	$t_{1/2\alpha}$, h	Cl , ml/min	V_d , l	β , h ⁻¹	K_{el} , h ⁻¹	t_{MAX} , h	MRT, h	AUC _{0-∞} , ng•h/ml	$C_0=B$	A	$t_{1/2\beta}$, h	Compartment model
1	1.57	180	25.15	0.44	1.08	1.69	3.2	1840	118.2	-	-	1
2	1.48	201.3	90.1	0.47	0.95	1.41	2.68	475.3	419	-	-	1
3	2.37	215.5	44.25	0.29	0.99	1.18	4.01	1547	1013	-	-	1
5	0.77	564	37.5	0.9	0.11	1.22	2.00	590.5	696.1	-	-	1
6	1.2	336.1	34.4	0.59	1.11	1.44	2.54	992	926.4	1990	0.65	2
7	0.9	284.1	21.58	0.78	1.34	1.07	2.45	1173	209.8	1572	0.52	2
8	14.99	307.4	12.42	0.05	0.53	0.51	20.37	1084	47	1589	0.47	2
9	1.81	177	27.79	0.38	1.22	1.76	2.82	1883	533	2164	0.57	2
10	4.75	377.4	155.2	0.15	2.04	1.23	5.69	883.3	90.85	1205	0.92	2
11	3.52	179.6	54.7	0.2	0.8	1.76	4.45	1856	271.7	1346	0.4	2
12	3.48	190	57.24	0.21	1.74	1.5	3.93	1754	225.2	2171	0.15	2
13	4.97	364.7	157	0.14	0.82	1.6	5.73	914	90.2	558.8	0.22	2
14	11.87	195.3	12.31	0.06	0.9	1.65	13.77	1707	77.07	1625	0.32	2
15	3.88	222.4	61.19	0.22	1.28	1.25	3.84	1499	238.2	1559	0.53	2
16	1.54	274.9	36.53	0.45	4.4	1.2	1.9	1213	250	3865	0.16	2
Mean	3.940	271.3	55.16	0.355	1.29	1.365	5.292	1294	347.0	1786	0.44	
SD	4.126	106.8	45.74	0.253	0.97	0.328	5.079	469.3	310.3	827.9	0.23	
SE	1.065	27.58	11.81	0.065	0.25	0.084	1.311	121.2	80.13	249.6	0.06	

* - High deviations of concentrations of AND in volunteer No 4 did not allow to calculate pharmacokinetic parameters.

Table 3

Pharmacokinetic parameters of AND in healthy human subjects calculated using the mean values of individual parameters and mean concentrations of AND

PARAMETERS	Mean values of model independent pharmacokinetic parameters calculated for individuals	Two-compartment model pharmacokinetic parameters calculated using mean values of concentrations of Andrographolide
Cl , ml/min	271.30±27.58	254.600
V_d , l	55.100±11.81	140.000
β , h ⁻¹	0.355±0.06	0.104
K_{el} , h ⁻¹	1.290±0.25	1.330
t_{max} , h	1.365±0.08	1.450
MRT, h	5.292±1.31	6.386
AUC _{0-∞} , ng•h/ml	1294.000±121.2	1309.000
t_s , h	3.940±1.06	6.670

Intensive elimination of AND began 3-4 hours after drug administration and at the 8th hour was not detected in the blood. In some cases it happened 4 hours after drug administration.

It might be suggested that high individual variability in pharmacokinetics of andrographolide, especially in the phase of distribution, is due to different extent of bounding with blood proteins.

In addition, andrographolide intensively metabolized, it was shown in rats. Since, in pharmacokinetics human subjects commonly are divided into "slowly" and "quickly" drug metabolizing subjects, it may be assumed that individual variability in distribution and elimination rates is consequence of various metabolizing rate of andrographolide. On the contrary, when drug metabolism and its bounding with blood proteins are not intensive the absorption of drug does not vary substantially in individuals. Absorption rate constant and t_{max} in 13 subjects was approximately the same.

Thus, pharmacokinetics of AND is characterized by high absorption from gastrointestinal tract into the blood. Then it is intensively bounded with blood proteins and redistributed between blood and tissues within 1-2 hours. Elimination half time is in range of 2-7 hours. The main rout of elimination is metabolism.

In the view of the facts that for therapeutic purposes, 12 tablets of Kan Jang fixed combination are administered per day (i.e. four tablets given 3 times a day), the effective plasma level of AND can be predicted from computer fit data. Using equations for calculating the average drug concentration in the blood at multiple doses [17], the dose of AND in Kan Jang fixed combination 4tab. daily/70kg (intervals 4hrs) using the single dose data were obtained (table 4, fig.2).

Table 4

Calculated maximal and minimal concentrations of AND (ng/ml)
after multiple oral administration of Kan Jang

N	1	2	3	4	5	6	7	8
C_{max}^n	578.5	876.8	1200	1320	1339	1341.4	1342	1342.1
C_{min}^n	-	590	637.2	649.9	654.5	655	655.53	655.6
C_{pn}^n	231.4	460.5	536.8	552.9	556.7	558.3	558.6	558.7

C_{max}^n - maximum drug concentration in the blood for multiple doses at a steady state, ng/ml

C_{min}^n - minimum drug concentration in the blood for multiple doses at a steady state, ng/ml

C_{ss} - mean (average) drug concentration in the blood for multiple doses at a steady state, ng/ml

C_{pn}^n - drug concentration in the blood after n^{th} dose, ng/ml

n - number of administrations

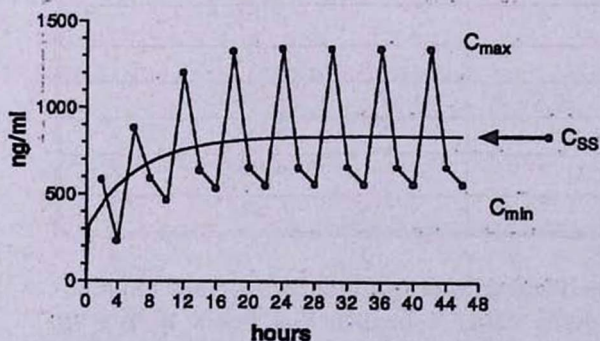


Fig.2. Steady-state simulation of AND plasma concentration after oral administration of Kan Jang (four tablets, 20 mg/70 kg using the single dose data)

Figure 2 shows that the steady state concentration of AND, (RSD is 3.74% after every new administration) will be established after 3 administrations of four tablets at 4 hrs intervals – that is on the first day of the treatment.

The calculated steady state plasma concentration of AND for multiple doses of Kan Jang fixed combination (after the normal therapeutic dose regimen, 3 x 4 tablets/day) was approximately 660 ng/ml (approx. 1.9 μ M). That is enough to reveal any anti-PAF effect, particularly after drug uptake, when the concentration of AND in blood is about 1342 ng/ml (approx. 3.8 μ M), while for anti-PAF effect EC_{50} – 5 μ M [1].

Поступила 04.07.00

ԱՆԴՐՈԳՐԱՖՈԼԻԴԻ ՖԱՐՄԱԿՈԿԻՆԵՏԻԿԱՆ ԵՎ ԿԵՆՍԱՍՏԱՋԵԼԻՈՒԹՅՈՒՆԸ ՄԱՐԴԱԿԱՆ ՄՈՏ KAN JANG ԳԵՂԱՎԱՐԵՐԻ ԸՆԴՈՒՆՈՒՄԻՑ ՀԵՏՈ

Է.Ս. Գաբրիելյան, Գ.Վ. Մամիկոնյան, Ա.Գ. Փանոսյան, Ա.Ս. Հովհաննիսյան, Հ.Գ. Աբրահամյան, Գ. Վիկման

16 կամավորների մոտ հետազոտվել է անդրոգրաֆոլիդի, *Andrographis paniculata* բույսի ակտիվ նյութի ֆարմակոկինետիկական *Andrographis paniculata* թուրմ պարունակող Kan Jang հաբերի միանվագ (թերապևտիկ դեղաչափ) ընդունումից հետո: Անդրոգրաֆոլիդի քանակական որոշումը իրականացվել է բարձրաէֆեկտիվ կապիլյար էլեկտրոֆորեզի մեթոդով: Ներազոտումները ցույց են տվել, որ անդրոգրաֆոլիդի մաքսիմալ քանակը արյան պլազմայում հայտնաբերվում է հաբերն ընդունելուց 1,5-2,0 ժամ հետո և կազմում է 393 նգ/մլ (1.12 μ M): Հիստադուրամման ծամանակը կազմում է 3,94 ժամ: Կապարված հաշվարկները ցույց են տվել, որ օրական 3x4 հաբ. ընդունելուց հետո անդրոգրաֆոլիդի հավասարակշիռ խտությունը արյան պլազմայում կարող է կազմել 660 նգ/մլ (1.9 μ M): Այդ քանակը բավարար է հակա-PAF ազդեցությունն ստանալու համար:

ФАРМАКОКИНЕТИКА И БИОДОСТУПНОСТЬ АНДРОГРАФОЛИДА У ЛЮДЕЙ ПОСЛЕ ПРИЕМА ТАБЛЕТОК KAN JANG

Э.С.Габриэлян, Г.В.Мамиконян, А.Г.Паносян, А.С.Оганесян, А. Г.Абрамян, Г. Викман

Исследована фармакокинетика андрографолида, активного ингредиента растения *Andrographis paniculata* у добровольцев после приема таблеток Kan Jang, содержащих стандартизированный экстракт *Andrographis paniculata*. Количественное определение андрографолида в плазме крови проводили методом высокоэффективного капиллярного электрофореза.

Установлено, что после однократного введения таблеток в терапевтической дозе его концентрация в крови достигает максимума через 1,5–2,0 ч и составляет примерно 393 ng/ml (1.12 μ M). Период полувыведения и среднее время удерживания андрографолида составляют 3,94 и 5,29 часов соответственно.

Показано, что возможная равновесная концентрация андрографолида в крови после многократного введения таблеток (3 x 4 табл. в день) может быть примерно 660 ng/ml (примерно 1.9 μ M). Данная концентрация является достаточной для проявления анти-PAF эффекта, особенно если учесть, что при многократном приеме равновесная максимальная концентрация андрографолида составляет 1342 ng/ml (примерно 3.8 μ M), тогда как EC_{50} для анти-PAF эффекта – 5 μ M.

LITERATURE

1. Amroyan E., Gabriëlian, E., Panossian, A., Wikman, G., Wagner H. Phytomedicine, 6(1): 27-31, 1999.
2. Bensky D., Gamble A. (eds): Chinese Herbal Medicine Materia Medica. 1993, Eastland Press.
3. Borhanuddin, M. Bangladesh Med. Res. Coun. Bull., 20(1): 24-26, 1994.
4. Caceras D.D., Hanke J.L., Burgos R.A., Wikman G.K. Phytomedicine, 4(2):101-104, 1997.
5. Cava M.P., Chan W.R., Stein R.P., Willis C.R. 21: 2617-2624, 1965
6. Chakravati, D., Chakravati, R.N. Andrographolide. Part 1. J.Chem. Soc., 1697- 1700, 1952.
7. Chang H.M. But P.P. Pharmacology and Applications of Chinese Materia Medica, 2, 1987, p.918.
8. Chang R.S., Ding L., Chen G.Q., Pan Q.C., Zhao Z.L., Smith K.M. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1991, 197(1):59-66.
9. Chiou W.F., Lin J.J., Chen C.F. British J. Pharmacol., 125:327-334, 1998.
10. Dymock W., Warden C.J.H., Hooper D. Pharmacographica Indica A history of the Principal Drugs of Vegetable Origin met in British India. Part III, London, 1890.
11. Guo Z.L. J. Tongji Med. Univ., 1994, 14(1): 49-51.
12. Gupta P.P. Tandon J.S., Patnaik G.K. Wall. Pharmaceutical Biology, 1998, 36(1), 72-74.
13. Hancke J., Burgos R., Caceres D., Wikman G. Phytotherapy Res., 1995, 9:559-562.
14. Melchior J., Palm S., Wikman G. Phytomedicine 4, 1997, 101-104.
15. Mehrotra R. Indian J. Med. Res., 1990, 92: 133-138.
16. Puri A., Saxena R., Saxena R.P., Saxena K.C. et al. J. Nat. Prod., 1993, 56(7): 995-999.
17. Ritschel W.A.. Handbook of basic pharmacokinetics. 2-nd Ed., Drug Intelligence Hamilton, 1980.
18. Tang W., Eisenbrand G. In: Chinese Drug of Plant Origin, Chemistry, Pharmacology and Use in Traditional and Modern Medicine. Springer Verlag, Berlin, 1992 .
19. Thamlikitkul V., Theerapong S., Boonroj P., Ekpalakorn W. et al. J. Med. Assoc. Thai, Oct., 1991, 437-442.
20. White W.H. Text-Book of Pharmacology and Therapeutics. 1901.
21. Wang D.W. Med. J. (Engl.) 1994, 107(6): 464-470.
22. Zhao H.Y. J. Tongji Med. Univ., 1990, 10(4): 212-217.
23. Zhao H.Y., Fang W.Y. Chin. Med. J. (Engl.), 1991, 104(9): 770-775.
24. Zhang C.Y. Clin. Exp. Pharmacol. Physiol., 1996, 23(8): 675-678.
25. Zhang C.Y., Tan B.K. J. Ethnopharmacol., 1997, 56(2): 97-101.
26. Zhang Y.Z., Tang J.Z., Zhang Y.J. His. I Chieh. Ho. Tsa. Chih., 1994, 14(1): 28-30.

ГИПОТАЛАМИЧЕСКИЙ ТИМОЗИН- β_1 АКТИВИРУЕТ Т-КЛЕТКИ

В.С.Априкян, С.Г.Чаилян, А.А.Галоян

*/Институт биохимии им.Г.Х.Бунятыана НАН РА/
375014 Ереван, ул.П.Севака 5/1*

Ключевые слова: гипоталамический пептид тимозин β_1 , Т клетки, пролиферация, секреция интерлейкина-2, жизнеспособность

Одним из основных направлений современной нейроиммунологии является изучение механизмов взаимодействия центральной нервной и иммунной систем. Известно, что функции межсистемных взаимодействий осуществляются посредством составных частей их систем, так называемых медиаторов, которые в большинстве своем являются пептидами [19]. Особый интерес представляют нейрогенные структуры гипоталамуса, как регуляторы активности иммунной системы. В последние годы выделен и охарактеризован ряд гипоталамических пептидов, обладающих выраженной разнонаправленной биологической активностью [15]. Изучаются их иммуномодулирующие свойства [1-6, 10].

Целью настоящего исследования явилось изучение способности одного из охарактеризованных гипоталамических пептидов: тимозина β_1 (Т β_1) изменять активность мышиных Т клеток.

Материал и методы

Т β_1 получали из гипоталамуса крупного рогатого скота методом ВЭЖХ. Пик нейропептида хроматографировали и идентифицировали как Т β_1 [7, 9, 14]. Для получения Т-клеток, использовали спленоциты 8-недельных самок беспатогенных инбредных мышей BALB/c из питомника "Столбовая" РАМН. Т-клетки выделяли методом пассажа спленоцитов через двухслойные нейлоново-шерстяные колонки (Fenwal, США) [16]. Клетки 2×10^4 /мл культивировали в присутствии 2,0 мкг/мл конканавалина А в питательной среде (ПС) RPMI 1640 (ICN, США), содержащей 5,0% фетальной телячьей сыворотки (ICN, США), 2,0 мМ L-глутамина (Gibco, США), 2,0 мкг/мл гентамицина (Sigma, США) в течение 24 ч при 37°C в атмосфере 7,0% CO₂. В последние 6 ч культивирования в пробы вносили ³H-тимидин по 0,5 мкКи/мл. Пробы харвестировали на стекловолокнистые фильтры на харвестере Scatron A-5 (Flow, США) и оценивали пролиферацию клеток по включению радиоактивной метки в ДНК лимфоцитов на сцинтилляционном счетчике (TASC, Англия). Результаты выражали в имп/мин $\times 10^3$.

Использовали также кональбумин (КоА) специфический клон Т-клеток хелперов Д10 [17]. Клетки Д10 2×10^4 /200 мкл культивировали с 2,5 мкг КоА в полной ПС 24 ч при 37°C в атмосфере 7,0% CO₂. Пробы метили радиоактивной меткой и результаты оценивали как описано выше.



Для оценки синтеза интерлейкина-2 (ИЛ-2) Т-клетками использовали ИЛ-2-зависимую линию цитотоксических Т-лимфоцитов STLL-2 [12]. Клетки $2 \times 10^4/100$ мкл культивировали с 2,5 мкг КоА в ПС 24 и 48 ч при 37°C в атмосфере 7,0% CO_2 . Затем по 100 мкл супернатантов (с/н) добавляли к $2 \times 10^4/100$ мкл STLL-2. В качестве контроля в пробы добавляли стандартный ИЛ-2 (ICN, США) 100 ЕД/мл в аналогичном объеме. Пробы культивировали 24 ч при 37°C в атмосфере 7,0% CO_2 , метили радиоактивной меткой, как описано выше. Для оценки синтеза ИЛ-4 использовали анти-ИЛ-4 моноклональные антитела (МонАТ) клон 11В11 (ККК, С.Петербург) 400 ЕД/мл [18]. Результаты выражали в ЕД/мл.

Жизнеспособность Т-клеток оценивали с помощью трипанового синего. ТБ₁ вносили в пробы одновременно с КоА в различных концентрациях. В контрольные пробы взамен препарата вносили воду для инъекций в аналогичных объемах. Все тесты проводили в 96-луночных микропланшетах (Falcon, США) в 0,2 мл ПС. Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

В процессе исследования была изучена способность ТБ₁ модулировать пролиферацию Т-клеток, индукцию синтеза ИЛ-2 и их жизнеспособность.

Исследование способности ТБ₁ модулировать пролиферацию Т-клеток было проведено как с использованием Т-клеток, полученных из спленоцитов мышей BALB/c, так и с использованием Т-клеток хелперов клона Д10. Было установлено, что в обоих случаях ТБ₁ достоверно повышал митоген-индуцированную пролиферацию Т лимфоцитов. Результаты данной серии экспериментов представлены на рис. 1 и 2. Так, ТБ₁ в дозах 10^{-5} и 10^{-6} г/мл повышал пролиферативный ответ Т-клеток в 1,7 и 2,6 ($p < 0,001$) раза соответственно (рис. 1). Аналогичным образом, ТБ₁ повышал и пролиферативный ответ Т-клеток Д10. Так, в дозах 10^{-5} и 10^{-6} г/мл он усиливал пролиферацию соответственно в 1,88 и 2,94 ($p < 0,001$) раза (рис. 2).

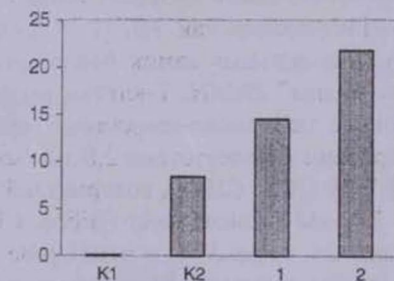


Рис. 1. Влияние ТБ₁ на пролиферацию Т-клеток. По оси ординат – количество имп/мин $\times 10^{-3}$. По оси абсцисс – К₁ – контроль, без митогена; К₂ – контроль, КоА. Дозы ТБ₁: 1 – 10^{-5} , 2 – 10^{-6} (г/мл).

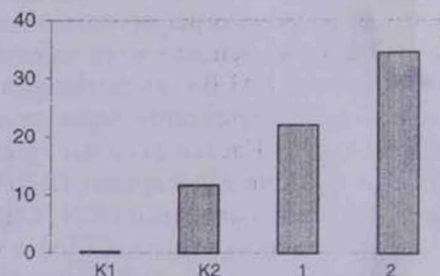


Рис. 2. Влияние ТБ₁ на пролиферацию клеток Д10. По оси ординат – количество имп/мин $\times 10^{-3}$. По оси абсцисс – К₁ – контроль, без митогена; К₂ – контроль, КоА. Дозы ТБ₁: 1 – 10^{-5} , 2 – 10^{-6} (г/мл).

Известно, что, помимо пролиферативной функции Т-лимфоцитов, одним из основных показателей их активации является способность Т-лимфоцитов секретировать специфический цитокин ИЛ-2, который является важным медиатором межклеточ-

точных взаимодействий во многих физиологических и патологических процессах [13]. В нашем исследовании с/н культур Т-клеток хелперов Д10 сенсibilизированных митогеном и обработанных $T\beta_1$ культивировали 24 и 48 ч с культурами ИЛ-2 чувствительных клеток СТЛЛ-2. В качестве контроля для стандартизации данной тест-системы использовали коммерческий ИЛ-2 с активностью 100 ЕД/мл. Результаты данной серии экспериментов представлены на рис. 3. Как следует из рисунка, $T\beta_1$ в значительной мере повышал митоген-индуцированный синтез ИЛ-2, который достигал максимума через 48 ч совместного культивирования нейропептида с клетками Д10. Так, $T\beta_1$ в дозах 10^{-5} и 10^{-6} г/мл повышал выработку ИЛ-2 через 24 ч культивирования соответственно в 2,2 и в 3,1 раза ($p < 0,001$) (рис. 3А). В пробах, культивированных 48 ч, $T\beta_1$ в тех же дозах повышал выработку ИЛ-2 соответственно в 2,43 и 3,52 раза ($p < 0,001$) (рис. 3В). Известно, что активированные Т-клетки секретируют и другой цитокин ИЛ-4, который также способен индуцировать пролиферацию СТЛЛ-2 [12]. Для выяснения принадлежности обнаруженного нами эффекта к одному из указанных цитокинов с/н перед началом совместного их культивирования с клетками СТЛЛ-2 были внесены анти ИЛ-4 МоАТ клон 11В11 в концентрации 400 ЕД/мл. Они, как известно, полностью блокируют пролиферацию индикаторных клеток, индуцируемую ИЛ-4. В нашем же исследовании такого эффекта не отмечалось. Таким образом, было подтверждено, что обнаруженный феномен является следствием секреции именно ИЛ-2.

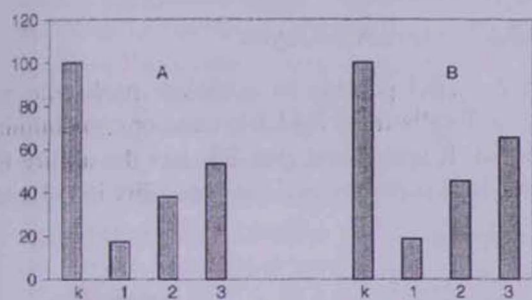


Рис. 3. Влияние $T\beta_1$ на секрецию ИЛ-2. По оси ординат – ИЛ-2 ЕД/мл. По оси абсцисс – 1 – контроль, стандартный ИЛ-2 100 ЕД/мл; 2 – контроль, КоА. Дозы $T\beta_1$: 3 – 10^{-5} , 4 – 10^{-6} (г/мл). А – 24 ч, В – 48 ч.

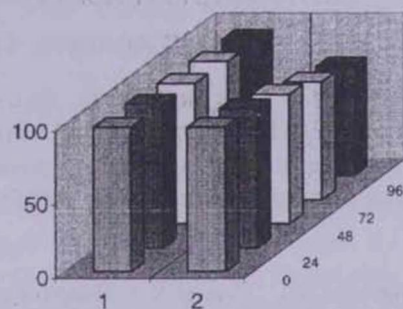


Рис. 4. Влияние $T\beta_1$ на жизнеспособность Т-клеток. По оси ординат – жизнеспособность (%). По оси абсцисс – время культивирования (ч).

Известно, что любой модулятор, особенно пептидной природы, оказывает влияние на микроокружение клетки, что отражается на ее функционировании [5]. Представлялось интересным выяснить действие $T\beta_1$ на жизнеспособность Т-клеток в период их активации. $T\beta_1$ вносили в культуры Т-лимфоцитов на начальной стадии их культивирования. Результаты оценивали на 0, 24, 48, 72 и 96 ч после начала инкубации и выражали в процентах. Результаты данной серии исследования представлены на рис. 4. Как следует из рисунка, $T\beta_1$ в значительной степени поддерживал жизнеспособность Т-клеток. Так, она была выше на 3,6–24,4% по сравнению с жизнеспособностью клеток в контрольных пробах. Эффект проявлялся наиболее на-

глядно после 48 ч, когда отмечался резкий спад жизнеспособности культивируемых Т-лимфоцитов. Данный факт свидетельствует о способности TB_1 поддерживать и повышать жизнеспособность Т-клеток.

Известно, что Т лимфоцит является главной клеткой иммунной системы и представляет собой ключевой элемент иммунного ответа [8, 11]. В этой связи актуальность нашего обнаружения очевидна. Выявленный феномен позволяет дополнить имеющиеся представления о роли гипоталамуса в осуществлении функций иммунной системы и открывает новые перспективы в расшифровке механизмов нейроиммунных взаимодействий.

Поступила 30.06.00

ՀԻՊՈԹԱԼԱՄՈՒՍԱՅԻՆ ԹԻՄՈԶԻՆ β_1 ՊԵՊՏԻԴԸ ԱԿՏԻՎԱՅՆՈՒՄ Է T ԲԶԻԶՆԵՐԸ

Վ.Ս. Ապրիկյան, Ս.Գ. Շալիյան, Ա.Ա. Գալոյան

Ուսումնասիրվել է հիպոթալամուսային թիմոզին β_1 (TB_1) պեպտիդի ազդեցությունը T բջիջների ակտիվության պրոլիֆերացիայի, ինտերլեյկին-2 (IL-2) արտադրման և կենսակայունության վրա: Օգտագործվել են ինչպես մկներից սրացված T, այնպես էլ T հեղուկեր փեսակի D10 բջիջներ:

Նայունաբերվել է, որ TB_1 ակտիվացնում է T բջիջները: Նա խթանում է T բջիջների պրոլիֆերացիան, IL-2 արտադրումը և նրանց կենսակայունությունը:

THYMOSIN β_1 PEPTIDE FROM HYPOTHALAMUS ACTIVATES T-CELLS

V.S. Aprikyan, S.G. Chailyan, A.A. Galoyan

The ability of hypothalamic thymosin β_1 (TB_1) peptide to modulate proliferation, interleukin -2 (IL-2) secretion and viability of T cells from BALB/c mice or conalbumin specific T helper cells clone D10 were studied. It was found that TB_1 has the ability to enhance mitogen-induced T cell proliferation, IL-2 secretion and their viability in culture.

ЛИТЕРАТУРА

1. Априкян В.С., Галоян К.А. Нейрохимия, 1992, 11, 2, с. 212.
2. Априкян В.С., Галоян К.А. Нейрохимия, 1992, 11, 3-4, с. 27.
3. Априкян В.С., Галоян К.А., Галоян А.А. Нейрохимия, 1992, 11, 3-4, с. 34.
4. Априкян В.С., Галоян К.А. Нейрохимия, 1995, 12, 2, с. 14.
5. Априкян В.С. Дис. докт. М., 1996.
6. Априкян В.С., Галоян К.А., Галоян А.А. Нейрохимия, 1998, 15, 2, с. 189.
7. Галоян А.А., Чифликян М.Д., Чашлян С.Г., Григорян Г.Г. Нейрохимия, 1995, 12, 4, с. 23.
8. Петров Р.В. Успехи совр. биол., 1970, 69, 2, с. 261.
9. Чашлян С.Г. Дис. канд. 1992.
10. Aprikyan V.S., Galoyan K.A., Galoyan A.A. J. Neurochemistry, 1999, 77 Suppl. S68D.
11. Carter L.L., Dutton R.W. Curr. Opin. Immunol., 1996, 8, p. 336.
12. Clements M.J. (ed.) Cytokines. Bios. Sc. Publ., Oxford, England, 1991.
13. Fallon P.G., Smith P., Duane D.W. Eur. J. Immunol., 1998, 28, 4, p. 1408.
14. Galoyan A.A., Abrahamian G.E., Chailian S.G. et al. Neurochem. Res., 1994, 19, 4, p. 451.
15. Galoyan A.A. Biochemistry of novel cardioactive hormones and immunomodulators of the functional system neurosecretory hypothalamus-endocrine heart Moscow, 1997.
16. Julius M.E., Simpson E.H., Herzenberg L.W. Eur. J. Immunol., 1973, 3, p. 645.
17. Kaye J., Porcelli S., Tite J. et al. J. Exp. Med., 1983, 158, p. 836.
18. Ohara J., Paul W. Nature, 1985, 315, p. 323.
19. Old L.J. Nature, 1987, 326, p. 330.

ХАРАКТЕРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЭНДОГЕННОГО УРОВНЯ МЕТАЛЛОПРОТЕИНОВ АНТИОКСИДАНТНОГО И ПРООКСИДАНТНОГО ДЕЙСТВИЯ ПРИ ОСТРОЙ ИНТОКСИКАЦИИ КРЫС ИОНАМИ $Cu(II)$

Г.Р.Оксузян, М.А.Симонян, С.С.Алексян, Р.М.Симонян, М.А.Бабаян

*/Гюмрийский пед. институт, Институт биохимии НАН РА/
375014, Ереван, ул.П.Севака, 5/1*

Ключевые слова: кровь, металлопротеины, острая медная интоксикация

Ионы меди $Cu(II)$ как составные части многих белковых ферментных систем являются необходимыми компонентами гомеостаза. Нарушение метаболизма этого металла приводит к многочисленным проявлениям оксидативного повреждения биосистем с возникновением болезненных явлений (пневмония [17], хроническая ишемия нижних конечностей [10], ожоги [7], болезнь Вильсона [13]). Попадающие в организм ионы $Cu(II)$ в основном связываются с церулоплазмином (ЦП) в плазме крови и металлотионеином в печени. Эта «связанная» медь не обладает окислительно-восстановительной активностью, однако при различных патологических состояниях в организме присутствует и «свободная» медь, которая, образуя слабую связь с другими молекулами, обладает окислительно-восстановительной активностью. При болезни Вильсона и гепатокарциноме в плазме и печени крыс обнаружено повышение уровня свободной меди на фоне потери феррооксидазной активности ЦП в сыворотке крови. При нарушении функции желчи уровень меди в печени несколько снижается, но возрастает в плазме, оставаясь ещё повышенным по сравнению с нормой. Именно эта свободная медь катализирует реакцию Фентона, продуцируя гидроксильные радикалы ($HO^{\bullet}$) при восстановлении перекиси водорода, а $HO^{\bullet}$ могут играть ключевую роль в процессе возникновения гепатита и гепатокарциномы [13]. Уровень $Cu(II)$, ЦП и эритроцитарной Cu, Zn -СОД возрастает при критической ишемии нижних конечностей человека и почти не изменяются при умеренной ишемии. Дефицит меди приводит к понижению уровня ЦП, однако при ожоге уровень этого металлопротеина сохраняется даже после употребления витамина C , а снабжение медью приводит к нормализации эндогенного уровня ЦП. Повышение уровня ЦП при воспалении и травме дало основание квалифицировать его как белок острой фазы, способный подавлять процесс перекисного окисления липидов плазмы ионами меди [8]. Адаптационные механизмы организма при хронической и острой интоксикации ионами $Cu(II)$ и цинком приводят к повышению уровня ЦП [9].

Введение в кровь крыс $Cu(II)$ в виде Cu, Zn -EDTA комплекса с лечебной целью при недостаточности меди не приводит к нежелательным явлениям в биосистемах, однако при повышенных дозах (64 мг/кг) происходит линейное накопление $Cu(II)$ или $Ca(II)$ в крови и печени (134 мкг/ч), вызывая дегенеративные явления в печени и почках при геморрагии и некрозе. Можно предположить об идентичности скорости проницаемости и воздействия $Cu(II)$ или $Ca(II)$ в этих процессах при острой и хронической интоксикации этими металлами [9].

Ранее нами определялись характерные количественные сдвиги металлопротеинов крови крыс анти- и прооксидантного действия – регуляторов метаболизма активных форм кислорода (АФК) при хронической медной интоксикации диетической медью [1]. Целью данного исследования является определение сдвигов эндогенного уровня этих металлопротеинов при острой медной интоксикации путем непосредственного введения в организм крыс токсических доз Cu(II) в различные периоды интоксикации.

Материал и методы

Белые крысы-самцы массой 200–220 г, содержащиеся на полноценном рационе за 20 дней до начала эксперимента, были разделены на 3 группы (по 12 в каждой). Контрольные крысы (К) получали физраствор в аналогичных объемах и сроках; животные I опытной группы (ОГ-1) получали внутривентриально по 30 мг/кг Cu(II) в виде раствора CuSO_4 и были декапированы под легким эфирным наркозом через 3 ч после введения меди. Животные II опытной группы (ОГ-2) получали медь и были декапированы через 20 ч. Кровь животных собирали в отдельности и стабилизировали натрий-оксалатным буфером. Металлопротеины крови прооксидантного действия (цитохром b_5 получали из растворимой фракции эритроцитов; цитохромы $b_{558\text{I}}$ и $b_{558\text{II}}$ – из сыворотки крови; цитохромы $b_{558\text{III}}$ и $b_{558\text{IV}}$ – из мембран эритроцитов; суммарная фракция цитохромов b_{558} – из мембран эритроцитов; супрол-супероксидпродуцирующий липопротеин – из сыворотки) и металлопротеины крови антиоксидантного действия (Cu, Zn-SOD и каталаза, выделенные из растворимой фракции эритроцитов, ЦП и трансферрин (ТФ) – из сыворотки крови) одновременно были выделены и очищены по разработанному нами способу [2] с некоторыми изменениями в целях избежания использования детергента для солиubilизации эритроцитарных мембранных гемопротеинов, т.к. детергент снижает стабильность этих гемопротеинов. Отдиализованные белковые фракции сыворотки, эритроцитарных мембран и плазматической части эритроцитов подвергали ионо-обменной хроматографии на отдельных колонках с целлюлозой DE-52 и KM-52 ("Whatman", Англия) и сефадексом DEAE A-50 ("Pharmacia", Швеция) с последующей гелефильтрацией на биогеле Р-100.

Количество полученных металлопротеинов определяли по величине плотности максимальных оптических поглощений, характерных для цитохрома b_5 при 525 нм, цитохромов $b_{558\text{I-IV}}$ при 530 нм, супрола – 430 нм (слабое плечо), ЦП – 610 нм, ТФ – 470 нм. Супероксиддисмутазную активность фракций и супероксидпродуцирующую активность супрола определяли нитротетразолиевым синим методом (НТС) [14], рассчитав проценты ингибирования или прироста образования формазана (при 560 нм) при восстановлении нитротетразолия синего супероксидными радикалами в присутствии супероксиддисмутазы (СОД) или супрола, соответственно. Катализную активность определяли перманганатометрией, рассчитав количество расщепленной перекиси водорода (М) определенным количеством фракции за 1 мин при 20°. Удельная активность приведенных ферментов определялась в расчете на 1 мл эритроцитов или 1 мл сыворотки. Оптические спектры поглощения регистрировались на спектрофотометре "Specord M-40" (Германия) с длиной оптического пути 1 см. В процессе получения и очистки металлопротеинов были использованы центрифуги К-24 и К-70 (Германия) и стеклянные колонки с фильтрами различных размеров (2 × 30, 4 × 20, 2 × 70 см).

Опыт повторялся 4 раза для проверки воспроизводимости полученных показателей. Статистическую обработку полученных результатов осуществляли общеизвестным методом вариационной статистики Стьюдента-Фишера.

Результаты и обсуждение

В зависимости от продолжительности острой медной интоксикации (ОМИ) динамика изменений эндогенного уровня металлопротеинов анти- и прооксидантного действия – регуляторов метаболизма АФК в крови – ощутимо различается, хотя тенденциозность приведенных изменений несколько сохраняется (таблица). По сравнению с показателями животных контрольной группы в ОГ-1 наблюдается повышение уровня прооксидантных металлопротеинов: цитохрома b_5 , суммарной фракции эритроцитарных цитохромов b_{558} , основного характера цитохрома b_{558IV} и незначительное увеличение содержания суммарной фракции сывороточных цитохромов b_{558I} и b_{558II} . Уровень же кислого характера цитохрома b_{558III} мембран эритроцитов снижен в тех же количествах. В ОГ-1 несколько снижен уровень супрола, а его O_2^- -продуцирующая активность возросла. На фоне повышения уровня ЦП в ОГ-1 содержание ТФ и СОД практически не изменяется, однако активность каталазы снижается.

Таблица

Уровень анти- и прооксидантных металлопротеинов крови крыс (%) при острой интоксикации ионами $Cu(II)$ по сравнению с контролем, показатели которого принимаются за 100% ($M \pm m, n=4$)

Металлопротеины	ОГ-1	ОГ-2
Цитохром b_5	$+25.3 \pm 2.4$ $p < 0.05$	$+62.4 \pm 6.1$ $p < 0.05$
Сумма цитохромов b_{558I} и b_{558II}	$+5.5 \pm 0.1$ $p < 0.01$	-5.6 ± 0.3 $p < 0.01$
Сумма эритроцитарных мембранных цитохромов b_{558}	$+24.3 \pm 2.6$ $p < 0.02$	$+18.9 \pm 1.9$ $p < 0.02$
Цитохром b_{558III}	-28.3 ± 3.1 $p < 0.002$	$+80.0 \pm 8.3$ $p < 0.002$
Цитохром b_{558IV}	$+29.4 \pm 2.5$ $p < 0.05$	$+4.5 \pm 0.3$ $p < 0.01$
Супрол	-9.4 ± 0.9 $p < 0.02$	-71.5 ± 7.9 $p < 0.004$
Церулоплазмин	$+40.2 \pm 4.1$ $p < 0.01$	$+21.1 \pm 1.8$ $p < 0.05$
Трансферрин	нет изм.	$+33.3 \pm 3.2$ $p < 0.05$
СОД	нет изм.	$+2.5 \pm 0.1$ $p < 0.05$
Каталаза	-25.2 ± 2.4 $p < 0.02$	-25.1 ± 2.3 $p < 0.01$
O_2^- -продуцирующая активность супрола	$+29.3 \pm 2.5$ $p < 0.05$	$+63.9 \pm 5.3$ $p < 0.05$

В ОГ-2 (при 20 ч интоксикации) уровень цитохрома b_5 продолжает повышаться, что, возможно, связано с гиподинамическим состоянием животных под воздействием ОМИ. Уровень суммарной фракции мембранных цитохромов b_{558} , и цитохрома $b_{558}IV$ несколько снижается, оставаясь, однако, выше нормы. В балансе эритроцитарных цитохромов снижение уровня цитохрома $b_{558}IV$ и суммарной фракции b_{558} компенсируется повышением уровня цитохрома $b_{558}III$, при этом уровень сывороточных цитохромов $b_{558}I$ и $b_{558}II$ практически не меняется. Динамика изменения уровня антиоксидантных металлопротеинов в ОГ-2 несколько отличается от таковой в ОГ-1. Так, уровень ЦП уменьшается вдвое, а содержание ТФ заметно повышается, и на этом фоне уровень СОД и каталазы остается практически неизменным. В ОГ-2 значительно снижается уровень супрола с заметным повышением его O_2^- -продуцирующей активности, что, возможно, связано с активированием супрола ионами $Cu(II)$ *in vitro* и *in vivo*. Это имеет место при введении в организм ионов не только $Cu(II)$, но и $Fe(III)$ [3].

Понижение уровня супрола и повышение его O_2^- -продуцирующей активности, видимо, связано с перекисным окислением собственных фосфолипидных остатков не только ионами $Cu(II)$, как это свойственно многим липопротеинам сыворотки, но и автокаталитически продуцированными супероксидными радикалами. Это вызывает уменьшение стабильности супрола, особенно если учесть, что в процессе липидной перекисидации супрола могут участвовать и гидроксильные радикалы, которые образуются реакцией Фентона [11]. Снижение уровня супрола может быть связано с повышенным расходом на энергетические нужды. Под воздействием O_2^- , $HO^\bullet$ и H_2O_2 заметно нарушается функция эритроцитарных мембран, при этом фактически нарушается и физиологическое равновесие новых функционально-структурных компонентов этих мембран, каковыми являются цитохромы b_{558} . Последние являются NADPH-зависимыми, O_2^- -продуцирующими ферментными системами [4], подобно тем цитохромам b_{558} , которые локализованы в мембранах различных биобразований, включая и мембраны лимфоцитов и лейкоцитов различного типа [11]. Увеличение уровня цитохрома $b_{558}III$ (и других цитохромов типа b) приводит к соответствующему увеличению продуцирования O_2^- , H_2O_2 и $HO^\bullet$, которые являются токсическими соединениями для различных биосистем [5] (включая мембранные цитохромы b_{558} и эритроцитарные мембраны), вызывая окислительное повреждение [12,15,17]. В ходе ферментативного дисмутирования O_2^- генерируется перекись водорода, а при расщеплении последней образуется $HO^\bullet$. Увеличение по сравнению с нормой уровня ЦП как фактора острой фазы есть естественная реакция организма на нейтрализацию (связывание) $Cu(II)$ при ОМИ, что отмечается и другими исследователями [10,16]. Интересно отметить, что при ОМИ независимо от продолжительности интоксикации уровень каталазы снижен и почти не меняется суммарный уровень сывороточных цитохромов $b_{558}I$ и $b_{558}II$, которые являются основными защитными факторами биосистем плазмы не путем расщепления перекиси водорода, как это свойственно каталазе, а путем экранирования действий этой перекиси [6]. Видимо, при ОМИ особых нарушений метаболизма перекиси водорода не происходит, хотя наблюдается некоторое понижение уровня каталазы в эритроцитах, что может быть результатом повышенного расходования и инактивирования каталазы активными формами кислорода. При ОМИ наблюдается и нарушение метаболизма

железа, в результате чего происходит заметное повышение уровня ТФ в сыворотке крови, особенно при 20 ч медной интоксикации. Эти особенности количественных характеристик оксидативного повреждения при ОМИ необходимо учитывать при использовании Cu(II) в качестве лечебного препарата.

Поступила 14.08.00

ԱՐՅԱՆ ՀԱԿԱՕՔՍԻԳԱՆՏԱՅԻՆ ԵՎ ՊՐՈՕՔՍԻԳԱՆՏԱՅԻՆ ԱԶԳԵՑՈՒԹՅԱՆ ՄԵՏԱԿԱՊՐՈՏԵԻՆՆԵՐԻ ԷՆԴՈԳԵՆ ՄԱԿԱՐԳԱԿԻ ԲՆՈՒԹԱՐԱՎԱՆՆԵՐԻ ՏԵՂԱՇԱՐԺԵՐԸ Cu(II) ԻՈՆՆԵՐՈՎ ԱՌՆԵՏՆԵՐԻ ՍՈՒՐ ԹՈՒՆԱՎՈՐՄԱՆ ԴԵՊՔՈՒՄ

Գ.Ռ.Օքսուզյան, Մ.Ա.Սիմոնյան, Ս.Ս.Ալեքսանյան, Ռ.Մ.Սիմոնյան, Մ.Ա.Բաբայան

Որոշվել է արյան պրոօքսիդանտային (ցիտոքրոմներ b_5 , b_{558} I-IV և սուպրոլ) և հակաօքսիդանտային ազդեցության (Cu,Zn-SOD, կատալազ, ցերուլոպլազմին և տրանսֆերրին) մետաղապրոտեինների բնութագրական քանակական փոփոխությունները առնետներին ներդրվածային ներարկումով Cu(II) իոններով (30 մգ/կգ) սուր թունավորման դեպքում թունավորումից 3 և 20 ժ հետո: Թունավորման փուլությունից կախված նշված մետաղապրոտեինների էնդոգեն քանակը հիմնականում փոփոխվում է ոչ նույն օրինաչափությամբ: 3 ժ փուլությամբ թունավորման հետևանքով ցիտոքրոմ b_{558} III, սուպրոլի և կատալազի նվազման ֆոնի վրա մնացած մետաղապրոտեինների մակարդակը հիմնականում աճում է (25-40%) կամ գործնականորեն մնում է անփոփոխ (Cu,Zn-SOD, ցիտոքրոմներ b_{558} I և b_{558} II): 20 ժ փուլությամբ թունավորման հետևանքով նշված փոփոխությունների ամպլիտյունները որոշակիորեն փոքրվում են՝ էապես աճում է ցիտոքրոմ b_{558} III քանակը և շարունակում է նվազել սուպրոլի մակարդակը, բարձրանալով սուպրոլի O_2^- -գոյացնելու ակտիվությունը:

Այսպիսով սուր պղնձային թունավորման փուլությունից կախված օրգանիզմի ադապտացիոն մեխանիզմների արձագանքը ընդդեմ արյան մեջ հարուցված օքսիդատիվ սթրեսի նույնափափ է:

PECULIAR SHIFTS OF ENDOGENOUS LEVEL OF BLOOD METALLOPROTEINS OF ANTIOXIDANT AND PROOXIDANT ACTION AT ACUTE INTOXICATION OF RATS BY CU(II) IONS

G.R.Oxuzyan, M.A.Simonyan, S.S.Alexanyan, R.M.Simonyan, M.A.Babayan

The characteristic changes of the endogenous level of prooxidant (cytochromes b_5 , b_{558} I-IV and suprol) and antioxidant action (Cu,Zn-SOD, catalase, ceruloplasmin, transferrin) metalloproteins, as well as the O_2^- -producing activity of suprol at acute intoxication have been studied in rats, intraperitoneally injected by Cu(II) in the dose of 30 mg/kg, 3 and 20 hrs after intoxication. It has been established that the levels of indicated metalloproteins are changed not identically. After 3 hrs intoxication it was observed a decrease in the amount of cytochrome b_{558} III, suprol and catalase, the levels of other metalloproteins on the whole were increased (25-40%) or actually were not changed (Cu,Zn-SOD, cytochromes b_{558} I and b_{558} II). After 20 hrs of intoxication the amplitudes of these changes were different and the amount of cytochrome b_{558} III was essentially increased. The level of suprol continued to decrease, although its O_2^- -producing activity increased.

Thus, depending on the duration of acute copper intoxication the response of the adaptive mechanisms against oxidative damage in the blood appears to be different.

ЛИТЕРАТУРА

1. Оксюзян Г.Р., Симонян М.А., Алексанян С.С. и др. *Вопр.теор.клин.мед.*, 1999, 2, с. 65.
2. Симонян М.А., Симонян Г.М., Мелконян Р.В. *Промышленная собственность* (официальный бюлл.) Патентного управления РА, Ереван, 1997, с. 34.
3. Симонян Г.М., Бабаян М.А., Симонян Р.М. и др. *Биол. ж. Армении*, 1999, 1, с. 18.
4. Симонян М.А., Бабаян М.А., Симонян Г.М. *Биохимия*, 1995, 60, с. 1997.
5. Симонян М.А. *Афтореф.докт.дис.*, Ереван, 1996.
6. Симонян Г.М., Григорян Г.Г., Симонян Р.М. и др. *Актуальные вопр. воен. медицины*. Ереван, 1999.
7. Cunningham J.J., Lydon M.K., Enerson R., Harmatz P.R. *Nutrition*, 1996, 12, 83.
8. Ehrenwald E., Chisolm G.M., Fox P.L. *J.Clin.Invest.*, 1994, 93, p. 1493.
9. Irato P., Sturniolo G.C., Giacom G. *Biol.Trace.Elem.Res.*, 1996, 5t, p. 87.
10. Iskra M., Majewski W. *Int.J.Clin.Lab.Res.*, 1999, 29, p. 64.
11. Kanegasaki S. *Hum.Cell*, 1993, 6, p. 245.
12. Kkoev V.R. *Biochim.Biophys.Acta*, 1998, 1371, 284.
13. Koizumi M., Suzuki K., Inoue T., Gutteridge J.W., Taniguchi N. *Free Radical Res.*, 1998, 28, p. 441.
14. Nishikimi M., Rao N.A., Jagi K. *Biochem.Biophys.Res.Comm.*, 1972, 46, p. 849.
15. Rosen G.M., Barber M.J., Raukman E.J. *J.Biol.Chem.*, 1983, 258, p. 2225.
16. Sobol G., Pyda E. *Pneumon. Allergol.Pol.*, 1995, 63, p. 378.
17. Zee J., Dubelmon T.M., Steveininck J. *Biochim.Biophys.Acta*, 1985, 818, p.38.

ВЛИЯНИЕ ВНЕШНИХ ЭЛЕКТРОСТАТИЧЕСКИХ ПОЛЕЙ
НА РАСПРЕДЕЛЕНИЕ Ca^{2+} В КЛЕТКАХ ПЕЧЕНИ

Г.Г. Арцруни

*/НИЦ ЕрГМУ им. М. Гераци/
375025, Ереван, ул. Корюна 2***Ключевые слова:** электростатическое поле, биомембраны, Ca^{2+}

Ранее нами было показано, что воздействие внешних электростатических полей (ЭСП) приводит к определенным структурно-функциональным перестройкам митохондрий печени крыс и нарушению процессов окислительного фосфорилирования [2,6]. В работах [1, 5] показано, что дезэнергизация митохондрий приводит к уменьшению их Ca^{2+} -накопительной способности, следовательно, воздействие внешних ЭСП может привести к уменьшению количества Ca^{2+} в митохондриях. В процессах внутриклеточного распределения Ca^{2+} большую роль играет структурно-функциональное состояние биологических мембран, на изменение которых при воздействии ЭСП показано в работах [9,15]. Принимая во внимание изложенное, можно предположить, что воздействие ЭСП должно привести к перераспределению Ca^{2+} между митохондриями, цитоплазмой и внеклеточной средой.

Целью настоящей работы явилось исследование влияния внешних ЭСП на внутримитохондриальное содержание Ca^{2+} и Ca^{2+} -проницаемость липидной компоненты митохондриальных и клеточных мембран.

Материал и методы

Эксперименты проведены на белых беспородных крысах-самцах массой 150–180 г. Животные подвергались воздействию ЭСП напряженностью 200 кВ/м продолжительностью час, сутки и 6 суток по 6 часов ежедневно. ЭСП создавались при помощи установки конденсаторного типа [1], опыты ставились сразу после воздействия и во избежание влияния циркадных ритмов экспериментальные и контрольные животные забивались в одно и то же время суток. Печеночные митохондрии выделялись по методу И.М. Масловой [7]. Степень чистоты фракции и целостность митохондрий контролировалась электронно-микроскопически.

Содержание Ca^{2+} в митохондриях определялось при помощи флуоресцентного зонда, в качестве которого использовался хлортетрациклин, обладающий большим сродством с внутримитохондриальным Ca^{2+} [10]. Метод основан на измерении интенсивности флуоресценции комплекса Ca^{2+} -хлортетрациклин. Подробное описание метода дано нами ранее [8]. Измерения проводились на спектрофлуориметре MF-4. Возбуждение флуоресценции вызывалось при длине волны 380 нм, а интенсивность флуоресценции измерялась при 540 нм. Митохондрии вводились в измерительную кювету из расчета 1,2 мг белка на 1 мл среды инкубации, содержащей 0,25 М сахаразы, 10 мМ трисHCl, 10 мкМ хлортетрациклина (pH=7). Содержание Ca^{2+} в мито-

хондриях выражалось в относительных единицах интенсивности флуоресценции. Количество белка определялось по Лоури [12].

Ca^{2+} -проницаемость бислойных липидных мембран (БЛМ), построенных из липидов гомогената печени (клеточно-липидный экстракт) и митохондрий печени (митохондриальный экстракт) животных, подвергшихся воздействию ЭСП, исследовали при помощи измерения их проводимости. Липиды получали из высушенного липидного экстракта [17], БЛМ формировали по методу Muller [13]. Электрические измерения проводились при помощи высокоомного электрометра, используя пару хлорсеребряных электродов, погруженных в 0,1 М раствор CaCl_2 при температуре 22–24°C. Проводимость (q) определяли по формуле: $q = \frac{1}{\rho}$, где ρ —удельное со-

противление мембран ($\text{ом}\cdot\text{см}^2$). Результаты измерений представлены в виде графиков зависимости $\lg q$ от длительности воздействия.

Результаты и обсуждение

Установлено, что воздействие ЭСП приводит к понижению содержания внутримитохондриального Ca^{2+} , однако статистически достоверное изменение исследуемого параметра имеет место только после часового воздействия (таблица).

Таблица

Содержание Ca^{2+} в митохондриях печени крыс после действия ЭСП напряженностью 200 кВ/м

Длительность воздействия	Контроль (0)	1 час	сутки	6 суток по 6 часов
$M \pm m$	98,77 $\pm$ 3,44	78,8 $\pm$ 7,52	89,7 $\pm$ 3,2	83,69 $\pm$ 8,56
n	11	9	10	9
t		2,44	1,93	1,63

Согласно химиоосмотической теории Mitchell [15], процессы синтеза АТФ и транспорта Ca^{2+} используют один и тот же источник энергии: электрохимический потенциал ионов водорода, генерируемый дыхательной цепью, и любые изменения этого потенциала приводят к нарушению как процесса окислительного фосфорилирования, так и транспорта Ca^{2+} митохондриями.

Нашими предыдущими исследованиями [6] показано, что воздействие ЭСП напряженностью 200 кВ/м длительностью 1 ч, приводит к падению эффективности фосфорилирования без особых изменений скоростей поглощения кислорода. Суточное и шестисуточное воздействие ЭСП оказывало выраженное угнетающее действие на процессы терминального окисления, однако сопряжение процессов окисления и накопления энергии практически не страдали.

Вышеизложенное дает основание полагать, что одной из причин уменьшения содержания внутримитохондриального Ca^{2+} после действия ЭСП является дезэнергизация митохондрий. Говорить о конкретных механизмах действия ЭСП на содержание внутримитохондриального Ca^{2+} на данном этапе исследований преждевременно, однако можно предположить, что наложение внешних ЭСП приводит к уменьшению трансмембранной разности электрохимических потенциалов водорода, вследствие чего имеет место дезэнергизация митохондрий и уменьшение содержания внутримитохондриального Ca^{2+} .

Помимо изменений содержания Ca^{2+} в отдельных компартментах клетки из-за изменений в процессах его активного транспорта, большую роль в распределении Ca^{2+} играет Ca^{2+} -проницаемость липидной компоненты биологических мембран (рисунок).

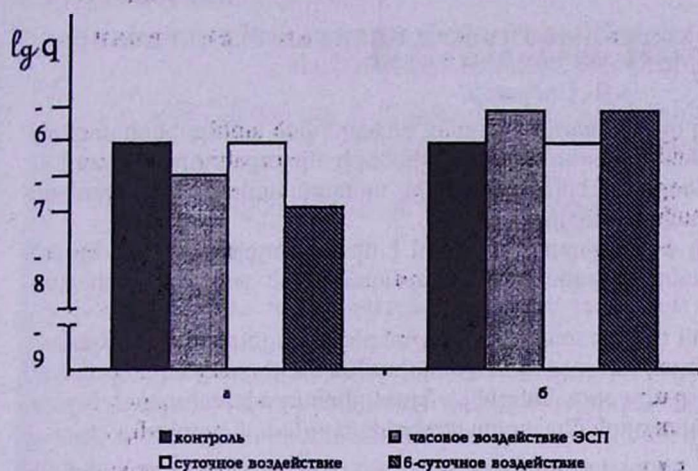


Рис. Ca^{2+} проницаемость БЛМ, построенных из липидов а) митохондрий, б) клеток печени крыс после действия ЭСП напряженностью 200 кВ/м

Как следует из рисунка, часовое воздействия ЭСП приводит к снижению Ca^{2+} -проницаемости БЛМ из липидов митохондрий и к ее повышению для БЛМ из липидов клеток. Суточное воздействие не изменяет исследуемый параметр. После шестисуточного дробного воздействия наблюдаются те же закономерности изменений Ca^{2+} -проницаемости, что и после часового. Судя по этим данным, изменения Ca^{2+} -проницаемости для БЛМ, из липидов митохондрий и липидов клеток, не симбатны. Подобные изменения, по всей видимости, направлены на поддержание свойственных для нормы соотношений концентраций Ca^{2+} в митохондриях и цитоплазме печеночных клеток.

Уменьшение Ca^{2+} -проницаемости БЛМ, построенных из липидов митохондрий, по всей видимости, является ответной реакцией на уменьшение внутримитохондриального Ca^{2+} , вследствие их дезэнергизации. Однако при часовом воздействии ЭСП это уменьшение не в состоянии удержать нормальную концентрацию Ca^{2+} в митохондриях, и уменьшение внутримитохондриального Ca^{2+} может привести к увеличению концентрации Ca^{2+} в цитоплазме. Последнее, в свою очередь, будет способствовать интенсификации окислительных процессов в клетках печени [3]. Наблюдаемое увеличение Ca^{2+} -проницаемости клеточных мембран будет способствовать выходу Ca^{2+} из цитоплазмы и работать как добавочный механизм, обеспечивающий постоянство концентрации Ca^{2+} в цитоплазме.

Возможно, изменения Ca^{2+} -проницаемости исследуемых мембран инициируются не только уменьшением содержания Ca^{2+} в митохондриях, но и действием ЭСП на мембранные структуры. Изменения ионной проницаемости могут произойти вследствие модификации полярных головок липидов из-за остаточного перераспределения зарядов на них при наложении внешних ЭСП. Влияние ЭСП может быть и опосредованным через механизмы, обеспечивающие обмен липидов [4,14].

Вышеизложенное свидетельствует, что воздействие внешних ЭСП исследованных параметров приводит к перераспределению Ca^{2+} между митохондриями, цитоплазмой и внеклеточной средой вследствие изменений Ca^{2+} -проницаемости мембран и функционального состояния митохондрий.

Поступила 16.01.01

ԼՅԱՐԳԻ ԲԶԻԶՆԵՐՈՒՄ Ca^{2+} ՏԵՂԱՐԱԽՇՄԱՆ ՎՐԱ ԱՐՏԱՔԻՆ ԷԼԵԿՏՐԱՍՏԱՏԻԿ ԴԱՐՏԵՐԻ ԱԶԳԵՑՈՒԹՅՈՒՆԸ

Գ.Գ. Արծրունի

Արտաքին էլեկտրաստատիկ դաշտի ազդեցությանը ենթարկված առնետների մոտ ուսումնասիրվել են Ca^{2+} -ի պարունակությունը լյարդի բջիջների միտոքոնդրիումներում և այդ բջիջների ու նրանց միտոքոնդրիումների լիպիդներից պարարաստված արհեստական երկշերտ թաղանթների Ca^{2+} թափանցելիությունը:

Բացահայտվել է, որ դաշտի ազդեցությունը բերում է միտոքոնդրիումներում նշված իոնների մակարդակի նվազեցմանը, ինչպես նաև ուսումնասիրված թաղանթների թափանցելիության փոփոխմանը:

Ցույց է տրված, որ արտաքին էլեկտրաստատիկ դաշտերի ազդեցությամբ իրականացնում է կալցիումական իոնների վերաբախում միտոքոնդրիումների, ցիտոպլազմայի և արտաբջջային միջավայրի միջև, ինչը այս օրգանիզմների ֆունկցիոնալ ակտիվության և թաղանթների Ca^{2+} -ական թափանցելիության մեջ առկա փոփոխությունների արդյունք է:

INFLUENCE OF EXTERNAL ELECTROSTATIC FIELDS ON DISTRIBUTION OF CALCIUM IONS IN LIVER CELLS

G.G. Artsruni

The intramitochondrial content of calcium ions and permeability of lipid membranes, made of lipids of mitochondria and lipids of cells of white rats liver, under the influence of external electrostatic fields for calcium ions were researched.

It was shown that the influence of external electrostatic fields causes redistribution of the content of calcium ions between mitochondria, cytoplasm and extra-cellular space as a consequence of changes of membranes permeability for calcium ions and functional condition of mitochondria.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Արիւնի Գ.Գ.* Մատ. կոնֆ. մոլ. սոս., քոս. XXV սոսու ԿՍՏՏ. Երևան, 1975, ս. 34.
2. *Արիւնի Գ.Գ., Ասալան Լ.Ա., Մկրտչան Տ.Ա.* Բիոլ. յ. Արմենի, 1980, XXXIII, 11, ս. 1195.
3. *Արիւնի Գ.Գ., Կեր-Մարկոսյան Ա.Տ.* Բիոլ. յ. Արմենի, 1978, XXXI, 7, ս. 739.
4. *Արիւնի Գ.Գ., Բալիկյան Կ.Բ., Կադոսյան Կ.Յ.* Բիոքիմիա, 1999, 64, 11, ս. 1514.
5. *Լիննդեյսեր Ա.Լ.* Վ կն.: Միտոքոնդրի. Մ., 1966, ս. 316.
6. *Մկրտչան Տ.Լ., Արիւնի Գ.Գ.* Բիոլ. յ. Արմենի, 1978, XXI, 7, ս. 750.
7. *Մաստովա Ի.Մ., Կորսկայա Ի.Ա., Շոլոխ Կ.Ա.* Վ կն.: Մետոդս սոսերնայա բիոքիմի. Մ., 1975, ս.45.
8. *Խուսերվան Կ.Կ., Արիւնի Գ.Գ., Կեր-Մարկոսյան Ա.Տ.* Բիոլ. էքսպեր. բիոլոգի. և մեդիցին. 1984, 3, ս. 301.
9. *Astumian R.D.* Biophys. J., 1993, 64, 1, p.7.
10. *Du Buy M.G., Showacre J.L.* Science, 1961, 133 3447, p. 196.
11. *Lehninger A.L.* Biochem. J., 1970, 119, 2, p. 129.
12. *Lowry O.H., Rosenbrough G.N., Farr A.L., Randall R.J.* J. Biol. Chem., 1951, 193, p. 265.
13. *Muller R., Rudin R., Tien G.* Nature, 1963, 3, p.451.
14. *Maggio B. J.* Lipid of Res., 1999, 40, 5, p. 930.
15. *Mitchell P.* Nature, 1961, 191, 4784, p. 144.
16. *Rosenkeck K.* Biophys. J., 1998, 75, 3, p. 1237.
17. *Folch P.J., Lees M., Sloane-Stanley G.M.* J. Biol. Chem., 1957, 226, 1, p. 497.

**ПЕРСПЕКТИВЫ ДНК-ДИАГНОСТИКИ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ПАТОЛОГИИ
НА ПРИМЕРЕ ПЕРИОДИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ**

Т.Ф.Саркисян, А.С.Айрапетян, Е.О.Мнджоян, З.Р.Оганесян,
Т.С.Степанян, Д.Т.Бабибян

/Центр медицинской генетики Национальной Академии Наук РА/

Ключевые слова: периодическая болезнь, мутации гена MEFV, генотип, фенотип

Клонирование и локализация последовательностей кДНК генов человека создают принципиально новые возможности для диагностики наследственных заболеваний, основанные на исследовании мутантных аллелей у пациентов, членов их семей или предполагаемых гетерозиготных носителей патологических мутаций. Современные методы молекулярной диагностики, наряду с проведением пренатальной диагностики на самых ранних стадиях развития плода, позволяют определять риск возникновения заболевания до проявления его клинических симптомов. Во многих странах Западной Европы и Северной Америки налаженное массовое скринирование всей популяции на выявление носителей рецессивных мутаций является оправданным в плане организации профилактических мероприятий по предупреждению рождения больных детей.

Распределение и частота редких мутаций в различных этнических группах и популяциях зависят от мутагенных эффектов, действия факторов отбора, в частности, миграции, инбридинга, а также географической и этнической изолированности.

Во многих популяциях (чаще всего в изолятах и при высоком уровне инбридинга) широко распространены некоторые специфические рецессивные мутации, причем в определенных случаях высокая концентрация мутантных аллелей обусловлена селективным преимуществом гетерозигот.

В 1997 г. методами позиционного клонирования был идентифицирован ген MEFV, мутации которого вызывают развитие семейной средиземноморской лихорадки или периодической болезни (ПБ) [6,7,9,10]. Ген MEFV экспрессируется преимущественно в гранулоцитах и кодирует белок пирин/маренострин, состоящий из 781 аминокислоты [3,5]. Анализ аминокислотной последовательности белка свидетельствует о его экспрессии по типу ядерного фактора, регулирующего процессы транскрипции [4,5,10]. Ген MEFV, занимающий локус хромосомы 16p13.3, образован 10 экзонами, составляющими 14 кб геномной ДНК. Таким образом, с помощью идентификации мутаций разных экзонов гена MEFV стала возможной ранняя диагностика заболевания [1,2,8].

В связи с широкой распространенностью рецессивно наследуемой ПБ в Армении нами проводится молекулярная идентификация мутантных аллелей, при

помощи которых проводится успешное выявление генных мутаций у больных и гетерозиготных носителей.

В настоящей работе представлено молекулярно-генетическое исследование ДНК, полученной от 1000 пациентов, страдающих ПБ, а также членов их семей, с целью выявления носителей и определения частоты мутаций гена *MEFV* в армянской популяции.

Материал и методы

Молекулярно-генетический анализ проведен на 1000 больных ПБ в возрасте от 1 месяца до 70 лет (средний возраст 30,5 лет); из них 263 являлись членами неродственных 94 семей, в которых наблюдалась передача болезни по наследству от родителей детям. Всего исследовано 1775 независимых аллелей.

Клинические симптомы заболевания (амилоидоз почек, артрит, лихорадка, перитонит, плеврит, рожистое воспаление кожи, диарея) до проведения лечения колхицином отмечали в специально разработанных анкетах, применяемых в клиниках Франции и США.

Контрольной группой служили 650 здоровых лиц армянской национальности.

Геномную ДНК выделяли из периферической крови по стандартной методике. Для скрининга мутаций гена *MEFV* использовали несколько методов (рис.1). Геномную ДНК амплифицировали с помощью соответствующих праймеров с получением продуктов полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Полученные продукты ПЦР подвергали электрофорезу в агарозном или полиакриламидном геле. Эксперименты проводили с целью скрининга изменений в последовательностях большей части 10-го экзона, а также 2, 3 и 5-го экзонов. Условия экспериментов ПЦР и анализа фрагментов рестрикции

ДЕТЕКЦИЯ МУТАЦИЙ ПРИ
ЭЛЕКТРОФЕРЕЗЕ В 2% ГЕЛЕ АГАРОЗЫ

Рис.1. Стратегия, используемая для скрининга мутаций гена *MEFV*

определяли с помощью компьютерных программ MEET87 и SQNTX. Продукты ПЦР, в которых изменения не были выявлены, последовательно смешивали с продуктами ПЦР, полученными от нормального контроля, после чего их подвергали циклу плавления и воссоединения, создавая гетеродуплексы с целью уточнения результатов рестрикционного анализа.

Результаты и обсуждение

Впервые в армянской популяции нами проведен молекулярно-генетический анализ в группе больных ПБ. В образцах геномной ДНК определены 7 – 12

различных мутантных последовательностей гена MEFV: E148Q (2 экзон), P369S, R408Q (3 экзон), F491L (5 экзон), M680I, V726A, M694V, R761H, K695R, M694I, A744S, R42W (10 экзон). Первоначально исследования проводились совместно с двумя научными центрами США и Франции (Dr.Kastner, NIH, Bethesda; Prof. S.Amselem, Paris); в последующем с 1999г. вся работа стала проводиться непосредственно в Центре медицинской генетики НАН РА.

Молекулярно-генетический анализ 200 независимых хромосом первой группы позволил установить, что позитивной по панели из 13 мутаций оказалась у наибольшей части из 111 больных ПБ (91,0%). Из них 80,6% явились носителями одной из трех мутаций, встречаемых со следующей частотой: M694V – 50,4%, V726A – 23,4%, M680I – 20,4%. Наиболее высокой пенетрантностью обладала мутация M680I. Вне экзона 10 (в экзонах 2,3,5) наиболее высокая степень пенетрантности (90,8%) отмечена среди носителей мутации F479L экзона 5. Исходя из данных по частоте трех мутаций экзона 10, обладающих наибольшей пенетрантностью (M680I, V726A, M694V), частота больных среди армян теоретически может достигнуть соотношения 1:25 [11]. При сравнении полученных данных с популяционными исследованиями 1993 г., выявившими частоту больных в армянской популяции, равную 1,13%, предполагается, что, вероятно, даже указанные три мутации характеризуются неполной пенетрантностью [11].

В последующем для уточнения закономерностей распределения мутантных аллелей гена MEFV в армянской популяции была исследована большая группа из 214 больных ПБ. При анализе 278 независимых аллелей мутации гена MEFV наблюдались у 93%; среди обследованных лиц была впервые обнаружена новая мутация E230K (экзон 2). Следует отметить, что среди больных ПБ частота мутаций вне экзона 10 оказалась равной 9%. Мутационный анализ, проведенный среди больных и здоровых лиц, подтвердил предположение о неполной пенетрантности мутаций, локализованных вне экзона 10.

В контрольной группе, состоящей из 250 здоровых лиц, при анализе 288 независимых хромосом общая частота носителей всех изученных мутаций гена MEFV составила 0,37; в отношении мутаций в 10 экзоне данная величина равна 0,25 [11].

Интересным феноменом явилось обнаружение носителей двух мутаций гена MEFV среди 43 лиц контрольной группы, не имеющих каких-либо симптомов ПБ. При этом закономерным явилось наличие в половине из 86 аллелей одной из двух последовательностей: E148Q или P369S.

В контрольной группе нами обнаружены десять генотипов с комплексными 3-4 аллелями, девять из которых явились носителями мутации P369S (табл. 1). На основании наших наблюдений, предполагается протекторный эффект мутации P369S (3 экзон), которая в отличие от всех остальных оказалась наиболее характерной для контрольной группы (9,95% среди 392 изученных хромосом) в сравнении с группой больных индивидов (2,0% среди 200 проанализированных аллелей).

Таким образом, при молекулярном анализе гена MEFV по 9 мутациям совместно с Национальным институтом здоровья США были получены предварительные результаты общей частоты носителей мутаций (2 pq), составившие 2:1 среди обследованных лиц. Поскольку эти данные несколько превысили ожидаемые, в настоящее время нами вновь была отобрана группа здоровых из 160 человек, в

основном состоящая из доноров. Ожидаемые результаты по установлению окончательной частоты бессимптомных гетерозиготных носителей в армянской популяции позволят оценить степень генетического риска для такой распространенной в Армении патологии как ПБ.

Таблица 1

Выявление 10 носителей трех и более мутаций гена MEFV (31 аллель)

Генотип	Число индивидов
P369S/M694V/V726A	3
E148Q/M694V/P369S	1
M694V/M694V/E148Q	1
M694V/M694V/P369S	1
P369S/R408Q/M694I	1
E148Q/P369S/M680I	1
M694V/M694V/M680I/P369S	1
V726A/V726A/P369S	1
Всего	10

Пополнение результатов исследования новыми данными позволило сформировать наиболее полноценную группу из 1000 больных ПБ, проживающих в разных регионах Армении. Идентифицированы 7–12 мутаций гена MEFV при анализе 1775 независимых аллелей. Полученные результаты по распределению спектра мутаций гена MEFV подтвердили установленные ранее закономерности. Наиболее распространены в армянской популяции три мутации: M694V (51,95%), V726A (21,82%), M680I (17,92%). Наиболее редкие мутации: R761H (2,71%), E148Q (1,92%), F479L (1,19%), M694I (0,45%), R408Q (0,06%) и др. Результаты молекулярно-генетического анализа спектра мутаций гена MEFV представлены в табл. 2.

Таблица 2

Спектр мутаций гена MEFV у 1000 больных ПБ из Армении

Мутации	Число независимых аллелей	%
M694V	919	51.95
V726A	386	21.82
M680I	317	17.92
R761H	48	2.71
P369S	36	2.04
E148Q	34	1.92
F479L	21	1.19
A744S	2	0.11
R42W	2	0.11
M694I	8	0.45
K695R	1	0.06
R408Q	1	0.06
Всего	1775	100

Общее число больных ПБ с двумя мутациями составило 696 (1388 независимых аллелей). Гомозиготы по мутации M694V составляли 24,57%; частота генотипов: M694V/V726A – 23,71%; M694V/M680I – 16,24%. Частота генотипов, мажорных для других популяций: V726A/M680I – 12,36%; V726A/V726A – 3,59%; M680I/M680I – 3,74% (табл. 3).

Таблица 3

Генотипы локуса MEFV у 696 больных ПБ (1388 аллелей по две мутации)

Генотип	Число	%
M694V/M694V	171	24.57
M694V/V726A	165	23.71
M694V/M680I	113	16.24
M680I/V726A	86	12.36
M680I/M680I	26	3.74
M694V/R761H	21	3.02
V726A/V726A	25	3.59
M694V/E148Q	23	3.30
M680I/R761H	10	1.44
V726A/R761H	8	1.15
V726A/F479L	10	1.44
M694V/P369S	5	0.71
V726A/P369S	3	0.43
M680I/P369S	3	0.43
M680I/E148Q	4	0.57
M680I/F479L	2	0.29
E148Q/E148Q	1	0.14
F479L/F479L	1	0.14
M694I/E148Q	2	0.29
P369S/R408Q	1	0.14
P369S/R761H	1	0.14
M694I/E148Q	1	0.29
M694V/F479L	1	0.14
E148Q/R42W	1	0.14
V726A/R42W	1	0.14
E148Q/P369S	2	0.43
M694I/V726A	2	0.29
M694V/M694I	1	0.14
V726A/E148Q	2	0.29
M680I/M694I	2	0.29
Всего	696	100

Можно заключить, что в результате проведенного молекулярно-генетического исследования мутаций гена MEFV выявлена достоверная частота мутантных аллелей и генотипов, характерная для армянской популяции.

Проведен молекулярно-генеалогический анализ в группе из 263 больных ПБ, являющихся членами 94 неродственных семей. Наследование фенотипических признаков заболевания от родителей детям обусловлено наличием двух (реже одной) мутантных аллелей. Сравнительный анализ результатов спектра мутаций гена MEFV по родословным в семьях больных продемонстрировал передачу мутаций от родителей детям при наличии двух мутантных аллелей гена MEFV у больного родителя, а также одной из мутантных аллелей у здоровых родителей. Генеалогическое исследование во всех семьях больных свидетельствует о высоком риске наследования мутаций гена MEFV. Молекулярный анализ был возможен не для всех членов исследованных семей и был осуществлен: у пробанда и обоих родителей – в 9 семьях; пробанда, обоих родителей и сибсов – в 9 семьях; пробанда и одного из родителей – в 34 семьях; пробанда и сибсов – в 22 семьях; пробанда, одного из родителей и сибсов – в 11 семьях.

Интерпретация полученных результатов позволила выявить следующие закономерности:

1. Подтвержден аутосомно-рецессивный тип наследования мутаций гена MEFV: пробандом от обоих родителей, являющихся носителями одной из мутаций (в 17 семьях);
2. В некоторых случаях (в 8 семьях) обнаружен псевдо-доминантный тип наследования двух мутаций от одного из родителей;
3. Передача одной из мутаций от одного родителя пробанду и сибсам показана в 36 семьях;
4. Наследование двух мутаций пробандом и сибсами без анализа генотипов родителей выявлено в 21 семье;
5. Неполная пенетрантность при анализе фенотипа заболевания описана в 9 семьях.

Полученные результаты анализа мутаций у больных из разных регионов Армении свидетельствуют о наличии популяционных отличий в частоте и спектре мутаций гена MEFV, а также о зависимости тяжести и формы заболевания от молекулярной структуры гена MEFV.

Поступила 20.03.01

ԺԱՌԱՐԳԱԿԱՆ ԱԽՏԱՐԱՆՈՒԹՅԱՆ ԴԵԹ ԱԽՏՈՐՈՇՄԱՆ ՀԵՌԱՆԿԱՐՆԵՐԸ
ՊԱՐԱԲԵՐԱԿԱՆ ՀԻՎԱՆԴՈՒԹՅԱՆ ՕՐԻՆԱԿՈՎ

Թ.Ֆ. Սարգսյան, Հ.Ս. Հայրապետյան, Ե.Հ. Մնջոյան, Զ.Ռ. Հովհաննիսյան,
Տ.Ս. Ստեփանյան, Դ.Տ. Բարիկյան

Պարբերական հիվանդությանը պատասխող 1000 և 650 առողջ անձանց մոտ կարարված MEFV գենի մուրացիաների սկրինինգի համաձայն մուրաներ պեղների ավելի քան կեսը կրում են M694V մուրացիան, իսկ ազգությամբ հայ հիվանդների մոտ ամենաբարձր հաճախականությամբ հանդիպում են M694V/M694V, M694V/V726A և M694V/M680I գենոտիպերը, իսկ որոշ հազվագյուտ գենոտիպեր հայտնաբերվել են նաև մեկական անձանց մոտ:

Մուրացիաների հաճախականության փարբերությունը հիվանդների և առողջ անձանց միջև ապացուցում է պենետրանության կախվածությունը 2 մուրացիաների ձևերից, օրինակ P369S մուրացիայի առկայությունը, կանխում է պարբերական հիվանդության ֆենոտիպի զարգացումը:

Միևնույն ժամանակ ՊՆ 94 ընտանիքների արհմաբանական ուսումնասիրությունը ապացուցում է մուրացիաների և ֆենոտիպի ժառանգումը ծնողներից սերունդներին:

PERSPECTIVES OF DNA-DIAGNOSTICS OF HEREDITARY PATHOLOGY ON THE EXAMPLE OF PERIODIC DISEASE

T.F.Sarkisian, H.S.Ayrapetyan, E.H.Mndjoyan, Z.R.Oganesyan,
T.S.Stepanyan, D.T. Babikyan

In a group of 1000 Armenian patients suffering with Familial mediterranean fever (FMF) the mutations of MEFV gene have been identified. The results of screening of MEFV mutations in Armenian FMF patients and healthy individuals give the information of carrier frequency of MEFV mutations in Armenians. The most frequent mutations and genotypes revealed in Armenian population were M694V substitutions are found in more than half of mutant alleles. The most frequent genotypes are M694V, followed by M694V/V726A and M694V/M680I. Some rare genotypes were found only in one patient each. The differences between frequency of mutations among patients and controls in Armenian population suggest that the penetrance depends on the type of mutation. The genotypes with P369S mutation were not associated with clinical features of FMF. The data of pedigree analysis of 94 families suggest the parent-to-offspring transmission of the mutations, and the disease phenotype is explained by the presence of one or two mutant alleles.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cazenueve C., Sarkisian T., Ajrapetyan H., Amselem S. et al. Am.J.Hum.Genet., 1999 65:88.
2. Cazenueve C., Sarkisian T., Ajrapetyan H., Babloyan A. et al. Am.J.Hum.Genet., 2000, 67:1136.
3. Dipple K.M., McCabe E.R.B. Am.J.Hum.Genet., 2000, 66:1729.
4. Feingold J. Medecine/sciences, 2000, 16:1-Y.
5. Kisilevsky R. Nat. Med., 2000, 6:633.
6. The French FMF Consortium Nat.Genet., 1997, 17:25-31.
7. The International FMF Consortium Cell, 1997, 90:797.
8. Bernot A., da Silva C., Dode C., Touitou I. et al. Hum.Mol.Genet., 1998, 7:1317.
9. Booth D.R., Gillmore J.D. et al. QJM, 1998, 91:603.
10. Kluve-Beckerman B., Yamada T. et al. Biochem. J., 2000, 332:663.
11. Torosyan Y., Aksentijevich I., Sarkisian T., Ajrapetyan H. et al. Am.J.Hum.Genet., 2000, 67:4-2265.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ТОКСИЧЕСКОГО ЗОБА

О. В. Саруханян, Т. Г. Торгомян

*/МЦ "Эребуни", Ереванский государственный медицинский университет им. М. Гераци, кафедра хирургических болезней N1/
Ереван, ул. Титоградяна, 14*

Ключевые слова: тиреотоксикоз, хирургическое лечение, структурно-функциональное состояние миокарда

Хирургическое лечение токсического зоба является надежным, быстрым, практически безопасным и эффективным методом [3, 4]. Однако в настоящее время нет единой точки зрения относительно показаний и противопоказаний к хирургическому лечению тиреотоксикоза. Не уточнены продолжительность предоперационной подготовки, оптимальные сроки оперативного вмешательства и тактика послеоперационного ведения больных [2,6]. Данное обстоятельство объясняется вовлеченностью органов и систем, и прежде всего сердечно-сосудистой системы, в патологический процесс при тиреотоксикозе [5,8]. Поскольку сердечно-сосудистые расстройства при тиреотоксикозе выступают на первый план в клинической картине заболевания, структурно-функциональное состояние миокарда является одним из основных критериев, определяющих прогноз и исход проведенного лечения [1]. В связи с вышеизложенным целью данного исследования явилось изучение отдаленных результатов хирургического лечения токсического зоба.

Материалы и методы

Под наблюдением находились 75 оперированных больных тиреотоксикозом, подтвержденным клинически и лабораторно. Определение содержания гормонов щитовидной железы (тироксина и трийодтиронина) проводилось иммуноферментативным методом вертикального сканирования стандартными коммерческими наборами.

Состояние сердечно-сосудистой системы оценивалось определением частоты сердечных сокращений (ЧСС), АД (систолического и диастолического), данными эхокардиографии (ЭхоКГ). При ЭхоКГ (на аппарате Ultramark 9) рассчитывали фракцию выброса (ФВ) [9,16], конечно-систолический и конечно-диастолический размеры (КСР и КДР) левого желудочка (ЛЖ), толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП) и толщину задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ). Массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ) вычисляли по формуле Devereux R.B. [10].

Изучение полученных ЭхоКГ данных до лечения проводили с учетом возраста и длительности заболевания. Больные были разделены на группы в соответствии со структурно-функциональными показателями миокарда ЛЖ.

I группу (n=31) составили больные со структурно-функциональными показателями: ФВ $\geq$ 55%, ТМЖП $\leq$ 1.1 см, КДРЛЖ $\leq$ 5.5 см (больные без структурных нару-

шений с нормальной или повышенной сократимостью миокарда); II группу (n=27) составили больные со структурно-функциональными показателями: ФВ $\geq$ 55%, ТМЖП >1.1 см, КДРЛЖ $\leq$ 5.5 см (больные с гипертрофией миокарда без дилатации полостей и нормальной сократительной способностью ЛЖ); III группу (n=17) составили больные со структурно-функциональными показателями: ФВ<55%, ТМЖП >1.1 см, КДРЛЖ >5.5 см (больные с гипертрофией миокарда, сочетающейся с дилатацией полости ЛЖ и сниженной сократительной способностью миокарда).

В соответствии с данным распределением больных проводилась дифференцированная фармакотерапия в период предоперационной подготовки. Больные получали мерказолил, β -адреноблолирующую терапию (анаприлин) и седативные препараты. Необходимо отметить, что больным III группы, помимо вышеуказанной терапии, назначали ингибиторы АКФ (каптоприл – 18.75 мг/сут, эналаприл – 5 мг/сут или их аналоги). Назначение ингибиторов АКФ и увеличение дозы β -блокатора анаприлина проводили под контролем АД и ЧСС.

Критериями подготовленности больных (достижение состояния компенсации или субкомпенсации) к хирургическому вмешательству служили исчезновение или уменьшение клинических симптомов заболевания, достижение ЧСС до 80–90 уд/мин, при тахисистолической форме мерцательной аритмии переход ее в синусовый ритм или нормосистолическую форму. Всем больным была произведена субтотальная резекция щитовидной железы.

С целью определения эффективности комплексного лечения в каждой из вышеуказанных групп через 12 месяцев после хирургического лечения было проведено повторное исследование.

Результаты и обсуждение

Клинические исследования, проведенные в предоперационном периоде, показали, что средний возраст больных I группы составил 30.4 $\pm$ 1.2, II группы – 40 $\pm$ 1.3, III группы – 52 $\pm$ 1.5 года, средняя продолжительность заболевания – 9 мес., 3 $\pm$ 1.3 года и 7 $\pm$ 1.6 лет соответственно. При этом между группами выявлена достоверная разница в возрасте и продолжительности заболевания. У всех больных при первичном осмотре имела синусовая тахикардия. Необходимо отметить, что структурно-функциональные изменения в послеоперационном периоде протекали при отсутствии клинических признаков тиреотоксикоза (таблица).

Таблица

Структурно-функциональные показатели миокарда ЛЖ до и через 12 месяцев после хирургического лечения

Показатели	I группа (n=31)		II группа (n=27)		III группа (n=17)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
ФВ (%)	69.7 $\pm$ 3.1	64.8 $\pm$ 1.1**	65.2 $\pm$ 3.7	64.5 $\pm$ 4.8	50.4 $\pm$ 2.7	49.8 $\pm$ 3.4
ТМЖП (см)	1.01 $\pm$ 0.1	1.01 $\pm$ 0.01	1.2 $\pm$ 0.05	1.06 $\pm$ 0.1*	1.29 $\pm$ 0.1	1.31 $\pm$ 0.1
ТЗСЛЖ (см)	1.01 $\pm$ 0.1	1.01 $\pm$ 0.01	1.2 $\pm$ 0.05	1.06 $\pm$ 0.1*	1.29 $\pm$ 0.1	1.31 $\pm$ 0.1
КДРЛЖ (см)	4.81 $\pm$ 0.27	4.8 $\pm$ 0.52	4.9 $\pm$ 0.32	4.9 $\pm$ 0.48	5.79 $\pm$ 0.2	5.82 $\pm$ 0.2
ММЛЖ (г)	175.4 $\pm$ 29.2	173.8 $\pm$ 32.6	245.9 $\pm$ 39.5	185.6 $\pm$ 26.2**	334.6 $\pm$ 28.3	345.3 $\pm$ 26.5

Примечание. В таблице указаны средние значения М $\pm$ SD (стандартное отклонение)

* – p < 0.05 по сравнению с предыдущим показателем в той же группе

** – p < 0.01 по сравнению с предыдущим показателем в той же группе

Как свидетельствуют данные таблицы, исследования систолической функции миокарда ЛЖ (ФВ), проведенные в предоперационном периоде, выявили достоверные различия для всех групп. ФВ больных I группы указывала на гиперкинезию миокарда, а ФВ больных II группы находилась в пределах нормы (нормокинезия миокарда). Таким образом, хотя условие разделения для этих групп было одинаковым ($ФВ \geq 55\%$), однако имелась достоверная разница между ФВ I и II групп ($p=0,0001$). Среднее значение ФВ III группы свидетельствовало о наличии гипокинезии миокарда согласно условию разделения ($ФВ < 55\%$). У больных III группы отмечалось наибольшее АД ($АД - 146.5 \pm 4.3$, $АДД - 95.2 \pm 3.3$), которое достоверно отличалось от АД больных I и II групп.

Результаты исследования показателей структурного состояния миокарда (ТМЖП, ТЗСЛЖ, КДРЛЖ) показали, что у больных II и III групп показатели ТМЖП и ТЗСЛЖ достоверно не различались. При этом только у больных III группы имелась дилатация полости ЛЖ (таблица).

Сравнение показателей функционального состояния миокарда ЛЖ у больных I группы через 12 мес. после операции с предоперационными данными выявило достоверное снижение ФВ, свидетельствующее о переходе гиперкинетического состояния миокарда в нормокинетическое. Структурные показатели миокарда в послеоперационном периоде не изменялись и находились в пределах допустимой нормы.

Показатели систолической функции ЛЖ (ФВ) во II группе через 12 мес. после хирургического вмешательства не изменились по сравнению с аналогичными показателями предоперационного периода. Сравнительное изучение показателей ТМЖП и ТЗСЛЖ, проведенное в послеоперационном периоде, выявило достоверное снижение последних, что указывало на уменьшение признаков гипертрофии миокарда ЛЖ. Анализ показателей гипертрофии миокарда ЛЖ у больных данной группы показал, что в 67% случаев признаки гипертрофии исчезают. В остальных 33% гипертрофия сохранялась, хотя показатели ТМЖП и ТЗСЛЖ уменьшались. Проведенный корреляционный анализ обратного развития гипертрофии в зависимости от возраста, пола, длительности заболевания, уровня тиреоидных гормонов, тяжести заболевания не выявил достоверной связи. При сравнении показателя КДРЛЖ во II группе до и после хирургического лечения достоверных изменений не установлено (таблица). Таким образом, имеющаяся до начала лечения гипертрофия миокарда у больных II группы после хирургического вмешательства уменьшилась и в ряде случаев исчезла, что, в свою очередь, привело к уменьшению массы миокарда ЛЖ.

Изучение показателей структурно-функционального состояния миокарда в III группе больных через 12 месяцев после хирургического вмешательства и сравнение их с аналогичными показателями до начала лечения не выявили достоверных изменений. При этом, как видно из таблицы, имелась тенденция к прогрессированию миокардиальных нарушений, т.е. наблюдалось некоторое снижение ФВ, увеличение показателей ТМЖП, ТЗСЛЖ, КДРЛЖ и дальнейшее нарастание ММЛЖ. Анализ динамики изменений выявил, что у 41% больных структурно-функциональные нарушения миокарда прогрессировали и в 59% случаях не изменялись. Проведенный корреляционный анализ развития нарушений не выявил зависимости от возраста,

пола, длительности заболевания, ранее проведенного лечения, первоначального уровня тиреоидных гормонов, тяжести тиреотоксикоза. Необходимо отметить, что значительных изменений в уровне АД не отмечалось.

Таким образом, результаты исследования структурно-функционального состояния миокарда свидетельствуют, что поражение сердечно-сосудистой системы при тиреотоксикозе носит стадийный характер и зависит от продолжительности заболевания и возраста больных. Известно, что сердечная патология при тиреотоксикозе является результатом действия избыточного количества тиреоидных гормонов на кардиомиоциты, симпатическую нервную систему и метаболизм. Эти патологические механизмы приводят к гиперфункции миокарда. Длительно существующая гиперфункция неизбежно приводит к развитию гипертрофии, которая носит адаптационный характер, при этом гиперфункция миокарда снижается, возвращаясь в пределы нормы. Дальнейшее прогрессирование заболевания приводит к истощению компенсаторных механизмов, увеличению гипертрофии, развитию дилатации полостей, миоидистрофическому кардиосклерозу, снижению сократительной функции миокарда.

Полученные данные относительно стадийности поражения сердечно-сосудистой системы при тиреотоксикозе имеют важное практическое значение для прогнозирования исхода заболевания и оптимизации сроков хирургического вмешательства. Действительно, поскольку исход лечения зависит от состояния органов и систем, вовлеченных в патологический процесс, в дооперационном периоде необходимо детальное изучение их состояния, и в частности сердечно-сосудистой системы [7,18].

Проведение консервативного лечения у больных с тиреотоксикозом, несомненно, показано и должно предшествовать другим методам радикального лечения [1,14]. Нередко больных направляют на хирургическое лечение после того, как применение консервативных методов продолжалось необоснованно долго, и патологические сдвиги в организме уже труднообратимы. Однако хирургическое лечение не должно рассматриваться как "операция отчаяния", применяемая при неуспешности консервативного лечения.

Как показали результаты проведенного исследования, хирургическое лечение не всегда ведет к полному восстановлению структурно-функциональных нарушений миокарда, и в определенном числе случаев происходит дальнейшее прогрессирование нарушений. Неблагоприятные результаты после операции больных тиреотоксикозом связаны не только с поздним проведением хирургического лечения. Как известно, длительное стимулирующее влияние на сердце со стороны ряда эндокринных систем (симпато-адреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой) и местных гуморальных факторов способствует увеличению массы миокарда и развитию дисфункции миокарда при тиреотоксикозе [11,13]. Задержка обратного развития гипертрофии, а в ряде случаев прогрессирование дилатации полости ЛЖ, вероятно, связаны с сохраняющейся активацией вышеуказанных нейрогуморальных систем в послеоперационном периоде при отсутствии клинических симптомов заболевания и нормальном гормональном уровне [12,15,17].

Таким образом, при оценке состояния сердечно-сосудистой системы для определения степени тяжести тиреотоксикоза необходимо учитывать структурно-

функциональные изменения миокарда. Разделение больных на группы, исходя из стадии развития структурно-функциональных изменений миокарда, имеет практическое значение в плане не только прогнозирования возможностей обратного развития дистрофических изменений миокарда, но и выборе тактики дифференцированного и целенаправленного хирургического лечения токсического зоба. Хирургическое лечение при сохранных структурных показателях приводит к полной обратимости функциональных расстройств миокарда. При гипертрофии миокарда, не сопровождающейся дилатацией полости ЛЖ, хирургическое лечение задерживает структурно-функциональные нарушения и благоприятно влияет на гипертрофию и массу миокарда. Ввиду этого при появлении признаков гипертрофии и рецидивов заболевания консервативную терапию необходимо рассматривать как предоперационную подготовку. Поскольку хирургическое лечение при дилатации полости ЛЖ и сниженной сократимости миокарда недостаточно эффективно, оптимальным сроком для оперативного вмешательства является ранняя стадия заболевания при отсутствии структурных нарушений миокарда.

Поступила 20.09.00

ՏՈՔՍԻԿ ԽՊԴԴԻ ՎԻՐԱՀԱՏԿԱՆ ԲՈՒԺՄԱՆ ԱՐԴՅՈՒՆԱՎԵՏՈՒԹՅՈՒՆԸ

Ո. Վ. Սարուխանյան, Տ. Գ. Թորգոմյան

Տոքսիկ խախտի վիրահարական բուժման արդյունավետությունը որոշելու նպատակով նախավիրահարական շրջանում և վիրահարությունից 12 ամիս անց հետազոտվել են 75 հիվանդներ սրտամկանի փաթեթ ֆունկցիոնալ և կառուցվածքային փոփոխություններով:

Ներազոտության արդյունքները ցույց են տվել, որ վիրահարական բուժումը կառուցվածքային փոփոխությունների բացակայության ժամանակ բերում է ֆունկցիայի լիով վերականգնմանը: Նվաճողության կրկնման և գերաճի հետագա զարգացման դեպքում պահպանողական բուժումը ձախ փորոքի գերաճով հարկավոր է դիտել որպես նախավիրահարական պատրաստություն: Վիրահարական բուժումը թիրեոտոքսիկոզով հիվանդների մոտ կանխում է սրտամկանի կառուցվածքային փոփոխությունների զարգացումը և նպաստում է գերաճի հետզարգացմանը: Նաշվի առնելով անցկացրաց բուժուման ցածր արդյունավետությունը ձախ փորոքի խոռոչի լայնացման առկայության դեպքում, վիրահարության օպտիմալ ժամկետն է երբ սրտամկանի կառուցվածքային փոփոխությունները բացակայում են:

EFFECTIVENESS OF TOXIC GOITER SURGICAL TREATMENT

H. V. Sarukhanian, T.G. Torgomian

To determine the effectiveness of complex surgical treatment of toxic goiter 75 hyperthyroid patients with various functional and structural disorders of myocardium were examined before and after 12 months of operation.

The results have shown that the surgical treatment, in cases when the myocardium is not structurally damaged, leads to complete recovery of structural disorders. In cases when hypertrophy progresses and signs of relapse of hyperthyroidism take place the conservative treatment should be considered as presurgical preparation. The surgical treatment detains functional and structural disorders and has a positive effect on the myocardium. The optimal term for surgery is the early stage of hyperthyroidism when the myocardial structural disorders are absent.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин М.И., Ветшев П.С., Петунина Н.А. и др. Пробл. эндокринологии, 2000, 4, с. 23.
2. Ветшев П.С., Мельниченко Г.А., Кузнецов Н.С. и др. В кн.: Заболевания щитовидной железы. М., 1996, с. 60.
3. Калинин А.П., Лукьянчиков В.С., Нхуген Кхань Вьет Пробл. эндокринологии, 2000, 4, с. 23.
4. Кандрор В.И. Пробл. эндокринологии, 1999, 1, с.1.
5. Лезина Л.И. Сердце при эндокринных заболеваниях. М., 1989.
6. Ром-Богуславская Е.С., Гальчинская В.Ю., Щербакова В.С. и др. Эндокринология, Киев, 1984, 14, с. 57.
7. Федак И.Р., Герасимов Г.А., Кузнецов Н.С. и др. Пробл. эндокринологии, 1999, 2, с.28.
8. Шустов С.Б., Яковлев В.А., Яковлев В.В. Клин. мед. 2000, 8, с. 61.
9. Bullet A. Amer. J. Cardiology, 1986, 36, p. 738.
10. Devereux R.B., Alonso D.R., Lutas E.M. et al. Amer. J. Cardiology, 1987, 57, p. 455.
11. Dillmann W.H. Amer. J. Med., 1990, 88, p. 626.
12. Fowler M.B., Laser T.A., Hopkins G.L. Circulation, 1986, 74, p. 1290.
13. Klein I. Amer. J. Med., 1990, 88, p.631.
14. McIver B., Rac P., Beckeu O. et al. New Engl. J. Med., 1996, 334, p. 220.
15. Policar R., Burger A.G., Scherrer U. et al. Circulation, 1993, 87, p. 1435.
16. Schiller N.B., Shah P.M., Grawford M. et al. J. Amer. Soc. Echocardiography, 1989; 2, p. 358.
17. Uorta H., Nealy B.H., Stewan K.R. et. al. Circ. Res., 1990, 66, p. 883.
18. Wang P.W., Chou F.F., Huang S.C. Thyroid., 1999, 3. p. 253.

КОРРЕКЦИЯ РАССТРОЙСТВ ВЕНОЗНОЙ ЦИРКУЛЯЦИИ СИСТЕМЫ НИЖНЕЙ ПОЛОЙ ВЕНЫ В УСЛОВИЯХ НАПРЯЖЕННОГО КАРБОКСИПЕРИТОНЕУМА В ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ БИЛИАРНОЙ ХИРУРГИИ

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

*/Кафедра хирургических болезней № 3 ЕрГМУ им. М. Гераци,
кафедра общей хирургии Московского государственного
медико-стоматологического университета/
375025 Ереван, ул. Корюна, 2*

Ключевые слова: лапароскопия, карбоксиперитонеум, модель, венозная циркуляция

Проблема сдвигов физиологических параметров под влиянием наложенного пневмоперитонеума возникла сравнительно недавно, поскольку лапароскопия применялась у ограниченного контингента больных и служила в основном средством диагностики, при этом длительность процедуры ограничивалась 15–30 минутами. В настоящее время в связи с широким применением лапароскопии и возросшей ее длительностью эффекты карбоксиперитонеума под повышенным давлением стали представлять серьезную проблему. Прежде всего это касается больных пожилого и старческого возраста, а также пациентов, имеющих сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой и дыхательной систем [1–7].

Для определения прогноза возможных сдвигов функций системы дыхания и кровообращения под воздействием повышенного давления в брюшной полости без выполнения пункции брюшной полости и наложения пневмоперитонеума нами была разработана модель псевдопневмоперитонеума и устройство для его осуществления.

Принцип модели псевдопневмоперитонеума заключается в следующем: на живот больного накладывают пневматическую манжетку, циркулярно охватывающую все отделы живота от эпигастрия до паховых областей включительно; при помощи автоматического инфлятора манжетка раздувается до давления 14 мм рт. ст. – давления, применяемого при общехирургических лапароскопических операциях. После наложения псевдопневмоперитонеума в системах дыхания и кровообращения происходят сдвиги, аналогичные таковым при реальном пневмоперитонеуме (что подтверждено сравнительным мониторингом этих функций).

Поиск средств для ограничения типичных расстройств венозной циркуляции у больных с напряженным карбоксиперитонеумом и профилактики венозных тромбозов приобретает особую актуальность.

Материал и методы

Применение предложенной модели для проверки венозной циркуляции в системе нижней полой вены проведено у 37 больных с калькулёзным холециститом,

подлежащих лапароскопической холецистэктомии. Исследование гемодинамики в бассейнах нижней полой вены, брюшной аорты и воротной вены проводили с использованием ультразвукового аппарата "ULTRAMARK-9", обладающего широкими возможностями для соответствующей регистрации и расчетов. Изучены такие показатели, как площадь поперечного сечения сосуда, линейная и объемная скорость кровотока в бедренной вене сонографическим методом с использованием эффекта Доплера.

Данные показатели изучались до наложения псевдопневмоперитонеума и при давлении в манжете 5, 10, и 14 мм рт. ст. Для изучения корректности выбранной модели в отношении гемоциркуляции в венах нижних конечностей у 12 больных проводилась сравнительная оценка данных показателей непосредственно на операционном столе как после наложения и раздувания манжеты, так и после наложения реального пневмоперитонеума.

Результаты и обсуждение

Как следует из табл.1, отмечается совпадение полученных данных с наложением реального и псевдопневмоперитонеума в пределах статистической значимости, то есть выбранная модель корректна в отношении изучения венозной гемоциркуляции нижних конечностей.

Таблица 1

Влияние реального и псевдоперитонеума на показатели гемоциркуляции в венах нижних конечностей

Показатель		Площадь поперечного сечения сосуда, мм ²	Линейная скорость кровотока, см/сек	Объемная скорость кровотока, мл/сек
Исходные показатели		28 ± 1.9	21.0 ± 3.1	341 ± 47
псевдопневмоперитонеум				
мм рт. ст.	5	33 ± 2.3	15.7 ± 2.1	310 ± 43
	10	38 ± 2.8	8.5 ± 1.8	193 ± 32
	14	44 ± 3.5	7.1 ± 1.5	187 ± 29
реальный пневмоперитонеум				
мм рт. ст.	5	33 ± 2.5	14.9 ± 2.0	302 ± 41
	10	39 ± 3.0	8.1 ± 1.7	185 ± 31
	14	42 ± 3.4	7.0 ± 1.3	178 ± 23

По мере увеличения давления в брюшной полости все показатели, отражающие гемоциркуляцию в венах нижних конечностей, снижаются. Данное снижение носит характер линейной зависимости.

Кроме цифровых показателей, были изучены графические формы объема кровотока, получаемого при цветной доплеровской ультрасонографии. В исходных данных объемный кровоток в бедренной вене был представлен относитель-

но непрерывным течением крови. После создания давления в брюшной полости до 5 мм рт. ст., как за счет реального карбоксиперитонеума, так и псевдопневмоперитонеума, характер кровотока значительно изменялся, в нем появлялись периодические провалы, связанные с дыхательным циклом – на вдохе отмечается снижение кровотока. При давлении выше 5 мм рт. ст. в промежутках между волнами кровотока, движение крови полностью прекращалось. Этот феномен усиливался по мере увеличения давления в брюшной полости. Происходило как ослабление высоты волн кровотока, так и увеличение промежутков между ними.

Таким образом, на основании этих исследований можно сделать вывод, что создание повышенного давления в брюшной полости до 5–14 мм рт. ст. приводит к значительному снижению линейной и объемной скорости кровотока в венах нижних конечностей.

Учитывая, что факторами, предрасполагающими к развитию флеботромбоза, являются как снижение скорости кровообращения в венозной системе, так и изменения в системе гемокоагуляции, нами было изучено влияние пневмоперитонеума на показатели гемокоагуляции методом тромбозластографии у 29 больных. Полученные данные отражены в табл. 2.

Таблица 2

Влияние карбоксиперитонеума на показатели тромбозластограммы при лапароскопической холецистэктомии (14 мм рт. ст.)

Показатель	Исходное значение	Через 30 мин после начала операции	Через 1 ч после начала операции	p
R	6.3 ± 1.1	6.1 ± 1.1	6.1 ± 1.2	0.1
K	4.6 ± 0.8	4.1 ± 0.7	4.2 ± 0.8	0.1
MA	53 ± 4.3	54 ± 4.3	54 ± 4.4	0.1

Из представленных данных следует, что в условиях хирургической операции с наложенным пневмоперитонеумом статистически значимых изменений в системе гемокоагуляции не происходит. Однако к 30-й минуте операции отмечается тенденция к усилению гемокоагуляции, сохраняющаяся в течение оперативного вмешательства, что в сочетании со снижением кровотока в венах нижних конечностей может способствовать тромбообразованию.

Для профилактики возможного тромбообразования в венах нижних конечностей во время проведения хирургических лапароскопических операций в условиях пневмоперитонеума нами предложено использование аппарата "Лимфа" для пневмомассажа нижних конечностей. Данный аппарат создает перистальтическое сдавление тканей нижних конечностей, волна перистальтики направлена от дистальных отделов конечности к проксимальным. Аппарат создает давление 30–120 мм рт. ст., периодичность волны 2–7 мин. Аппарат используется следующим образом: на нижние конечности одеваются пневмоманжеты, имеющие на всем

протяжении секции для воздуха с автономным пневмоприводом. Манжеты имеют застежки для фиксации.

После наложения манжет на конечности и включения аппарата в минимальном режиме давления (30 мм рт. ст.) и наибольшей частоты рабочих циклов (1 за 2 мин) осуществлялось измерение венозного кровотока. При этом оказалось, что использование аппарата значительно улучшает показатели гемодинамики в венах нижних конечностей (табл. 3).

Таблица 3

Влияние перистальтического пневмомассажа нижних конечностей на гемодинамику в венах нижних конечностей при давлении в брюшной полости (14 мм рт. ст.)

Показатель	Площадь поперечного сечения сосуда, мм ²	Линейная скорость кровотока, см/сек	Объемная скорость кровотока, мл/сек
Исходные показатели	28.4 ± 2.1	21.0 ± 2.8	341.8 ± 30.1
При давлении 14 мм рт. ст.	44.5 ± 4.4	7.1 ± 0.8	187.7 ± 13.5
С включенным пневмомассажером	45.1 ± 4.9	12.4 ± 1.3	320.5 ± 27.5

Данные табл. 3 свидетельствуют, что, хотя линейная скорость венозного кровотока при использовании устройства повышается до 12.4 см/сек, (меньше исходного уровня в 1.7 раза), такое увеличение с учетом диаметра сосуда дает возрастание объемных показателей кровотока до 340 мл/сек, т.е. до исходного уровня. Показатели статистически высокодостоверны.

Изменяется и форма графического выражения объема кровотока, получаемого при цветной доплеровской ультрасонографии. Сразу после включения аппарата "Лимфа" с выбранными рабочими параметрами на фоне давления в брюшной полости 14 мм рт. ст. отмечается мощная волна венозного кровотока, которую можно объяснить выдавливанием крови, депонированной ниже места препятствия, в общий кровоток. Затем, после стабилизации показателей, кровоток хотя и сохраняет волнообразность, характерную для повышенного давления в брюшной полости, полного прекращения кровотока на вдохе уже не происходит, то есть кровоток становится непрерывным.

Таким образом, из полученных данных можно сделать вывод, что создание повышенного давления в брюшной полости до 5–14 мм рт. ст., то есть до уровня давления, используемого при лапароскопических операциях на желчных путях, приводит к значительному снижению линейной и объемной скорости кровотока в венах нижних конечностей. Использование аппарата "Лимфа" для перистальтического пневмомассажа нижних конечностей при лапароскопических операциях на желчных путях является эффективным способом коррекции расстройств венозной гемодинамики в нижних конечностях, одного из факторов риска развития послеоперационного флеботромбоза.

Поступила 15.11.00

**ՍՏՈՐԻՆ ՍԻՆԵՐԱԿԻ ՀԱՄԱԿԱՐԳԻ ԵՐԱԿԱՅԻՆ ՇՐՋԱՆԱՌՈՒԹՅԱՆ
ԽԱՆԳԱՐՈՒՄՆԵՐԻ ՇՏԿՈՒՄԸ ԼԱՊԱՐԱՍԿՈՊԻԿ ԲԻԼԻԱՐ
ՎԻՐԱՐՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԼԱՐՎԱԾ ԿԱՐԶՕՔՍԻՊԵՐԻՏՈՆԵՐԻՄԻ
ՊԱՅՄԱՆՆԵՐՈՒՄ**

**Ա.Ա. Բարսեղյան, Ս.Ա. Պանֆիլով, Ս.Ի. Եմելյանով, Վ.Վ. Ֆեդենկո,
Ա.Ռ. Մելիքյան, Ա.Վ. Ֆյոդորով, Վ.Վ. Ստրիշեկևի**

Աշխարհում ցույց է տրված, որ որովայնի խռոչում բարձր ճնշման ստեղծումը մինչև 5-14 մմ ս. ս., այսինքն ճնշման այն մակարդակի, որի պայմաններում կատարվում են լեղուղիների լապարոսկոպիկ վիրահատություններ, առաջացնում է սրտին վերջույթների արյան զնային ու ծավալային հոսքի զգալի նվազում: Սրտին վերջույթների երակային հեմոդինամիկայի խանգարումները ներկայացնում են իրենցից հեպտոհա-րական ֆլեբոթրոմբոզի զարգացման ռիսկի գործոններից մեկը, այդ պատճառով նրանց շրկման նպատակով սրտին վերջույթների պնևմոնոնոման համար օգտագործվել է «Լիմֆա» ապարատը: Հաստատվել է այդ ապարատի արդյունավետությունը պնևմոպերի-տոնոմի կիրառման պայմաններում:

**CORRECTION OF VENOUS CIRCULATION OF VENA CAVA INFERIOR SYSTEM DISORDERS
UNDER CONDITIONS OF STRAINED CARBOXYPNEUMOPERITONEUM
IN LAPAROSCOPIC BILIARY SURGERY**

**A. A. Barseghyan, S. A. Panfilov, S. I. Yemelyanov, V. V. Fedenko,
A. R. Melikyan, A. V. Fyedorov, V. V. Strizheleckii**

It has been demonstrated that the creation of high pressure in the abdominal cavity equal to 5-14 mm m.c., corresponding to that used at laparoscopic operations on bile ducts, results in a considerable decrease of linear and volume rates of blood flow in veins of the lower extremities. With the purpose of correction of venous hemodynamic disorders in the lower extremities, being one of the factors of a postoperative phlebothrombosis development, the effectiveness of the apparatus "Lymph" for peristaltic pneumomassage of the lower extremities has been established.

ЛИТЕРАТУРА

1. Beebe D. S., McMeivin M. P., Bellant K. G. Anaesthesiology, 1993, 77, p. 148.
2. Carpin J. A., Arcellus J. I., Laubach M., Size G. et al. Surg. Endosc., 1995, 9, p. 304.
3. Ido K., Suzuki T., Kimura K. et al. Surg. Endosc., 1995, 9, p. 130.
4. Johannsen G., Andersen B. J. Acta Anaesthesiol. Scand., 1989, 33, p. 132.
5. Ortega A. E., Hernandez M., Peters J. Surg. Endosc., 1994, 8, p. 495.
6. Schoeffler P., Harberer J. P., Manhess Y. Ann. Fr. Anest. Rean., 1984, 8, p. 10.
7. Wittgen C.M. Arch. Surg., 1991, 126, p. 997.

**КЛАССИФИКАЦИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ ХИРУРГИИ ЖЕЛЧНЫХ ПУТЕЙ С ПОЗИЦИЙ
ЭНДОВИДЕОХИРУРГИИ**

С. И. Емельянов, А. Р. Меликян, В. В. Феденко,
А. А. Барсегян, И. Е. Хатьков

*/Центр абдоминальной эндоскопической хирургии МЗ РФ, Москва,
Кафедра хирургических болезней № 3 ЕрГМУ им. М. Герац/
375025 Ереван, ул. Корюна, 2*

Ключевые слова: эндовидеохирургия, лапароскопия, осложнения

Эндовидеохирургия по мере своего развития значительным образом изменила представления о ходе операции и послеоперационного периода. Использование современных технологий позволяет точно контролировать все манипуляции, выполняемые оператором. Идеальная лапароскопическая операция представляется на сегодня вмешательством с прецизионным выделением, пересечением и анастомозированием всех анатомических структур, отсутствием кровопотери, инфицирования брюшной полости и брюшной стенки, а также минимальными сроками стационарного лечения и нетрудоспособности.

Любые отступления от подобной схемы многими хирургами рассматриваются как осложнения. Их общее число, по данным литературы, варьирует от 0,1 до 4–5%, а иногда до 25–40 % [7, 15, 16, 18, 19].

Такой разброс в показателях осложнений обусловлен отсутствием единого подхода к терминологии и классификации. Большинство авторов делят осложнения на “большие” и “малые”, причем эти понятия не всегда унифицированы, что затрудняет сравнительный анализ. Кроме того, большую часть “малых” осложнений следует относить скорее к трудностям или неудачам операции [1, 16, 17], приводящим к увеличению сроков пребывания в стационаре, относительно более тяжелому послеоперационному периоду, а иногда могущим стать причиной действительно серьезных осложнений и даже инвалидности (тяжелые повреждения желчных путей). При этом даже при отсутствии последних теряются преимущества лапароскопической операции, в определенной степени дискредитируется метод. Все это предъявляет повышенные требования к понятию – “безопасность лапароскопической операции”.

В настоящее время практически отсутствуют работы, систематизирующие и обобщающие данные об осложнениях лапароскопических операций на желчных путях. Отсутствует единый подход к разработке классификации осложнений.

Авторы выделяют интраоперационные, ранние и поздние послеоперационные [3,10], местные и общие [4,24], интра- и экстраабдоминальные [4], специфические и неспецифические [6], билиарные и небилиарные [11,23], легкие и тяжелые [4,24], “большие” и “малые” [5,21,22], I, II и III класса – по степени угрозы для больного [13], “клипсовые” [9], произошедшие в процессе лапароскопии и непосредственно

холецистэктомии [12, 20], а также в процессе извлечения желчного пузыря из брюшной полости [8].

Существует ряд классификаций осложнений лапароскопической холецистэктомии [4, 6, 8, 13, 14]. Основополагающими принципами большинства из них являются: время возникновения (во время или после операции), анатомические характеристики (повреждение сосуда, протока, полого органа), механизм травмы (коагуляционное или механическое повреждение) [2, 3, 13]. Все эти классификации представляют в основном возможность ретроспективного анализа и, как правило, не содержат четких определений осложнений для некоторых ситуаций.

В этой связи нам представляется целесообразным выделение в каждой группе осложнений 3 классов [13].

I класс – осложнения, представляющие непосредственную угрозу для жизни больного при несвоевременной диагностике и повторной операции;

II класс – осложнения, оказывающие существенное влияние на ход операции, ближайшие и отдаленные результаты;

III класс – осложнения, не представляющие серьезной опасности и легко устранимые.

Одним из основополагающих принципов обеспечения безопасности выполнения лапароскопических операций является формирование у хирурга четкого алгоритма действий в различных интраоперационных ситуациях, когда необходимо принять быстрое решение и обеспечить его техническое исполнение. Определенную роль в формировании таких тактических установок может играть, на наш взгляд, классифицирование интраоперационных осложнений лапароскопических вмешательств.

Мы предлагаем классификацию интраоперационных осложнений лапароскопических операций, которая может служить основой для выработки алгоритма действий хирурга в случаях возникновения тех или иных осложнений.

Все осложнения билиарной хирургии мы теоретически разделяем на следующие виды:

I. Осложнения, связанные с характером заболевания и видом выполняемой операции, присущие аналогичным вмешательствам в открытой хирургии;

II. Специфические осложнения, присущие только эндохирургической технологии.

Наблюдаемые нами осложнения II группы были условно разделены на следующие подгруппы:

1. Интраоперационные, общие для всех лапароскопических операций. Как правило, это осложнения оперативного доступа;
2. Интраоперационные, специфические для каждой конкретной нозологии;
3. Интраоперационные, связанные с длительностью и объемом операций у больных с сопутствующей патологией;
4. Послеоперационные.

Исходя из соображений выбора хирургической тактики, мы разработали следующую практическую классификацию.

1. Осложнения, являющиеся абсолютным показанием к лапаротомии:

- а. Ранения крупных забрюшинных сосудов (аорта, полая вена, подвздошные артерии, вены);
- б. Кровотечения из сосудов гепатодуоденальной связки, магистральных артерий желудка, толстой кишки при невозможности быстрой идентификации сосуда;
- в. Кровотечение из пузырной артерии во время холецистэктомии при невозможности идентификации сосуда;
- г. Полное пересечение магистральных желчных протоков.

2. Осложнения, являющиеся относительным показанием к лапаротомии:

- а. Повреждения полых органов;
- б. Кровотечения из немагистральных артерий и вен;
- в. Кровотечения из печеночного ложа желчного пузыря;
- г. Краевые повреждения магистральных желчных протоков;
- д. Трудности в дифференцировке тканей.

3. Осложнения, не требующие лапаротомии:

- а. Пневматизация клетчаточных пространств;
- б. Кровотечение из троакарных ран;
- в. Перфорация желчного пузыря при холецистэктомии, в том числе с выпадением конкрементов.

4. Осложнения, требующие интенсивного интраоперационного наблюдения и динамической оценки:

- а. Ограниченные гематомы клетчаточных пространств (забрюшинного пространства, корня брыжейки, большого сальника, предбрюшинные).

Обоснование предложенной классификации

1а. Очевидная необходимость экстренной лапаротомии.

1б. При невозможности быстрой идентификации сосуда и восстановления временного гемостаза прижатием или захватом сосуда диссектором интенсивность кровотечения не позволяет в дальнейшем производить безопасные манипуляции для достижения окончательного гемостаза. Изливающаяся кровь значительно снижает освещенность операционного поля, затрудняя работу хирурга. Неэффективные попытки исправить ситуацию лапароскопически могут привести к значительной кровопотере и поставить под угрозу жизнь больного, в то время как быстро и рано произведенная лапаротомия позволяет в большинстве случаев быстро устранить возникшее осложнение.

1в. Поскольку лапароскопическая холецистэктомия является наиболее часто выполняемой эндовидеохирургической операцией, кровотечения из пузырной артерии являются частой проблемой. Накопленный к настоящему времени опыт показывает, что, помимо непосредственной опасности кровотечения, имеется риск повреждения магистральных желчных протоков при манипуляциях, связанных с попыткой остановить кровотечение в условиях недостаточной видимости. Мы считаем необходимым коагулировать или клипировать пузырную артерию только под четким визуальным контролем. Если этого сделать не удастся, следует произвести лапаротомию.

1г. Необходимость лапаротомии в таких ситуациях очевидна, поскольку в этих случаях необходимо быстро завершить холецистэктомию. При принятии решения о восстановлении протока мы придерживаемся тактики наложения холедохо- (или

гепатико-) еюнального анастомоза однорядным швом без каркасного дренирования, что следует выполнять через лапаротомный разрез, используя прецизионную технику.

При решении произвести отсроченную реконструктивную операцию дренирование проксимального отдела холедоха, завершение холецистэктомии логично произвести "открытым" методом.

2а. Повреждения полых органов чаще происходят вследствие электротравмы или прямого механического повреждения. Наш опыт показывает, что такие повреждения могут быть устранены лапароскопически. Дефект может быть укрыт однорядным непрерывным или отдельными ручными швами либо сшивающим устройством. Не следует использовать этот метод при "неудобных" локализациях дефекта (например, на задней поверхности желудка или пищевода).

2б. При кровотечениях из немагистральных артерий и вен, как правило, имеется техническая возможность восстановить временный гемостаз сдавлением сосуда, визуализировать его и клипировать или коагулировать. Визуализация является обязательным условием таких манипуляций.

2в. За исключением глубоких повреждений или травмы достаточно крупных сосудов ложа такие кровотечения могут быть остановлены коагуляцией. Кроме того, относительно небольшая интенсивность кровотечений в таких случаях позволяет использовать различные способы достижения гемостаза. Однако следует помнить, что в послеоперационном периоде при отсутствии тампонирующего эффекта пневмоперитонеума печеночные геморрагии могут быть источником большой кровопотери или в некоторых случаях образования ограниченных околопеченочных гематом с риском последующего абсцедирования.

2г. Такие повреждения при возможности адекватной визуализации и наличии мануальных навыков эндоскопического ручного шва могут быть ушиты лапароскопически.

2д. При технических затруднениях, вызванных спаечным, воспалительным процессами или избыточным развитием жировой клетчатки, при работе вблизи важных анатомических структур (крупные сосуды, желчные протоки и т.д.) целесообразно максимально использовать возможности диагностической аппаратуры (интраоперационное УЗИ, рентгеноскопия). При сомнениях в анатомической ситуации и продолжении операции более двух часов без существенного ее продвижения следует перейти на лапаротомный доступ.

3а. Общеизвестно, что пневматизация клетчатки не представляет угрозы развития каких-либо серьезных нарушений. Максимум хирургических действий при развитии выраженной подкожной эмфиземы заключается в п/к введении игл.

3б. Отсутствие кровотечения из троакарных ран должно контролироваться на пониженном внутрибрюшном давлении. В случае выраженного кровотечения остановку его легче и надежнее произвести, не расширяя разреза, с помощью скорняжной иглы.

3в. Перфорацию желчного пузыря, выпадение конкрементов не следует, по нашему мнению, считать осложнением, как и пневматизацию клетчатки. Такие ситуации чаще всего не имеют других отрицательных последствий, кроме увеличения

длительности операции. При их возникновении следует немедленно аспирировать желчь, собрать конкременты в контейнер и продолжить операцию.

4а. При образовании таких гематом (как правило, вследствие повреждений иглой Вереша или каким-либо инструментом) не всегда можно визуализировать источник. При отсутствии быстрого нарастания гематомы мы не считаем необходимым стремиться к этому, поскольку такие действия могут лишь усилить кровотечение (особенно при забрюшинной локализации). При этом следует помнить об опасности повреждения крупных сосудов в этих анатомических областях, а также тапонирующем эффекте пневмоперитонеума. В таких случаях мы считаем приемлемой следующую тактику: если в течение 3–5 мин гематома не нарастает, следует снять пневмоперитонеум на 3–5 мин, а затем, после повторного наложения, оценить распространенность гематомы. При отсутствии ее увеличения можно закончить операцию лапароскопически, проведя такой тест еще раз по окончании операции. Целесообразно сравнить размеры гематомы на этот момент с начальными по видеозаписи. Если она не увеличилась, активных хирургических действий можно не производить, назначив антибиотики в послеоперационном периоде.

Таким образом, использование предлагаемой классификации в учебном процессе и в хирургической практике позволит выработать алгоритм и координировать действия хирурга в конкретной интраоперационной ситуации, способствуя повышению безопасности лапароскопических операций.

Поступила 15.11.00

**ԼԵՂՈՂԻՆԵՐԻ ՎԻՐԱՐՈՒԹՅԱՆ ԲԱՐԴՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԴԱՍԱԿԱՐԳՈՒՄ
ԷՆԴՈՎԻՐԱՐՈՒԹՅԱՆ ՏԵՍԱԿՅՈՒՆԻՑ**

Ս. Ի. Եմելյանով, Ա. Ռ. Մելիքյան, Վ. Վ. Ֆեդենկո,
Ա. Հ. Բարսեղյան, Ի. Ե. Խատկով

Ներկայիս կողմից առաջարկված է լեղուղիների լապարակոպիկ վիրահատությունների ներվիրահատական բարդությունների գործնական դասակարգում, որը ներկայացնում է իրենից վիրաբույժի գործողությունների ավգոնիթի հիմք այս կամ այն բարդությունների առաջացման կոնկրետ դեպքերում, ինչը կարող է նպաստել լապարակոպիկ վիրահատությունների կատարման անվտանգության ապահովմանը:

**CLASSIFICATION OF COMPLICATIONS OF BILE DUCTS SURGERY
FROM THE POINT OF VIEW OF ENDOSURGERY**

S. I. Yemelyanov, A. R. Melikyan, V. V. Fedenko,
A. A. Barseghyan, I. E. Khatkov

The authors suggest a practical classification of intraoperational complications of laparoscopic operations on bile ducts, being a basis for the algorithm of the surgeon's actions in particular cases at development of different complications, and which may promote increase of safety of the laparoscopic operations conduction.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балалыкин А.С., Крапивин Б.В., Оноприев А.В. и др. Эндоскоп. хир., 1999, 2, с. 7.
2. Галлингер Ю.И., Тимошин А.Д. Лапароскопическая холецистэктомия (практическое руководство). М., 1994.
3. Егоров В.И., Цвилюх С.М. Эндоскоп. хир., 1997, 2, с.19.

4. *Иванова Т.В.* Неудачи, ошибки и осложнения операции лапароскопической холецистэктомии. Дисс. канд. мед. наук., М., 1996.
5. *Иванова Т.В., Малаханов С.Н., Крапивин Б.В. и др.* Хирургия, 1997, 5, с. 67.
6. *Карпенкова В.И.* Лапароскопическая холецистэктомия у больных с хроническим калькулезным холециститом. Автореф. дис. канд. мед. наук. М., 1998.
7. *Крапивин Б.В., Алиев И.М., Сорокин С.Г. и др.* Тез. докл. III Московского международного конгресса по эндоскопической хирургии. М., 1999, с. 155.
8. *Кубышкин В.А., Стрекаловский В.П., Старков Ю.Г. и др.* В сб.: Актуальные вопросы хирургии. М., 1995, с. 241.
9. *Прахоров Ю.А.* Хирургическая лапароскопия в лечении пациентов с желчно-каменной болезнью. Автореф. дис. канд. мед. наук., М., 1995.
10. *Седов В.М., Юрлов В.В., Ельцин С.С. и др.* Вестн. хир., 1996, 155, 2, с. 72.
11. *Тимошенко В.О., Мельник С.В., Кемеж О.В. и др.* Сибирский мед. журн., 1996, 1, с. 26.
12. *Чугунов А.Н., Федоров И.В., Дмитриев Е.Г. и др.* Казанский мед. журн., 1996, 77, 3, с. 161.
13. *Шорох Г.П., Завада Н.В.* Эндоскоп. хир., 1997, 2, с. 15.
14. *Яковенко И.Ю.* Профилактика осложнений видеолaparоскопических холецистэктомий. Автореф. дис. канд. мед. наук. М., 1997.
15. *Adams D.B., Cunningham J.T., Wotton F.T. Borowicz M.R.* Surg. Laparosc. Endosc., 1997, 7, p. 271.
16. *Bailey R.W., Flowers J.L.* Complications of Laparoscopic Surgery. St. Louis, 1995.
17. *Brune I.B.* Laparo-Endoscopic Surgery. Munich: Blackwell Science, 1996.
18. *Callery M.P., Soper N.J., Strasberg S.M.* Gastrointest. Endosc. Clin. N. Am., 1996, 6, 2, p. 423.
19. *Geers J., Holden C.* Am. Surg., 1996, 62, 5, p. 377.
20. *Hunter J.G.* Chirurg., 1997, 68, 9, p. 892.
21. *Lee V.S., Meyers W.C., Cucchiari G., Chari R.S.* Am. J. Surg., 1993, 165, 4, p. 527.
22. *Rantis P.C. Jr, Prinz R.A., Pickelman J. et al.* Surg. Laparosc. Endosc., 1996, 6, p. 348.
23. *Soper N.J., Aliperti G., Edmundowicz S.A. et al.* Ann. Surg., 1997, 51, 3, p. 237.
24. *Trondsen E., Rosseland A.R., Jacobsen T. et al.* Eur. J. Surg., 1994, 160, 3, p. 145.

ОСОБЕННОСТИ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ ХОЛЕЦИСТЭКТОМИИ У БОЛЬНЫХ РАНЕЕ ОПЕРИРОВАННЫХ НА ОРГАНАХ БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ**Ю.А. Арутюнян, С.Ч. Закарян**

*/Медицинский центр Эребуни, кафедра хирургических болезней № 1
ЕрГМУ им. М. Герацци/
375025 Ереван, ул. Корюна, 2*

Ключевые слова: лапароскопическая холецистэктомия, спаечный процесс, послеоперационный рубец

Одним из наиболее дискуссионных вопросов на сегодняшний день является возможность проведения лапароскопической холецистэктомии (ЛХЭ) у больных с ранее перенесенными операциями на органах брюшной полости [5,7,11], которые сопровождаются развитием спаечного процесса примерно в 55–75% наблюдений после лапаротомии [9]. Это обстоятельство препятствует широкому применению ЛХЭ из-за риска возможных осложнений, как при введении троакаров в брюшную полость, так и при манипуляциях эндохирургическими инструментами в условиях ограниченной видимости.

Опасность выполнения ЛХЭ при наличии интраперитонеальных спаек заключается в следующем: во-первых, подпайивание кишечных петель или других внутренних органов к передней брюшной стенке создает риск их ранения при введении в брюшную полость иглы для наложения пневмоперитонеума или троакара лапароскопа; во-вторых, обширный спаечный процесс может затруднить эндоскопическую ревизию или сделать невозможным прицельный осмотр какого-либо органа. В-третьих, спайки сами по себе представляют предмет изучения, так как являются не только следствием, но и причиной ряда патологических состояний [1,3,5,7–9,11,12,21].

Одним из наиболее ответственных этапов для выполнения любой лапароскопической операции является создание пневмоперитонеума. При создании пневмоперитонеума у больных, перенесших оперативные вмешательства на органах брюшной полости, необходимо соблюдать особую осторожность. Установлено, что “слепое” введение первого троакара при спаечной болезни таит угрозу возникновения самых грозных осложнений. Частота повреждения внутренних органов иглой Вереща при создании пневмоперитонеума варьирует от 0,05 до 0,5%. Чаще всего повреждаются петли кишечника, печень, желудок, мочевой пузырь [6].

Дооперационные методы определения выраженности и локализации спаечного процесса малоинформативны, а данные литературы крайне противоречивы [11,13–15,20], что подчеркивает актуальность проблемы безопасного и эффективного выполнения лапароскопии у больных со спаечным процессом в брюшной полости.

Целью данного исследования является изучение характера и распространенности послеоперационных сращений и разработка техники безопасного проведения ЛХЭ у больных с ранее перенесенными операциями на органах брюшной полости.

Материал и методы

Нами оперированы 46 больных, в анамнезе которых имелись 67 ранее выполненных операций на брюшной полости, из коих 30 – по одной операции, 12 – по две, трое – по три и один – четыре.

При выполнении ЛХЭ у данных больных учитывали два основных момента: первый (на наш взгляд, самый важный) – “слепое” введение иглы Вереша, представляющее угрозу ранения подпавшихся к передней брюшной стенке внутренних органов, и второй – спаечный процесс, затрудняющий ревизию и прицельный осмотр желчного пузыря.

Для создания пневмоперитонеума у больных с подозрением на наличие спаечного процесса применяли модифицированную нами методику открытой лапароскопии, для чего на пупке делали кожный разрез 2,0–2,5 см. Эта точка отличается наличием только апоневроза и не несёт в себе опасности повреждения сосудов, а также является наименее тонким участком передней брюшной стенки. После чего послойно под визуальным контролем вскрывали брюшную полость. При наличии спаек в околопупочной зоне спайки разъединяли, создавая окно для введения первого троакара и создавали пневмоперитонеум. Для герметичности вокруг троакара ставили либо “П”-образный, либо кисетный шов.

Остальные троакары вводились под контролем лапароскопа. При этом иногда приходилось менять очередность и место наложения троакаров. Первый троакар ставился в свободном от спаек участке, при помощи микроножниц разъединялись спайки, освобождая место для остальных троакаров.

Результаты и обсуждение

При ревизии висцеро-париетальные сращения различной локализации были выявлены у 73,9% больных (табл.1). Изучение топографо-анатомических взаимоотношений органов и тканей в брюшной полости у ранее оперированных больных выявило определенные закономерности – в 82% случаев висцеро-париетальные сращения локализовались по ходу послеоперационного рубца.

Таблица 1

Характеристика висцеро-париетальных сращений

Орган	Вид сращений									
	пленчатые		рубцовые		плоскостные		комбинированные		всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Большой сальник	14	41,3	1	2,9	6	17,6	4	11,8	25	73,6
Тонкий кишечник	3	8,9			2	5,9	1	2,9	6	17,7
Толстый кишечник	1	2,9	1	2,9	1	2,9			3	8,7
Всего	18	53,1	2	5,8	9	26,4	5	14,7	34	100

После аппендэктомии косым разрезом (19 случаев) наибольшие изменения наблюдались в правой подвздошной области, лишь у 5 больных спаечный процесс достигал зоны введения 4-го троакара; параректальным или срединным разрезом (12 случаев) только у 3(25%) больных спайки локализовались в правой нижней половине живота, у 4(33%) спаечный процесс охватывал и область пупка, а у 2(17%) больных распространялся и на верхние отделы живота.

После гинекологических операций разрезом Pfannenштиля (9 случаев) различной степени сращения наблюдались в малом тазу. После операций из нижнесрединного доступа у 3(57%) больных в спаечный процесс была вовлечена область пупка и у 2(28%) – верхние квадранты живота.

Из 46 ранее оперированных больных у 12(26%) спаечный процесс охватывал область пупка. Только в правом верхнем квадранте спайки локализовались у 13(28%), а различные сочетания спаечного процесса в правом верхнем квадранте и других областях – у 8(17%) больных.

Исходя из вышесказанного, при локализации послеоперационных рубцов по средней или параректальной линии живота после множественных операций, а также после операций по поводу перитонитов различного генеза применяли методику открытой лапароскопии (28 случаев). Только после аппендэктомии косым разрезом или гинекологических операций поперечным надлобковым разрезом применяли классический метод наложения ПП – (18 случаев).

В 12 случаях после открытой лапароскопии, когда были выявлены спайки в области пупка, потребовалось разъединение спаек для визуального введения первого троакара. В двух случаях из-за обширных висцеро-париетальных сращений в правом верхнем квадранте второй троакар вводили в левой половине живота и после разъединения спаек вводили остальные троакары. В одном случае из-за наличия обширных комбинированных висцеро-париетальных и висцеро-висцеральных сращений пришлось перейти на открытый метод операции. Каких-либо осложнений, связанных с использованием этой методики, не отмечено ни в одном случае.

Единичные висцеро-висцеральные и висцеро-париетальные сращения, захватывающие небольшую часть желчного пузыря, выявлены у 12(26%) больных, до 0,5 поверхности желчного пузыря – у 14(30,4%), до 2/3 – у 10(22%) и полностью покрывали желчный пузырь – у 5(11%) больных. Пленчатые сращения области желчного пузыря выявлены – у 41,4% больных, рубцовые – у 9,7%, плоскостные – у 24,5%, воспалительный инфильтрат – у 12,3% и комбинированные – у 12,1% больных (табл.2).

Следует отметить, что особо неблагоприятными являются плоскостные и рубцовые сращения с полыми органами – ДПК, поперечно - ободочной кишкой и желудком (17,1%), а также с гепатодуоденальной связкой (4,9%) и холедохом (5%). Так при выделении желчного пузыря из сращений возможна перфорация органов или стриктура холедоха. Во избежание этих осложнений, а также возможного кровотечения из сосудов сращений необходимо соблюдать следующие принципы:

- перед пересечением натягивать сращения,
- пересекать только при хорошей визуализации как желчного пузыря, так и прилегающих органов,
- следить тщательно за гемостазом,

- правильно выбирать режим диатермокоагуляции, коагулировать сосуды на протяжении и пересекать как можно ближе к желчному пузырю.

Пленчатые сращения легко пересекать ножницами, грубые тяжи с сосудами – электрокоагуляционным крючком, используя режим резания и коагуляции поочередно.

Таблица 2

Характеристика сращений желчного пузыря с прилегающими органами

Орган	Вид сращений											
	Пленча- тые		Рубцо- вые		Плоскост- ные		Инфилъ- трат.		Комбини- рованные		всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Большой сальник	8	19,5	2	4,9	3	7,3	2	4,9	3	7,3	18	43,9
12-перстная кишка	3	7,4	1	2,4	2	4,9			1	2,4	7	17,1
Поперечно-ободочная кишка	2	4,9	1	2,4	2	4,9					5	12,2
Гепатодуоденальная связка	1	2,4					2	4,9	1	2,4	4	9,7
Желудок	1	2,4			1	2,5					2	4,9
Холедох	1	2,4			1	2,5	1	2,5			3	7,3
Печень	1	2,4			1	2,4					2	4,9
Всего	17	41,4	4	9,7	10	24,5	5	12,3	4	12,1	41	100

Таким образом, висцеро-париетальные сращения могут оказаться существенной помехой при выполнении операции ЛХЭ. Из-за висцеро-париетальных сращений у 3% больных мы вынуждены были сместить обычные точки введения троакаров, а у 5% больных перед введением 3- и 4-го троакаров рассекать сращения. Висцеро-париетальные сращения различной локализации и вида выявлены у 73,9% больных, причем у 45% сращения локализовались в области желчного пузыря, а у 30,9% – в других областях.

Таким образом, успех диагностической лапароскопии, выполненной в условиях спячного процесса, в большой степени зависит от степени его распространенности.

Поступила 23.01.01

**ԼԱՊԱՐԱՍԿՈՊԻԿ ԽՈԼԵՑԻՍՏԵԿՏՈՄԻԱՅԻ ԱՌԱՆՉՆԱԿԱՏԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ
ՈՐՈՎԱՅՆԻ ԽՈՌՈՌԴԻ ՕՐԳԱՆՆԵՐԻ ՎՐԱ ՎԻՐԱՀԱՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ ՏԱՐԱԾ
ՀԻՎԱՆՂՆԵՐԻ ՄՈՏ**

Յու.Ա. Հարությունյան, Ս.Չ. Ջաքարյան

Որովայնի խոռոչի օրգանների վրա կատարված միջամտություններից հետո 50-75% դեպքերում զարգանում են կպումային պրոցեսներ:

Աշխարհի նպարակն է եղել ուսումնասիրել առկա կպումների բնույթն ու փեղակայությունը և մշակել լապարոսկոպիկ խոլեցիստեկտոմիաների կատարման անվտանգ փնիսնիկա նախկինում վիրահատություններ կրած հիվանդների մոտ:

Առաջին փրոակարի կույր «ձևով» մրցելու բարդություններից խուսափելու նպարակով խորհուրդ է փրվում կիրառել բաց լապարոսկոպիայի մեթոդը:

**THE PECULIARITIES OF LAPAROSCOPIC CHOLECYSTECTOMY IN PATIENTS WITH
PREVIOUS OPERATIONS ON THE ORGANS OF THE ABDOMINAL CAVITY**

Yu.A. Harutyunyan, S.Ch. Zakaryan

In 50-75% of patients with previous operations on abdominal cavity there is observed adhesions development.

The aim of the study is to investigate the character and localization of adhesions in patients with previous abdominal operations and to work out the correct technique of laparoscopic cholecystectomy.

In order to avoid the complications development in "blind" laparoscopy first needle, we offer to apply the open method.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баймаханов Б.Б., Ромазанов М.Е., Избасаров Р.Ж. и др. Эндоскопическая хирургия, 1997, 1, с. 43.
2. Бебуришвили А.Г., Воробьев А.А., Махин И.В. и др. Там же, с. 45.
3. Ганцев Ш.Х. Послеоперационная спаечная болезнь брюшины, обусловленная спайками большого сальника. Дисс. канд. Уфа, 1981.
4. Грязев В.И., Сивоконь Н.И., Петриченко А.В. Эндоскопическая хирургия, 1998, 1, с. 15.
5. Египев В.Н., Рудакова М.Н. Эндоскопическая хирургия, 2000, 1, с. 38.
6. Запорожан В.М. Здоровье. Киев, 1999.
7. Луцевич Э.В., Учанов А.П., Семёнов М.В. Эндоскопическая хирургия желчекаменной болезни. М. - Великий Новгород, 1999.
8. Савельев В.С., Ревякин В.И., Авалиани М.В. и др. Международный конгресс по лапароскопической хирургии (сб. докл.) М., 1993, с. 18.
9. Стебунов С.С., Лызилов А.Н., Занько С.Н. и др. В кн.: Безопасная техника в лапароскопии. Минск, 2000, с. 92.
10. Стрекаловский В.П., Старков Ю.Г., Гришин Н.А. Международный конгресс по лапароскопической хирургии (сб. докл.), М., 1993, с. 24.
11. Стрижелецкий В.В., Федоров А.В., Акимов В.П. и др. Эндоскопическая хирургия, 1998, 4, с. 23.
12. Федоров И.В., Сигал Е.И., Одинцов В.В. Эндоскопическая хирургия. М., 1998.
13. Cook W.A. Obstet. Gynec., 1977, 49, 1, p. 105.
14. Grimes E.M. Obstet. Gynecol., 1981, 57, 3, p. 419.
15. Hasson H.M. J. Reprod. Med., 1974, 12, p. 234.
16. Hasson H.M. In: Philips J.M. et al. Laparoscopy. Baltimore, 1977, p. 145.
17. Hasson H.M. Am. J. Obstet. Gynecol., 1978, 110, p. 54.
18. Miller K., Holbling N., Hutter J. et al. Surg. Endoscopy, 1993, 7, p. 400.
19. Petrikovsky B. J. Reprod. Med., 1985, 30, 9, p. 665.
20. Pleissner J., Berndt H. Endoscopy, 1978, 16, 3, p. 187.
21. Reich H. J. Reprod. Med., 1987, 32, 10, p. 736.

**ПЛАНИРОВАНИЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ
С УЧЕТОМ ВОЗРАСТА БОЛЬНЫХ****Г.А.Джилаван***/Онкологический научный центр им. В.А.Фанарджяна/
375052 Ереван, Канакер, ул. Фанарджяна, 76*

Ключевые слова: рак шейки матки, хирургическое лечение, послеоперационные осложнения, возраст

Несмотря на некоторое снижение частоты рака шейки матки, в течении двух последних десятилетий наметилась тенденция к увеличению случаев рака шейки матки в молодом возрасте [4,2,8-10]. Рост заболеваемости женщин в возрасте моложе 30 лет отмечен в Англии, Австралии, Новой Зеландии и, особенно, в Дании [3,6,11]. По некоторым данным за 25 лет число молодых больных раком шейки матки увеличилось в 3,4 раза [1].

В странах Восточной Европы и Латинской Америки также наметилась склонность к увеличению показателей смертности от рака шейки матки у лиц молодого возраста [7]. Смертность от данной патологии среди больных моложе 40 лет, особенно до 25 лет, увеличилась и во Франции [10].

Наряду с ростом числа больных молодого возраста, в последние годы увеличилось число нуждающихся в хирургическом лечении пожилых женщин, зачастую с сопутствующей экстрагенитальной патологией, у многих из которых снижена иммунобиологическая реактивность организма, нарушены механизмы адаптации и компенсации [5].

Оперативное лечение по-прежнему занимает одно из лидирующих мест в терапии инвазивного рака шейки матки, особенно начальных его стадий. Однако следует отметить, что хирургическое лечение рака шейки матки, заключающееся в пангистерэктомии с параметральной и/или парааортальной лимфаденэктомией, а также удалении влагалища до средней трети, часто сопровождается осложнениями, наиболее частыми из которых являются лимфоциты, параметриты, вторичное заживление культи влагалища, циститы, мочеточниково-влагалищные свищи и флебиты.

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния возраста на частоту послеоперационных осложнений и выработка рекомендаций по применению хирургического лечения рака шейки матки в зависимости от данного фактора.

Материал и методы

В настоящей работе представлен анализ данных 403 больных раком шейки матки, которым произведена операция Вертгейма в онкогинекологическом отделении ОНЦ МЗ РА. У всех больных диагноз подтвержден гистологическим исследованием, проведенным до и после операции. Возраст больных колебался в пределах от 20 до 75 лет. Возрастная структура больных исследуемой группы выглядела следу-

ющим образом: 20–30 лет – 13 больных (3,2%); 30–40 лет – 160 (39,7%); 40–50 лет – 121 (30,0%); 50–60 лет – 77 (19,1%); и 60–75 лет – 32 (7,9%) больных.

Результаты и обсуждение

При изучении влияния возраста больных на частоту возникновения лимфокист получены данные, представленные в табл. 1.

Таблица 1

Частота образования лимфокист в зависимости от возраста больных

Возраст больных в гг	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
до 30	13	3,2±0,9	10	76,9±12,2	3	23,1±12,2
30–40	160	39,7±2,4	142	88,8±2,5	18	11,2±2,5
40–50	121	30,0±2,3	95	78,5±3,7	26	21,5±3,7
50–60	77	19,1±1,9	66	85,7±3,9	11	14,3±3,9
60–75	32	7,9±1,3	28	87,5±5,8	4	12,5±5,8

Лимфокисты наиболее часто образовывались у больных в возрасте до 30 лет и в возрастном интервале 40–50 лет. В возрасте 30–40 лет, 50–60 лет и старше 60 лет лимфокисты возникали с примерно одинаковой частотой, однако наиболее часто в возрасте 30–40 лет ($P<0,05$).

При анализе влияния возраста на частоту другого послеоперационного осложнения – вторичного заживления культи влагалища получены следующие данные (табл. 2).

Таблица 2

Заживление культи влагалища после операции Вертгейма в зависимости от возраста больных

Возраст	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
до 30	13	3,2±0,9	7	53,8±14,4	6	46,2±14,4
30–40	160	39,7±2,4	92	57,5±3,9	68	42,5±3,9
40–50	121	30,0±2,3	7	71,9±4,1	34	28,1±4,1
50–60	77	19,1±1,9	51	66,2±5,4	26	33,8±5,4
60–75	32	7,9±1,3	25	78,1±7,3	7	21,9±7,3

Согласно логике у пожилых больных вследствие снижения иммунных сил организма и его регенеративных способностей частота вторичного заживления культи влагалища должна быть выше, чем у молодых. Однако, как показали результаты проведенного анализа, наименьшая частота данного осложнения наблюдалась в возрасте от 60 до 75 лет. Статистическая достоверность между двумя крайними показателями частоты возникновения осложнения составила 0,05.

Большая частота вторичного заживления культи влагалища у молодых по сравнению с пожилыми объясняется, по-видимому, тем, что частота сопутствующих воспалительных процессов влагалища у молодых выше.

Несколько иные данные получены при изучении влияния возраста больных на частоту возникновения послеоперационных циститов (табл. 3).

Таблица 3

Частота послеоперационных циститов в зависимости от возраста больных

Возраст	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
до 40	173	42,9±2,5	164	94,8±1,7	9	5,2±1,7
40-60	198	49,1±2,5	182	91,9±1,9	16	8,1±1,9
выше 60	32	7,9±1,3	26	81,2±6,9	6	18,8±6,9

Частота циститов после операции Вертгейма у больных свыше 60 лет возрастает в 3,6 раза по сравнению с больными до 40 лет. Таким образом, с увеличением возраста больных отмечается четко обозначенная тенденция к возрастанию данного осложнения.

При анализе влияния возраста на частоту возникновения мочеточниково-влагалищных свищей, нами были получены следующие данные (табл. 4).

Таблица 4

Частота мочеточниково-влагалищных свищей в зависимости от возраста больных

Возраст	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
до 40	173	42,9±2,5	165	95,4±1,6	8	4,6±1,6
40-60	198	49,1±2,5	193	97,5±1,1	5	2,5±1,1
выше 60	32	7,9±1,3	31	96,9±3,1	1	3,1±3,1

Данные табл. 4 свидетельствуют, что частота мочеточниково-влагалищных свищей была примерно одинаковой во всех возрастных группах ($P>0,05$). Таким образом, возраст больных не может расцениваться как фактор риска возникновения мочеточниково-влагалищных свищей.

При анализе частоты возникновения послеоперационных флебитов нами выявлено, что наибольшая частота этого осложнения наблюдалась в возрастной группе от 60 до 75 лет (табл. 5), значительно превышая этот показатель у молодых больных, а по сравнению с возрастной группой 30-40 лет тромбофлебиты поверхностных и глубоких вен нижних конечностей у пожилых лиц встречались в 18 раз чаще ($P<0,01$).

Таблица 5

Частота флебитов нижних конечностей в зависимости от возраста больных

Возраст	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
до 30	13	3,2±0,9	12	92,3±7,7	1	7,7±7,7
30-40	160	39,7±2,4	157	98,1±1,1	3	1,9±1,1
40-50	121	30,0±2,3	114	94,2±2,1	7	5,8±2,1
50-60	77	19,1±1,9	73	94,8±2,5	4	5,2±2,5
60-75	32	7,9±1,3	21	65,6±7,9	9	34,4±7,9

Таким образом, можно отметить, что с возрастом больных достоверно повышается риск возникновения одного из грозных осложнений после операции Вертгейма – флебитов.

При анализе влияния возраста больных раком шейки матки на возникновение другого грозного осложнения после операции Вертгейма – параметритов, было выявлено, что частота данного осложнения была примерно одинаковой во всех группах (табл. 6). Разница частоты в отдельных группах была статистически недостоверной и поэтому не может быть принята во внимание. Следовательно, возраст не может рассматриваться как фактор риска возникновения послеоперационных параметритов, и в отношении данного осложнения возрастных ограничений для проведения операции Вертгейма быть не может.

Таблица 6

Частота послеоперационных параметритов в зависимости от возраста больных

Возраст больных	Число оперированных больных		Послеоперационные параметриты			
			отсутствовали		образовались	
	абс.	%±m	абс.	%±m	абс.	%±m
Все градации, в т.ч.	403	100	352	87,3±1,7	51	12,6±1,7
до 30	13	3,2±0,9	12	92,3±7,7	1	7,7±7,7
30-40	160	39,7±2,4	136	85,0±2,8	24	15,0±2,8
40-50	121	30,0±2,3	105	86,8±3,1	16	13,2±3,1
50-60	77	19,1±1,9	71	92,2±3,0	6	7,8±3,0
60-75	32	7,9±1,3	28	87,5±5,8	4	12,5±5,8

Таким образом, полученные данные позволяют выработать ряд рекомендаций, которые необходимо учитывать при планировании хирургического лечения больных раком шейки матки разных возрастных групп. Частота осложнений после операции Вертгейма не всегда связана с пожилым возрастом больных. Такие осложнения, как лимфокисты и вторичное заживление культи влагалища чаще встречаются в молодом возрасте, однако у больных пожилого возраста частым является возникновение послеоперационных флебитов и циститов. Возраст больных не влияет на возникновение таких грозных осложнений, как мочеточниково-влагалищные свищи и послеоперационные параметриты.

При планировании хирургического лечения у больных в молодом возрасте должны применяться мероприятия, направленные на профилактику лимфокист и вторичного заживления культи, у пожилых больных обязательным является соблюдение общепринятых профилактических мер против возникновения послеоперационных флебитов и циститов. При соблюдении данных правил возраст не может рассматриваться в качестве фактора, ограничивающего хирургическое лечение больных раком шейки матки.

Поступила 06.11.00

ԱՐԳԱՆԴԻ ՎԶԻԿԻ ՔԱՂՅԿԵՂԻ ՎԻՐԱՆՍՏԱԿԱՆ ԲՈՒԺՄԱՆ ՊԼԱՆԱՎՈՐՈՒՄԸ ԸՍՏ ՀԻՎԱՆԳԻ ՏԱՐԻՔԻ

Գ.Ա. Զիլավյան

Վերոհիշյալ վիրահատությունից հետո առաջացած բարդությունների հաճախականությունը ոչ միշտ է կապված հիվանդի մեծ տարիքի հետ: Այնպիսի բարդություններ, ինչպիսիք են լիմֆատիկ բշտերը և հեշտոցի ծայրաքի երկրորդային ձգումը, ավելի հաճախ հանդիպում են երիտասարդ տարիքում, իսկ տարեց հիվանդների մոտ ավելի հաճախակի են հետվիրահատական ֆլեբիտների և ցիստիտների առաջացումը: Հիվանդի տարիքից կախված չէ այնպիսի ծանր բարդությունների առաջացումը, ինչպիսիք են միզածորանահեշտոցային խուլակները և հետվիրահատական պարամետրիտները:

Երիտասարդ տարիքի հիվանդների վիրահատական բուժման պլանավորման ժամանակ պետք է ձեռնարկել միջոցառումներ լիմֆատիկ բշտերի և հեշտոցի ծայրաքի երկրորդային ձգման կանխարգելման ուղղությամբ: Տարեց հիվանդների մոտ անհրաժեշտություն է առաջանում ընդունված կանխարգելիչ միջոցառումների ձեռնարկումը ընդդեմ հետվիրահատական ֆլեբիտների և ցիստիտների առաջացման: Տվյալ պայմանների պահպանման դեպքում արգանդի վզիկի բաղցկեղով հիվանդի վիրահատական բուժման ժամանակ տարիքը չի կարող դիմել որպես սահմանափակող գործոն:

PLANNING OF SURGICAL TREATMENT OF CERVICAL CANCER ACCORDING TO THE AGE OF THE PATIENT

G.A. Jilavyan

The conducted research has shown, that the frequency of complications after Wertheim's operation is not always connected with the elderly age of the patient.

Planning the surgical treatment of the patients in young age the measures directed to prevention of development of lymph cysts and secondary healing of vaginal stump and in the elderly patients the conventional preventive measures against development of postoperative flebitis and cystitis should be taken.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Васильева Ю.Я.* Современные тенденции заболеваемости раком шейки матки. Тез. докл. науч.-практ. конф., посвященной 25-летию Калм. респ. онкол. диспансера. Элиста, 1996, с. 109.
2. *Голованова В.А., Новик В.И., Туркин Ю.А.* Вопр. онкол., 1999, т. 45(6), с. 623.
3. *Козаченко В.П.* В кн.: Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы. М., 1999, с. 133.
4. *Краснопольский В.И., Радзинский В.Е., Буянова С.Н. и др.* Патология влагалища и шейки матки. М., 1997.
5. *Кулаков В.И., Селезнева Н.Д., Краснопольский В.И.* Оперативная гинекология. Н.Новгород., 1997.
6. *Новикова Е.Г.* В кн.: Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы. М., 1999, с. 153.
7. *Beral V., Hermon C., Munoz N., Devesa S.S.* Cervical cancer. In: Trends of Cancer Incidence and Mortality. Cold Spring Harbor (N.Y.), 1994, p. 265.
8. *Gerbaulei A., Lartigau E., Haie-Meder C. et al.* Contracept. fertil. sex., 1998, 22(6), p. 405.
9. *Rulz J.M., Sanz J.M., Alfaro J., Horudler C.* Clin. Invest. Gynecol. Obstet., 1992, 19(9), p. 396.
10. *Torchin D. J.* Int. Med., 1992, 221, p. 25.
11. *van Wijngaarden W.J., Duncan I.D., Hussain K.A.* Brit. J. Obstet. and Gynaecol., 1995, 102(2), p. 137.

**ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К СПОСОБУ УШИВАНИЯ КУЛЬТЫ ВЛАГАЛИЩА
ПРИ ЭКСТИРПАЦИИ МАТКИ У ОНКОГИНЕКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ****А.В. Степанян***/ОНЦ им. В.А. Фанарджяна МЗ РА/
Ереван, ул. Фанарджяна 76*

Ключевые слова: опухоли матки, экстирпация матки, послеоперационные осложнения, культя влагалища, ушивание

В настоящее время лечение больных со злокачественными новообразованиями женской половой сферы в большинстве случаев является комплексным, включающим как оперативные методы, так и современную лучевую и лекарственную терапию в их различных сочетаниях.

Конечные результаты комбинированного и комплексного лечения онкогинекологических больных в значительной мере зависят от частоты и тяжести послеоперационных осложнений [3]. Одним из важнейших условий предупреждения послеоперационных воспалительных процессов в малом тазу после экстирпации матки является обеспечение полноценного оттока из забрюшинного пространства [6,8,9], что достигается с помощью механизма бестампонного дренирования, осуществляемого путем оставления просвета культы влагалища открытым [9,12]. Указанному требованию при экстирпации матки отвечают открытый и комбинированный способы. Однако оба способа (открытый в большей степени) обладают тем недостатком, что рана культы влагалища заживает вторичным натяжением, причем процесс заживления зачастую сильно затягивается и осложняется хроническими культидами и гранулемами раны, что ограничивает широкое применение указанных методов [7,10,11]. Закрытый способ, предусматривающий ушивание просвета культы влагалища наглухо с дренированием параметриев трубками, позволяет в большинстве случаев добиться заживления раны первичным натяжением, однако при данном способе вследствие недостаточного оттока относительно высок процент послеоперационных параметритов [13,14]. Таким образом, каждая из методик, помимо несомненных преимуществ, имеет и недостатки [10,12].

Целью настоящего исследования явилась разработка методики дифференцированного подхода к способу ушивания культы влагалища, основанного на прогнозировании возможных параметритов у больных с закрытым способом ушивания культы влагалища.

Материал и методы

В качестве материала послужили данные 280 больных, которым была произведена экстирпация матки по поводу злокачественных опухолей и предраковой патологии. Во всех случаях культя влагалища была ушита закрытым способом.

Постановка индивидуального прогностического заключения состояла из следующих этапов: 1) выделение прогностических факторов; 2) сбор информации о

прогностических факторах; 3) определение прогностического значения отдельных факторов; 4) определение наиболее информативных группировок прогностических факторов; 5) построение модели индивидуального прогноза [4,5]. Обеспечение названных этапов осуществлялось клинико-статистическим анализом степени влияния на течение и исход послеоперационного периода следующих 3 групп различных факторов: а) факторы, характеризующие организм больной; б) факторы, характеризующие основное заболевание; в) факторы, характеризующие проведенное лечение. В качестве математического метода использована линейная регрессионная модель, аппроксимирующая фактическую взаимосвязь между независимыми (х) и зависимой (у) переменными, уравнением линейной регрессии [5]. Зависимой переменной являлась варианта "осложнения".

Компьютерная обработка материала проведена с применением профессиональной версии программы SPSS for Windows.

Результаты и обсуждение

Послеоперационные воспалительные процессы в малом тазу (параметриты), обусловленные недостаточным оттоком из забрюшинного пространства, наблюдались у 50 (17,9%) больных.

Анализ влияния факторов, характеризующих организм больной, на возникновение параметритов выявил следующее. У больных в возрасте до 40 лет параметритов не наблюдалось, от 41 до 50 лет осложнения отмечены лишь в 3% случаев от 51 до 60 лет частота параметритов возросла до 17,1% и достигла своего наивысшего уровня в группе больных старше 70 лет. Частота воспалительных процессов параметриев у женщин с сопутствующей экстрагенитальной патологией была почти вдвое выше по сравнению с больными с нормальным общесоматическим статусом. Особо высокий процент осложнений наблюдался у женщин с эндокринно-обменными (32,8%) и сердечно-сосудистыми (31,3%) нарушениями, а также с сочетанием нескольких заболеваний (23,1%). Ранее подвергались различным оперативным вмешательствам 96 больных. Частота послеоперационных воспалительных процессов параметриев среди этих пациенток была значительно выше (27,6%), по сравнению с больными, не имевшими других хирургических вмешательств в анамнезе (13,0%). Наибольший процент осложнений (42,9%) отмечен у пациенток, перенесших операции на органах малого таза и нижних отделах брюшной полости.

При исследовании факторов, характеризующих основное заболевание, выявлено, что с увеличением степени распространенности опухоли частота параметритов возрастает. Так если при 0 и I стадиях частота параметритов составила 5,8 и 3,3%, то при II и III стадиях она составила 32,0 и 55,6% соответственно. Сопоставление анатомической формы роста опухоли и частоты параметритов показало, что наиболее высокий процент осложнений (66,6%) наблюдался у больных с эндофитным ростом опухоли. Отмечено прогрессирующее снижение частоты воспалительных осложнений по мере перехода от смешанной формы роста (34,1%) к экзофитной (5,3%). При сопоставлении частоты воспалительных осложнений и степени инвазии матки опухолью выявлено что, у больных в преинвазивной стадии опухоли или в начале инвазии осложнения возникли в 10,7% случаев, а в случае прорастания опухоли до 1/3 толщи матки и менее параметритов не отмечено вообще. Вероятность возникновения осложнений возрастала после прорастания опухоли 1/2

толщины подлежащих тканей. В данной группе больных из 26 оперированных параметриты возникли у 12 (46,2%). При этом частота их возникновения увеличивается пропорционально глубине инвазии опухоли, и среди больных с прорастанием опухоли до 2/3 толщи матки и до серозы частота осложнений составила 50,0 и 56,3% соответственно. Наличие некроза, распада и инфицирования опухоли также является фактором, влияющим на частоту параметритов, которая у больных с наличием данного признака составила 55,5%. Частота осложнений среди больных с локализацией опухоли в области дна матки примерно соответствовала таковой у женщин неинвазивной и микроинвазивной стадией заболевания, составляя 12 (11,5%) и 10 (12,2%), соответственно. У больных с локализацией опухоли в средних отделах матки частота воспалительных процессов параметриев заметно возрастает. Из 34 больных данной группы осложнения отмечены у 6 (17,6 %). И, наконец, наиболее часто осложнения наблюдались при расположении первичного опухолевого очага или перехода его на область цервикального канала и шейки матки. Среди 60 таких больных параметриты отмечены в 22 (36,7%) случаях.

При сопоставлении данных частоты послеоперационных осложнений и инфильтрации связочного аппарата матки выявлено следующее. Из 7 больных с опухолевой инфильтрацией пузырно-маточного пространства послеоперационные параметриты возникли у всех пациенток. При инфильтрации опухолью крестцово-маточных связок, наблюдавшихся у 10 больных, в послеоперационном периоде осложнения возникли в 7 случаях, при этом воспалительные процессы в параметриях возникали на стороне поражения. Явления опухолевой инфильтрации кардинальных связок матки отмечались у 19 пациенток. Осложнения возникли у 12. У данной группы больных также осложнения развились на стороне инфильтративных изменений связочного аппарата матки.

Характер изучаемых осложнений предполагает определение степени их зависимости от такого важного критерия как сопутствующие воспалительные заболевания гениталий. Наименьшее число параметритов (11,6%) отмечено у больных без сопутствующей воспалительной патологии гениталий. У больных с хроническим аднекситом осложнений не наблюдалось. Среди 16 пациенток с сопутствующим метроэндометритом воспалительные осложнения параметриев отмечены в 31,2% случаев. Если наличие аднексита и не оказывало достоверного влияния на частоту послеоперационных параметритов, то при его сочетании с метроэндометритом отмечалось повышение частоты изучаемых осложнений. И, наконец, наиболее высокие цифры осложнений наблюдались у больных с пиометрой – 50%. У 52 больных с сопутствующим воспалением слизистой влагалища (острый и хронический кольпит, бактериальный вагиноз) осложнения наблюдались в 20 (38,5%) случаях. При анализе степени влияния на частоту изучаемых осложнений таких факторов как наличие у больной пельвиоперитонита и гнойных образований придатков матки (гнойный аднекстумор) выявлено, что среди 15 пациенток не отмечено ни одного случая осложнений. Данные сопоставления степени чистоты влагалища оперированных больных и частоты послеоперационных осложнений выявили, что частота осложнений при I и II степени чистоты влагалища была примерно одинаковой и составила 9,09 и 10,8% соответственно. У пациенток с III степенью чистоты влагалища осложнения отмечались гораздо чаще (26,0%), и, наконец,

самый высокий уровень параметритов (50%) наблюдался среди больных с IV степенью чистоты влагалища. Выявлено также статистически достоверное влияние на частоту параметритов межсвязочной и рождающейся форм миомы матки. Инфильтраты параметриев развились у всех 4 пациенток с интралигаментарной и у 3 из 6 больных с рождающейся миомой матки ($P < 0,005$). У женщин с локализацией опухоли в области тела матки осложнений не наблюдалось.

Следующей группой исследуемых критериев явились *факторы, характеризующие проведенное лечение*. Продолжительность операции – критерий, обобщающий совокупность ее технических особенностей. Среди больных с продолжительностью операции до 1,5 ч. параметриты наблюдались в 12,5% случаев. При длительности оперативного вмешательства в пределах от 1,6 до 2,5 ч частота осложнений возрас- тала до 13,3%. Наиболее высокий процент (72,7%) осложнений наблюдался у боль- ных с длительностью операции более 2,5 часов. По мере увеличения объема поте- рянной крови отмечалось пропорциональное возрастание частоты послеопе- рационных осложнений. При этом наибольшая частота параметритов наблюдается при увеличении объема кровопотери более чем на 150 мл. Наличие спаек в брюш- ной полости и малом тазу, как правило, приводит к определенным техническим трудностям, отражающимися на ходе операции. Согласно полученным результатам, вероятность возникновения осложнений у больных с выраженным спаечным про- цессом в малом тазу более чем в два раза выше по сравнению с пациентками с уме- ренным спаечным процессом. Из 280 больных операция как самостоятельный ме- тод лечения применена у 102 (36,4%), лечение остальных больных было комбини- рованным, а в некоторых случаях комплексным. Среди дополнительных методов воздействия применялись лучевая терапия, химиотерапия, гормонотерапия. Лучевое лечение до операции проведено у 27 больных, из коих осложнения отмечены у 15 (55,5%). Довольно высокий уровень осложнений (42,8%) отмечен в группе полу- чавших предоперационную химиотерапию [7]. Таким образом, из дополнительных методов противоопухолевого лечения предоперационная лучевая и химиотерапия способствуют увеличению риска возникновения изучаемых осложнений.

Следующим этапом исследования явилась постановка индивидуального про- гноза. Для оценки удельного веса отдельных факторов и степени их влияния на возникновение осложнений использованы такие критерии, как коэффициенты кон- тингенции и парной корреляции Spearman и Gamma, отражающие силу и характер взаимосвязи между данными факторами и послеоперационными параметритами у исследованных больных.

Следует отметить, что некоторые факторы, такие как степень инвазии опухоли в строум органа, выраженность спаечного процесса в малом тазу и брюшной поло- сти, продолжительность операции и объем кровопотери, не могут быть в достаточ- ной мере оценены до операции. Поэтому в окончательную группу признаков вошли факторы, находящиеся с ними в тесной корреляционной зависимости ($r > 0,7$), (табл. 1).

Таблица 1

Прогностические признаки и их градации

Название признака	Градация признака
1. Возраст	1 – до 40 2 – 41-50 3 – 51-60 4 – 61-70 5 – старше 70
2. Сопутствующая экстрагенитальная патология	0 – нет или прочие заболевания 1 – сердечно-сосудистая 2 – эндокринно-обменная 3 – сочетание двух и более патологий
3. Перенесенные операции	0 – нет или прочие операции 1 – аппендэктомия 2 – на органах малого таза 3 – более одной абдоминальной операции
4. Стадия	0 – предрак или I 1 – II 2 – III
5. Анатомическая форма опухоли	0 – нет или экзофитная 1 – эндофитная 2 – смешанная
6. Распад в опухоли	0 – нет 1 – есть
7. Локализация опухолевого очага в матке	0 – нет или верхняя 1/3 1 – средняя 1/3 2 – нижняя 1/3
8. Инфильтрация связочного аппарата матки	0 – нет 1 – есть
9. Сопутствующие воспалительные заболевания гениталий	0 – нет или аднексит 1 – метроэндометрит 2 – аднексит + метроэндометрит 3 – пиометра
10. Степень чистоты влагалища до операции	0 – I и II 1 – III 2 – IV
11. Миома матки	0 – нет или прочие формы 1 – межсвязочная 2 – рожающаяся
12. Предоперационная терапия	0 – нет или гормонотерапия 1 – химиотерапия 2 – лучевая терапия

В результате проведенного анализа данных построена регрессионная модель индивидуального прогноза для больных с закрытым способом ушивания культи влагалища, включающая 12 факторов (табл. 2).

Регрессионная модель для больных с закрытым способом ушивания культи влагалища ($P = 0,005$)

Прогностические факторы		Регрессионный коэффициент (β)
1.	Возраст	0,059
2.	Сопутствующая экстрагенитальная патология	0,006
3.	Перенесенные операции	0,173
4.	Стадия	0,081
5.	Анатомическая форма опухоли	0,112
6.	Распад в опухоли	0,407
7.	Локализация опухолевого очага в матке	0,056
8.	Инфильтрация связочного аппарата матки	0,057
9.	Сопутствующие воспалительные заболевания гениталий	0,249
10.	Степень чистоты влагалища до операции	0,034
11.	Миома матки	0,012
12.	Предоперационная противоопухолевая терапия	0,047

Постановка индивидуального прогностического заключения осуществляется суммированием коэффициентов регрессии для конкретной больной по формуле:

$$\beta = Y (\beta_1 \dots n \times Z_1 \dots m), \text{ где}$$

β - величина итогового прогностического коэффициента

$\beta_1 \dots n$ - регрессионные коэффициенты прогностических факторов

$Z_1 \dots m$ - степень выраженности прогностических факторов

Для удобства регрессионные коэффициенты признаков преобразованы к пороговому значению итогового прогностического индекса, равному единице. Если сумма коэффициентов $\beta < 1,0$, то прогноз должен быть благоприятным. То есть, с высокой степенью вероятности, у данной больной при ушивании культи влагалища закрытым способом послеоперационных воспалительных осложнений в параметриях возникнуть не должно. В случаях, когда величина итогового прогностического индекса $\beta > 1,0$, риск возникновения параметритов велик. У таких больных целесообразно культю влагалища ушивать комбинированным способом.

Пример 1. Больная А. 64 г., сопутствующий сахарный диабет, в анамнезе кесарево сечение, выявлен рак тела матки III стадии, эндометриальная форма с признаками распада в опухоли. Опухоль переходит на нижнюю треть полости матки и инфильтрирует левый боковой свод. Степень чистоты влагалища IV. Показание к операции - пиометра, развившаяся на фоне проводимой сочетанной гамма-терапии. Операция - экстирпация матки с придатками, культя влагалища ушита закрытым способом.

Для определения величины итогового прогностического индекса необходимо суммировать соответствующие регрессионные коэффициенты наличествующих в данном клиническом случае прогностических факторов, умножив их на степень градации признака: $\beta = (0,059 \times 4) + (0,006 \times 2) + (0,173 \times 2) + (0,081 \times 2) + 0,112 + 0,407 + (0,056 \times 2) + 0,057 + (0,249 \times 3) + (0,034 \times 2) + (0,047 \times 2) = 2,365$.

$\beta = 2,365 > 1,0$, то есть прогноз неблагоприятный. На 6-е сутки после операции у больной развился левосторонний параметрит.

Пример 2. Больная Б. 33 года, из сопутствующих заболеваний - калькулезный холецистит, в анамнезе аппендэктомия (осложнений не было). Диагноз - хорионэпителиома

матки II стадия, эндометриальная опухоль прорастает матку и расположена в области дна, признаков распада нет. При бимануальном исследовании – явления подострого метрозометрита. Степень чистоты влагалища IV. Больная получила предоперационную химиотерапию. Операция – экстирпация матки с придатками, культи влагалища ушита закрытым способом. Аналогичным способом вычисляется итоговый прогностический индекс: $\beta = 0,059 + 0,006 + 0,173 + 0,081 + 0,112 + 0,249 + (0,034 \times 3) + 0,047 = 0,829$. В данном клиническом наблюдении итоговый прогностический индекс $\beta = 0,829 < 1,0$. Прогноз благоприятный. Больная выписана из хирургического стационара на 8-е сутки после операции, осложнений не было.

Таким образом, разработанная нами модель индивидуального прогноза позволяет с высокой степенью вероятности предсказать возникновение воспалительных осложнений в малом тазу после экстирпации матки. Используя данную модель, клиницист путем несложных математических расчетов заблаговременно может внести соответствующие коррективы в план предстоящей операции и избежать нежелательных осложнений.

Поступила 12.10.00

ՕՆԿՈԼՈԳԻԱԿԱՆ ՀԻՎԱՆԴՆԵՐԻ ՄՈՏ ԱՐԳԱՆԴԻ ՀԵՌԱՅՄԱՆ ԺԱՄԱՆԱԿ ՀԵՇՏՈՑԻ ԵԱՅՐԱՏԻ ԿԱՐՄԱՆ ԵՎԱՆԱԿԻ ՀԱՆԴԵՊ ՏԱՐԲԵՐԱԿԻՉ ՄՈՏԵՑՈՒՄԸ

Ա.Վ. Ստեփանյան

Հերվիրահարական բարդությունների զարգացման ռիսկի աստիճանի որոշման համար հետազոտվել են արգանդի քաղցկեղի և նախաքաղցկեղային հիվանդությունների կապակցությամբ վիրահարված հիվանդների հերվիրահարական արդյունքները:

Առանձնացվել են մի շարք գործոններ, որոնք ազդում են հերվիրահարական բարդությունների հաճախականության վրա՝ հեշտոցի ծայրադրի կարման փակ եղանակի դեպքում:

Օգտագործելով բազմագործոնային ռեգրեսիոն մոդելը հնարավոր դարձավ ստանալ ռիսկի գործոնների ռեգրեսիոն գործակիցները և գումարելով դրանք ստանալ վիրահարության կանխորոշիչ ցուցանիշը յուրաքանչյուր հիվանդի համար:

Առաջարկվող մոդելը թույլ կրա վիրաբույժին՝ նախապես իմանալով ռիսկի աստիճանը, ընտրել հիվանդի համար հեշտոցի ծայրադրի կարման ամենահամապատասխան եղանակը:

DIFFERENTIAL APPROACH TO THE METHOD OF VAGINAL STUMP CLOSURE AT HYSTERECTOMY IN ONCOLOGICAL PATIENTS

A. V. Stepanyan

For evaluation of the risk of postsurgical complications development the results of hysterectomy have been analyzed in patients operated for cancer or precancerous diseases. The risk factors have been determined, influencing the surgical results in patients hysterectomized with application of the closed method of vaginal stump closure. Using the multifactorial regression analysis we were able to obtain the predictive values of each factor, and by summing them to make up an individual prognosis model, which allows to evaluate the risk of complications development with high authenticity.

Using this model the surgeon will be able to choose the most appropriate method of vaginal stump closure for each concrete patient.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. Л., 1989.
2. Вишневская Е.Е. Справочник по онкогинекологии. Минск, 1994.
3. Вишневская Е.Е., Бохман Я.В. Ошибки в онкогинекологической практике. Минск, 1994.
4. Плохинский Н.А. Биометрия. Л., 1970.
5. Урбах В.Ю. Статистический анализ в биологических и медицинских исследованиях. Л., 1970.
6. Aharoni A., Kaner E., Levitan Z. et al. Int. J. Gynaecol. Obstet., 1998, Oct; 63(1):29.
7. Berman M.L., Grosen EA. Obstet. Gynecol., 1994, Sep; 84(3):478.
8. Colombo M., Maggioni A., Zanini A., Rangoni G. et al. Am J. Obstet. Gynecol., 1995, Dec; 173(6):1807.
9. Gray L.A. Obstet. Gynecol., 1975, Jul., 46(1):42.
10. Houang E.T., Ahmet Z. J. Hosp. Infect., 1991, Nov., 19(3):181.
11. Kalbfleisch R.E. Surg. Gynecol. Obstet., 1992, Oct., 175(4):337.
12. Neuman M., Beller U., Ben Chetrit A., Lavie O. et al. Surg. Gynecol. Obstet., 1993, Jun., 176(6):591.
13. Watson T. J. Reprod. Med., 1994 Nov., 39(11):903.
14. Wijma J., Kauer F.M. et al. Obstet. Gynecol., 1987, Sep., 70(3 Pt. 1):384.

УДК 618.146-106.6-1203.217-122.1-08.1652.6

**УРОЛОГИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ
РАКА ШЕЙКИ МАТКИ****А.А.Цатурян, Г.А.Джилавян***/Онкологический научный центр им. В.А.Фанарджяна/
375052 Ереван, Канакер, ул. Фанарджяна, 76*

Ключевые слова: рак шейки матки, хирургическое лечение, урологические осложнения, профилактика

Хирургическое лечение Ia и Ib стадий рака шейки матки (операция Вертгейма) включает пангистерэктомию с региональной лимфаденэктомией, удалением связочного аппарата матки на уровне стенок таза и влагалища до средней трети. В онкогинекологической практике данная операция относится не только к одним из самых эффективных, но и к наиболее сложным и травматичным оперативным вмешательствам, чреватых различного рода интра- и постоперационными осложнениями. Частота серьезных послеоперационных осложнений у больных раком шейки матки, по данным литературы, составляет 29 – 87% [5,9,13].

Урологические осложнения, включающие дисфункции мочевого пузыря, циститы, различного рода мочеполовые свищи, стенозы и стриктуры мочеточников, гидроуретеронефроз с нарушением функции мочеотделения, являются наиболее серьезными послеоперационными осложнениями, которые могут привести к смерти больной, по сути дела излеченной от рака [2,3,10,11]. Сообщения ряда авторов свидетельствуют о весьма высоком проценте данных осложнений (25–83%) [7,12–14]. Наиболее частыми из них являются дисфункции мочевого пузыря – 14–60%, инфекции мочевыводящих путей – 5–21%, пузырно-влагалищные свищи – 2–8%, стенозы мочеточников – 2–4%, мочеточниково-влагалищные свищи – 6–30% [4,6,16].

Во избежание непредвиденных интра- и послеоперационных урологических осложнений необходимо проведение предоперационного обследования мочевыделительной системы, включающего хромоцистоскопию, экскреторную урографию, сонографию, радиоизотопную ренографию [8,15].

Необходимо отметить, что работ по анализу причин возникновения урологических осложнений крайне мало. Настоящее исследование посвящено изучению частоты урологических осложнений в зависимости от ряда факторов, а также методов их лечения и профилактики.

Материал и методы

Аналізу подвергнуты данные 403 больных с гистологически доказанным раком шейки матки, которым в онкогинекологическом отделении ОНЦ МЗ РА произведена операция Вертгейма. Послеоперационные осложнения со стороны мочепускающей-атонии мочевого пузыря различной степени тяжести были наиболее частыми и

встречались почти у всех оперированных больных. Циститы возникли у 31 больной (7,7%), мочеточниково-влагалищные свищи – у 14 больных (3,5%), пузырно-влагалищные свищи – у 5 больных (1,2%). Частота возникновения урологических осложнений анализировалась нами в зависимости от ряда факторов – возраста, давности заболевания, наличия спаечного процесса, стадии и анатомической формы роста опухолевого процесса, гистотипа, инфильтрации связочного аппарата матки, распада и инфицирования опухоли, способа ушивания культи влагалища и наличия предоперационной лучевой терапии. В результате анализа выделены факторы, оказывающие статистически достоверное влияние на частоту того или иного осложнения и выработаны меры по профилактике этих осложнений.

Результаты и обсуждение

Атонии мочевого пузыря являются почти неотъемлемой частью послеоперационного периода у больных, подвергшихся операции Вертгейма. Данное осложнение объясняется особенностями операции Вертгейма, во время которой приходится: а) отсепаровывать мочевой пузырь почти до нижней трети влагалища с целью радикального удаления влагалищной трубки; б) пересекать кардинальные связки, через которые проходит иннервация мочевого пузыря, у стенок таза с целью радикального удаления связочного аппарата. Указанные два этапа операции в основном и вызывают атонию мочевого пузыря различной степени тяжести. Обычно указанное состояние со временем восстанавливается, однако для этого требуется длительная катетеризация мочевого пузыря, назначение препаратов, восстанавливающих иннервацию мочевого пузыря и его сократительную способность, эвакуация остаточной мочи после восстановления самостоятельного мочеиспускания до тех пор, пока количество остаточной мочи в мочевом пузыре не будет равняться 50,0 мл.

Возникновение *циститов* после операции Вертгейма, по мнению ряда авторов, объясняется двумя причинами: во-первых, в послеоперационном периоде в результате развивающейся атонии мочевого пузыря необходима длительная катетеризация мочевого пузыря, что может привести к развитию данного осложнения в результате восходящей инфекции; во-вторых, при операции Вертгейма даже при самом бережном отношении к тканям неизбежно некоторое травмирование мочевого пузыря вследствие необходимости его глубокой отсепаровки от шейки матки и стенки влагалища. Однако объяснение возникновения осложнения лишь этими факторами, безусловно решающими, нам кажется недостаточным. Анализ частоты возникновения послеоперационных циститов в зависимости от ряда факторов, характеризующих особенности проведенного лечения, опухолевого роста, организма больной, позволил выделить два из них, достоверно влияющих на возникновение данного осложнения – возраст и наличие предоперационной лучевой терапии.

В частности, если у больных до 40 лет послеоперационные циститы встречались в 5,2% случаев, в возрасте от 40–60 лет этот показатель составляет 8,1%, а у больных свыше 60 лет частота послеоперационных циститов составила 18,8%. Таким образом, с увеличением возраста больных отмечается тенденция к возрастанию послеоперационных циститов.

Влияние предоперационной лучевой терапии на частоту возникновения послеоперационных циститов отражено в табл. 1.

Таблица 1

Частота послеоперационных циститов в зависимости от проведенной предоперационной лучевой терапии

Предоперационная лучевая терапия	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
Не проведена	383	95,0±1,1	359	93,7±1,2	24	6,3±1,2
Проведена	20	5,0±1,1	13	65,0±10,9	7	35,0±10,9

Данные таблицы свидетельствуют, что в группе больных, которым операция выполнена в качестве I этапа комбинированного лечения, частота циститов была в 5,6 раза ниже чем у больных, которым до операции проведено лучевое лечение ($P<0,05$). Данное обстоятельство объясняется тем, что после операции нарастают явления постлучевого цистита, усугубившегося операционной травмой. Помимо этого, после лучевого лечения при операции всегда приходится манипулировать в области инфильтрированной пузырно-маточной складки, повышающей травматичность операции.

Мероприятия по предупреждению послеоперационных циститов должны включать: минимальную травматизацию мочевого пузыря во время операции; катетеризация мочевого пузыря должна производиться не более 7 суток—чем дольше катетер остается в мочевом пузыре, тем больше вероятность развития послеоперационных циститов; при наличии факторов риска в отношении развития циститов необходима инстиляция мочевого пузыря 1% раствором диоксида от 10 до 30 минут ежедневно в течение 10 дней. Параллельно таким больным целесообразно назначение уросептиков.

Мочеточниково-влагалищные свищи относятся к одним из наиболее грозных осложнений, возникающих после операции Вертгейма. Нами установлено, что единственным фактором, достоверно влияющим на частоту возникновения данного осложнения, является стадия заболевания (табл. 2).

Таблица 2

Частота 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

Как видно из табл. 2, при I стадии заболевания частота свищей была минимальной. У больных, оперированных по поводу II стадии, частота данного осложнения

возрастает в 8,6 раза, а при III стадии риск возникновения мочеточниково-влагалищных свищей по сравнению с больными II стадии заболевания повышается в 4,3 раза ($P < 0,05$).

Таким образом, поздние стадии заболевания могут рассматриваться как фактор риска, значительно повышающий вероятность возникновения послеоперационных мочеточниково-влагалищных свищей. При ранних же стадиях заболевания возникновение данного осложнения объясняется косвенным повреждением мочеточников, возникающим в результате чрезмерной их скелетизации, ведущей к трофическим нарушениям. Аналогичные последствия могут быть также результатом сдавления мочеточника, оказываемым периуретеральным отеком, равно как послеоперационными гематомами или гнойными затеками.

Комплекс мероприятий по профилактике мочеточниково-влагалищных свищей должен включать щадящую технику операции на этапе скелетизации мочеточников, борьбу с развитием воспалительных процессов в параметриях и обеспечение полного гемостаза, стентирование мочеточников перед операцией в случаях ожидаемой повышенной травматичности оперативного вмешательства и при поздних стадиях заболевания.

Самопроизвольное закрытие свищей наблюдается крайне редко и зачастую связано с выключением функции почки на пораженной стороне. Поэтому необходима активная тактика при лечении возникших мочеточниково-влагалищных свищей. В некоторых случаях допустимо наложение паллиативной нефростомы и мочеточникового стентирования (двойным J-катетером) на 2–3 недели. Однако основными методами оперативного лечения являются наложение анастомоза "конец в конец", а при повреждениях, расположенных близко к мочевому пузырю, – уретеронеоцистостомия.

В целом, при щадящей технике операции и учете факторов, влияющих на частоту возникновения атоний мочевого пузыря, циститов и мочеточниково-влагалищных свищей, можно достичь снижения числа урологических осложнений, возникающих при хирургическом лечении рака шейки матки.

Поступила 12.11.00

**ԱՐԳԱՆԴԻ ՎՁԻԿԻ ՔԱՂՑԿԵՂԻ ՀԵՏՎԻՐԱՀԱՏԱԿԱՆ ՈՒՌՈՒՈՐԳԱԿԱՆ
ԲԱՐԴՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ**

Ա.Ա. Ծառուրյան, Գ.Ա. Զիլավյան

Արգանդի վզիկի քաղցկեղով 403 հիվանդների մոտ Վերսիայի վիրահատությունից հետո առաջացած հերոսիտիզմի ախտահարող բարդությունների վերլուծությունը ցույց տվեց, որ միզապարկի փառքերն աստիճանի արոնխաներ հանդիպում են գրեթե բոլոր հիվանդների մոտ: Հերոսիտիզմի ախտահարող ցիստիտներ առաջանում են վիրահատված հիվանդների 7,7% մոտ, միզածորանահեշտոցային խողակները 3,5% և միզապարկահեշտոցային խողակները 1,2% դեպքերում:

Հերոսիտիզմի ախտահարող ցիստիտների առաջացման հաճախականության վրա ազդող գործոններից են հիվանդի տարիքը և նախավիրահատական ճառագայթային բուժումը, իսկ հիվանդության փուլը մեծ դեր է խաղում միզածորանահեշտոցային խողակների առաջացման գործում:

Վիրահատության պահպանողական տեխնիկան և հերոսիտիզմի բարդությունների հաճախականության վրա ազդող գործոնների գնահատումը թույլ է տալիս զգալի կերպով իջեցնել հերոսիտիզմի ախտահարող բարդությունների հաճախականությունը:

The analysis of postoperative urological complications in 403 patients after radical hysterectomy has revealed that atonia of bladder is the most common one in the operated patients. Postoperative cystitis occurred in 7,7% uretero-vaginal fistulas in 3,5% and vesico-vaginal fistulas in 1,2% of patients.

Factors which affect frequency of cystitis are the age of the patient and the preoperative gamma therapy, in case of uretero-vaginal fistulas – the stage of the disease.

The sparing surgical technique and the evaluation of factors which impact the complications frequency allow to decrease development of urological complications after radical hysterectomy.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. Л., 1989.
2. Чарквиани Л.И. Хирургическое лечение рака шейки матки. Тбилиси, 1987.
3. Ayhan A., Selcukuncer Z. J. Surg. Oncol., 1991, (47)3, p. 175.
4. Bosse P. Eur. J. Surg. Oncol., 1994, 19(6), p. 605.
5. Castillo J., Wild R., Badia J. Rev. Chir. Obstet. Ginecol., 1991, 56(6), p. 404.
6. DiPaolo M., Buhner M., Atanasov N., Rosental H. J. ital. obstet. e ginecol., 1993, 15(1), p. 86.
7. Dwyer P.L., O'Callaghan D. Neurourol. and Urodyn., 1993, 12(4), 429.
8. Inoue Y. Nihon gan chiryo gakkaiishi, J. Jap. Soc. Cancer Therapy, 1994, 29(2), p. 107.
9. Кърлов Т. Онкология, 1992, 3-4, с. 128.
10. Landoni F., Maneo A., Colombo A. Lancet, 1997, 350(9077), p. 535.
11. Magrina J.F., Goodrich M.A., Weaver A.L., Podrats K.C. Gynecol. Oncol., 1995, 59(2), p. 227.
12. Mattsson T. Acta Obstet. Gynecol. Scand., 1995, 54(3), p. 271.
13. Silver D.F., Hempling R.E., Piver M.S. et al. Am. J. Clin. Oncol., 1999, 21(5), p. 431.
14. Trimpos J.B., Adema B., Peters A.A.W. et al. Ned. tijdschr. geneesk., 1992, 136(7), p. 323.
15. Yabuki Y., Asamoto A., Hoshiba T. et al. Am. J. Obstet. and Gynecol., 1991, 164(1), p. 7.
16. Zorlu C.G., Aydoglu T., Ergun Y. et al. Gynecol. Obstet. Invest., 1998, 1.45(2), p. 137.

ՓՈՓՈԿ ԷՅՈՒՍՎԱԾՔՆԵՐԻ ՍԱՐԿՈՍԻՆԵՐԻ ՀԱՄԱԿՅՎԱԾ ԲՈՒԺՄԱՆ ՀԵՌԱՎՈՐ ԱՐԴՅՈՒՆՔՆԵՐԸ

Ռ.Գ. Սարգսյան

*Կ.Ա. Ֆանադջյանի անվ. Ուսուցչադասնության գիտական կենտրոն/
375052 Երևան, Բանասեր, փ. Ֆանադջյան, 76*

*Բանալի բառեր. փափուկ հյուսվածքներ, սարկոմա, համակցված բուժում,
ճառագայթաբուժում, արհեստական կարճադյուն գերաքաղաքություն,
համաժամանակացում*

Չարորակ նորագոյացությունների բուժման համակցված սխեմաների կարարելագործման նկատմամբ եղած հետաքրքրությունն առ այսօր մնում է արդիական: Ասվածը առավել ևս վերաբերվում է փափուկ հյուսվածքների սարկոմաներին (ՓՆՍ), քանի որ այս հիվանդության բուժման արդյունքները դեռևս մնում են անբավարար: Չարորակ ուռուցքների ընդհանուր կառուցվածքում ՓՆՍ միջին հաշվով կազմում են 0,8-2,6%:

Չնայած այն հանգամանքին, որ ՓՆՍ-ների բուժման հիմնական եղանակը վիրաբուժականն է, այնուհանդերձ գոյություն ունեն բուժման երկու հիմնական տարբերակներ: Առաջին տարբերակը նախատեսում է իրանի և վերջույթների փափուկ հյուսվածքների սարկոմաների արմատական հեռացում (որպես բուժման ինքնուրույն եղանակ) տեղային հսկողության ապահովման նպատակով: Համաձայն երկրորդ տարբերակի, վիրաբուժական եղանակը զուգակցվում է օժանդակ բուժման հետ՝ ուռուցքի տեղային կրկնողությունների և մետասթազների հաճախականությունը նվազեցնելու նպատակով:

Այն դեպքերում, երբ ուռուցքի հեռացումը ընդգրկում է որպես բուժման միակ և ինքնուրույն եղանակ, 77-90% հիվանդների մոտ զարգանում են ուռուցքի տեղային կրկնություններ, իսկ 5 տարվա ապրելիությունը չի գերազանցում 40% [2,3,5,6,9]:

Որոշ հեղինակներ գրնում են, որ առ այսօր ճառագայթաբուժումը հիմնականում օգտագործվում է ամոքիչ նպատակներով, այն էլ միայն այն դեպքերում, երբ հնարավոր չէ հեռացնել ուռուցքը տեղային մեծ տարածվածության կամ այլ հանգամանքների պատճառով, ինչպես նաև նախափրահատական կամ հետփրահատական շրջաններում, որպես լրացում վիրահատական բուժմանը: Հակաուռուցքային դեղորայքային բուժումը, պայմանավորված արդյունավետ դեղամիջոցների բացակայությամբ, առայժմ լայն կիրառում չի ստացել:

Նյութը և մեթոդները

Աշխատանքում վերլուծվել են Ուռուցքաբանության Գիտական Կենտրոնում (ՈԿԿ) 1980-2000թթ. ժամանակահատվածում փափուկ հյուսվածքների սարկոմաներով 343 հիվանդների հետազոտման, բուժման և հետագա պարբերական հսկողության արդյունքները:

Մեր տվյալների համաձայն, փափուկ հյուսվածքների սարկոմաները տղամարդկանց և կանանց մոտ հանդիպում են նույն հաճախականությամբ (51,6%, $P < 0,001$), հիմնականում 40-70 տարեկանների մոտ: Ավելի հաճախ ախտահարվում են վերջույթները, ընդ որում սրտի ինները երկու անգամ ավելի հաճախ (38,9%), քան վերին վերջույթները (18,4%): 36,2% դեպքերում ախտահարվում են իրանի փափուկ հյուսվածքները, իսկ «այլ տեղակայման» ախտահարումները կազմում են 6,5%:

Մեր դիտարկումներում սարկոմայի առավել հաճախ հանդիպող հյուսվածաբանական ձևը հանդիսանում է ֆիբրոսարկոման, որն այս ուռուցքների ընդհանուր կառուցվածքում

կազմել է 30,6%, այնուհետև «այլ» խմբի մեջ ընդգրկվող հյուսվածաբանական տարատեսակները՝ 15,5%, որն իր մեջ ներառում է ավելույար սարկոման, լեյոմիոսարկոման, արտակամախային խոնդրոսարկոման և օսթեոսարկոման, չարորակ շարակցահյուսվածքային հիսթիոցիտոման, չարորակ մեզենխիմոման, չարորակ շվանոման: Ըստ հաճախականության երրորդ տեղում է չարորակ հեմանգիոցիտոման՝ 15,2%, հաջորդը փնովիալ սարկոման 11,9%: Լիպոսարկոման կազմել է 9%, իսկ ռաբդոմիոսարկոման՝ 8,2%: Նամենաբարբար հազվադեպ հանդիպող հյուսվածաբանական ձևերից են անգիոսարկոման՝ 7,3% և չղասակարգվող սարկոման՝ 2,3%:

Նիվանդների ամենամեծ թիվը ինչպես առաջնային (81 դիտարկում), այնպես էլ կրկնված (60 դիտարկում) ուռուցքներով, եղել է հիվանդության III փուլում: Նիվանդության զարգացման II փուլ արձանագրվել է 104 հիվանդի մոտ, IV փուլը՝ 67, իսկ I փուլը՝ 25-ի մոտ: Բոլոր դիտարկումներում ախտորոշումը հաստատվել է հյուսվածաբանորեն: Արդյունակ 1-ում բերված է հիվանդների բաշխումը խմբերի ըստ սրտացած բուժման եղանակի:

Աղյուսակ 1

Նիվանդների բաշխումն ըստ բուժման եղանակի

N	Բուժման եղանակը	Նիվանդների թիվը		
		առաջնային	կրկնված	ընդամենը
1	Զեն բուժվել	6 (2,8%)	3 (2,5%)	9 (2,8%)
2	Ախտաբանական	3 (1,4%)	2 (1,7%)	5 (1,5%)
3	Միայն վիրաբուժական	50 (23,3%)	24 (19,7%)	74 (21,9%)
4	Նախավիր. ճառ. թերապիա խոշոր ֆրակցիաներով+վիրահատ. բուժում	17 (7,9%)	10 (8,5%)	27 (8,0%)
5	Նախավիր. ճառ. թերապիա խոշոր ֆրակցիաներով+ԿՄԳԶ+համաժամանակա- ցում +վիրահատ. բուժում	28 (13%)	12 (9,9%)	40 (11,9%)
6	Նախավիր. ճառ. թերապիա խոշոր ֆրակցիաներով+ վիրահատ. բուժում+ճառ. թերապիա փոքրային եղանակներով	18 (8,4%)	10 (8,2%)	28 (8,3%)
7	Վիրահատ. բուժում +ճառ. թերապիա փոքրային եղանակներով	38 (17,7%)	22 (18,1%)	60 (17,8%)
8	Միայն ճառ. թերապիա փոքրային եղանակով	14 (6,5%)	7 (5,7%)	21 (6,2%)
9	Միայն քիմիոթերապիա	16 (7,4%)	9 (7,4%)	25 (7,4%)
10	Վիրահատ. բուժում + քիմիոթերապիա	13 (6%)	7 (5,7%)	20 (5,9%)
11	Քիմիոթերապիա+վիրահատական բուժում	12 (5,6%)	16 (13,1%)	28 (8,3%)
Ընդամենը		215	122	337

Նախավիրահատական ճառագայթային բուժումն անց ենք կացրել խոշոր բաժիններով կամ փոքրային եղանակով: Խոշոր բաժիններով ճառագայթային բուժումը անց է կացվել 5-6 Գր, օջախային միանվագ դոզայով 3-4 օրերի ընթացքում: Ընդ որում ճառագայթահարվել է ուռուցքային օջախը և սարկոմաբուժ քիմիոթերապիայի տարածման հնարավոր հարստացման շրջանը (գումարային օջախային դոզան՝ 18-24 Գր): Վիրահատական միջամտությունը կատարվել է ճառագայթահարումից հետո 24-48 ժ ընթացքում: Վերջի լավագույնից հետո, ելնելով ուռուցքի հյուսվածաբանական ձևից (հիմնականում ցածր տարբերակված, բարձր աստիճանի չարորակություն ունեցող ուռուցքներ), ճառագայթա-

բուժումը շարունակվել է փիպային եղանակով՝ զուամրային օջախային դոզան հասցնելով 60-70 Գ-ը:

Նախալիրահատական խոշոր բաժիններով ճառագայթային բուժումը, որպես նախալիրահատական հակառուսացային ազդեցության եղանակ, մենք կիրառել ենք ինչպես մեկուսի, այնպես էլ զուգակցելով այն իոնիզացնող ճառագայթների նկատմամբ ուռուցքային բջիջների զգայնությունը բարձրացնող եղանակների հետ: Որպես այդպիսին օգտագործվել է կարճաբև առնետաբև գերշաքարարյունություն (ԿԱԳՇ) [4]: ԿԱԳՇ-անց ենք կացրել հետևյալ կերպ. ուռուցքի 4-6 Գ-ը միանվագ դոզայով ճառագայթահարումից 0,5-1,0 Ժ հետո հիվանդին երեք ժամվա ընթացքում ներերակային կաթիլային ճանապարհով ներարկվում է գլյուկոզայի 40% լուծույթ: Ընդ որում քվյալ ժամանակահատվածում արդյան մեջ գլյուկոզայի խտությունը պահպանվում է 22-30 մմոլ/լ մակարդակի վրա: Գլյուկոզայի ներարկումը սկսվում է օրվա առաջին կեսին (ժամը 9-ից 10-ը), հիվանդի անոթի վիճակում արմնկային երակից: ԿԱԳՇ-ի մեկ սեանսի ընթացքում ներարկվում է գլյուկոզայի 1200-1500 մլ 40% լուծույթ: Գերշաքարարյունության սեանսների ժամանակ, հնարավոր բարդություններից խուսափելու նպատակով ներարկել ենք նաև կալիումի և նատրիումի իզոտոնիկ լուծույթներ (1000-1500 մլ):

Իոնիզացնող ճառագայթների արդյունավետությունն էլ ավելի բարձրացնելու նպատակով, առնետաբև կարճաբև գերշաքարարյունությանը զուգահեռ, կիրառվել է նաև ուռուցքային բջիջների փրոնման փուլի համաժամանակահատվածում: Բուժումն անց ենք կացրել հետևյալ եղանակով. առաջին օրը ադրիամիցինը ներարկվել է ն/ն 75 մգ/մ² դոզայով: Առաջին օրվանից, ադրիամիցինի ազդեցության ֆոնի վրա, հիվանդները սկսեցին են խոշոր բաժիններով ճառագայթաբուժում (5-6 Գ-ը 3-4 օրվա ընթացքում, ԳՕԴ - 18-24 Գ-ը): Քանի որ ՓՆՄ-ների բջիջների բաժանման փուլի միջին տևողությունը երկու օր է [4, 5], ապա ճառագայթաբուժման 3-4 օրերի ընթացքում բջիջների հիմնական մասը զորնվում է ռադիոզգայուն ջշ փուլում: Երկրորդ օրվանից, ճառագայթային սեանսներից անմիջապես հետո, անց է կացվել ԿԱԳՇ 2-3 սեանս: Վիրահատական միջամտությունը կատարել ենք 48 ժամից ոչ ուշ:

Փափուկ հյուսվածքների սարկոմաների համակցված բուժման մեջ մենք որոշակի նշանակություն ենք տվել նաև հետվիրահատական օժանդակ քիմիոթերապիային, որն անց ենք կացրել մետոքրեքսատի մեծ դոզաներով, լեյկովորինի ֆոնի վրա [1-4, 7, 8]:

Բուժման սխեման հետևյալն է՝ մետոքրեքսատը ներարկել ենք ներերակային կաթիլային ճանապարհով 10-24 Ժ ընթացքում 400-500 մգ/կգ դոզայով միջինում 7,52 Գ/մ²: Այս ընթացքում հիվանդին ներարկվել է 3-3,5 լ հեղուկներ մեկ քառակուսի մետր մակերեսի հաշվարկով՝ մետոքրեքսատի քրոսիկ ազդեցությունը նվազեցնելու համար: Այն դեպքերում, երբ մեզի pH-ը ցածր է եղել 7,0-ից, հեղուկների և հիդրոկարբոնատի ներարկումը սկսել ենք մետոքրեքսատի ներարկումից 12 ժամ առաջ: Մետոքրեքսատը չի ներարկվել այնքան ժամանակ, քանի դեռ մեզի pH-ը չի դարձել 7,0 և ավելի: Լեյկովորինը ներարկել ենք մետոքրեքսատի ներարկման ավարտից երկու և վեց ժամ անց ներերակային, 15 մգ/մ² դոզայով:

Արդյունքներ և քննարկում

Նայարին է, որ չարորակ նորագոյացությունների բուժման հեռավոր արդյունքները հանդիսանում են այն հիմնական և գլխավոր չափանիշը, որով գնահատվում է բուժման եղանակի արդյունավետությունը:

Մեր հետազոտությունների արդյունքում պարզեցինք (աղ. 2), որ VIII և IX խմբերի հիվանդների կյանքի տևողությունը չի գերազանցել երեք տարին, ինչը մենք բացատրում ենք քիմիոթերապիայի և ճառագայթաբուժման ցածր արդյունավետությամբ, հատկապես այն դեպքերում, երբ վերջիններս օգտագործվում են իբրև փափուկ հյուսվածքների սարկոմաների բուժման ինքնուրույն եղանակ: Բուժման անբավարար արդյունքներ են արձանագրվել նաև նախալիրահատական քիմիոթերապիա սրացած հիվանդների խմբի

մոտ (VII խումբ, $P < 0,1$), որպեսզի եռամյա և հինգամյա ապրելիությունը համապատասխանաբար կազմել է 65,0+10,9% և 45,0+11,4%: Ապրելիության ամենաբարձր մակարդակը, 80,0+6,3% և 62,5+7,6%, գրանցվել է հիվանդների այն խմբի մոտ, որպեսզի համակցված բուժումը սկսվել է նախափրահաբուսական շրջանում կարճաժամ արհեստական գերշաքարայրությունության և բջիջների բաժանման փուլի համաժամանակացման ֆոնի վրա անցկացված խոշոր բաժիններով ճառագայթաբուժամբ (V խումբ, $P < 0,01$): Բուժումը միայն վիրահատությամբ սահմանափակված հիվանդների մոտ (I խումբ) այս ցուցանիշը կազմել է համապատասխանաբար 56,7+5,7% և 40,5+5,7%: Նախափրահաբուսական խոշոր բաժիններով, հերթափրահաբուսական սրանդարտ եղանակով, ինչպես նաև նրանց զուգակցմամբ համակցված բուժում ստացած հիվանդների (II-IV խմբեր, $P > 0,1$) եռամյա ապրելիությունը 2-4% բարձր է, քան միայն վիրահատությամբ բուժված հիվանդների մոտ, չնայած որ նրանց միջև վիճակագրորեն հավասարի տարբերություն չի դիտվում:

Աղյուսակ 2

Բուժման հեռավոր արդյունքների պարզեցրել կախված բուժման եղանակից

Հիվանդների խմբերը	ընդամենը	Հսկողության ժամկետները (ըստ տարիների)					
		3			5		
		դիտարկված	մահացած	ոչ	դիտարկված	մահացած	ոչ
I	74	70	32	42(56,7+5,7%)	40	44	30(40,5+5,7%)
II	27	26	11	16(59,2+9,6%)	16	15	12(44,5+9,7%)
III	60	57	25	35(58,3+6,3%)	34	34	26(43,3+6,4%)
IV	28	26	11	17(60,7+9,0%)	16	15	13(46,4+9,6%)
V	40	39	8	32(80,0+6,3%)	32	15	25(62,5+7,6%)
VI	20	18	7	13(65,0+10,9%)	13	11	9(45,0+11,4%)
VII	28	25	20	8(28,5+8,6%)	5	26	2(7,1+4,9%)
VIII	21	17	21	-	-	-	-
IX	25	20	25	-	-	-	-

Այսպիսով, հեռագոյությունների արդյունքների վերլուծությունը վկայում է, որ համակցված բուժումը, մասնավորապես արհեստական կարճաժամ գերշաքարայրությունության և բջիջների բաժանման փուլի համաժամանակացման պայմաններում զգալիորեն բարելավում է բուժման հեռավոր արդյունքները՝ բարձրացնում է ապրելիության մակարդակը:

Поступила 15.11.2000

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ САРКОМ МЯГКИХ ТКАНЕЙ

Р.Г. Саргсян

В работе проанализированы отдаленные результаты комбинированного лечения 343 больных саркомами мягких тканей. Анализ результатов исследования показал, что комбинированное лечение, в частности, с применением кратковременной искусственной гипергликемии и синхронизации цикла клеточного деления, существенно улучшает отдаленные результаты лечения.

LONG-TERM RESULTS OF THE TREATMENT OF SOFT TISSUE SARCOMAS

R.G. Sargsyan

The long-term results of treatment of 343 patients with soft tissue sarcomas treated in various ways and the reasons of death are represented in the work. The results of the study reveal that combined treatment with artificial short-term hyperglycemia and synchronization of cells' splitting phase in particular, significantly improves the long-term results of the treatment.

ЛИТЕРАТУРА

1. Астрахан В.И., Соколов Ю.Н. В кн. Опыт полихимиотерапии ангиогенных сарком. Современное состояние химиотерапии злокачественных опухолей. Рига, 1968.
2. Дробнер Г.И., Маренко В.В., Коваленко А.В., Беляевский В.В. Результаты комплексного лечения сарком мягких тканей. Тез. межгос. симп. Опухоли мягких тканей, Ярославль, 1992, с. 18.
3. Панков А.К., Непомнящая Е.М., Салатов Р.Н. Клинико-морфологические изменения при внутриопухолевом введении химиопрепаратов больным саркомами мягких тканей. Тез. межгос. симп. Опухоли мягких тканей, Ярославль, 1992, с. 42.
4. Саргсян Р.Г., Галстян А.М. Возможности полирадиомодификации в комплексном лечении сарком мягких тканей. Тезисы II съезда онкологов стран СНГ. Киев, 2000, с.815.
5. Чиссов В.И., Павлов И.Н., Сливинская З.П. и др. Диагностика и лечение сарком мягких тканей. Методические рекомендации, Москва, 1985.
6. Barbieri E., Frezza G., Martelli O. et al. Tumori, 1998, Mar-Apr, 84(2), p.167.
7. Debourdeau P., Gros P., Lotz J.P. et al. Presse Med., 1997, Dec, 6, 26, p.1867.
8. Elias A.D. Semin. Oncol., 1998, Apr, 25, 2, p.19.
9. Fischer A., Ludemann M., Schulte-Monting J. Zentralbl. Chir., 1997, 122, 10, p. 901.

ОСНОВНЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ НЕКРОЗА КУЛЬТИ ПОСЛЕ ДИСТАЛЬНЫХ РЕЗЕКЦИЙ

А. А. Хачатрян

*/Ереванский государственный медицинский университет им. М.Гераци,
кафедра общей хирургии/
375025 Ереван ул. Корюна, 2*

Ключевые слова: некроз культи желудка, основные факторы риска, дистальная резекция желудка

Некроз культи желудка – осложнение дистальной резекции желудка, характеризующееся тем, что на передней или задней стенке культи желудка вне линии анастомоза появляются различной величины некротические участки с тенденцией к перфорации.

Принято считать, что некроз желудочной стенки – специфичное осложнение селективной проксимальной ваготомии. Что касается резекции желудка, то в литературе господствует мнение, что данное осложнение встречается редко, в основном после высоких (субтотальных) резекций. Вместе с тем, есть единичные сообщения о некрозах культи желудка, развившихся после резекций 2/3, 3/4 желудка. При этом причины развития некроза культи желудка после таких типичных резекций не обсуждаются.

На основе анализа клинического материала (12 наблюдений некроза культи желудка) и литературных данных [1,3,5,7–9] мы пришли к выводу, что основными факторами риска развития некроза культи желудка являются нарушение кровоснабжения культи желудка, травма стенки желудка, панкреатит, флегмона культи желудка.

Нами установлено, что основное значение в развитии некроза культи желудка после дистальной резекции имеет нарушение кровоснабжения через систему восходящей ветви левой желудочной артерии и коротких артерий желудка. Восходящие ветви левой желудочной артерии, которые кровоснабжают область кардии, дна желудка и пищевод, имеют огромное потенциальное значение в кровоснабжении верхних отделов желудка. Сохранение их во время резекции желудка необходимо для восстановления кровоснабжения его культи. Так, по данным экспериментальных исследований, деваскуляризация и мобилизация желудка для резекции 2/3 его с сохранением только восходящих ветвей левой желудочной артерии не приводит к нарушению кровоснабжения в культе желудка. Сохранение коротких артерий при резекции 2/3 желудка способствует быстрому и лучшему восстановлению кровоснабжения культи желудка [10].

При проведении экспериментов на модели культи желудка выяснилось, что перевязка левой желудочной артерии у чревного ствола с сохранением ее восходящих ветвей не влияет на наполнение сосудов культи желудка контрастной массой.

При скелетизации от сосудов малой кривизны с перевязкой восходящих ветвей левой желудочной артерии и наложении на желудок клеммы Пайра на 4 см ниже пищевода имелись дефекты наполнения сосудов контрастной массой в пределах сохраненной части малой кривизны. При таком же уровне наложения клеммы и перевязке левой желудочной артерии около места ее отхождения и при оставлении ее желудочных (восходящих) ветвей на малой кривизне сосуды подслизистого слоя всей остающейся части желудка хорошо наполнялись во всех опытах [8].

Важность кровоснабжения через систему восходящей ветви левой желудочной артерии подтверждается также на примере нашего наблюдения: у больного некроз области дна культи желудка развился после релапаротомии по поводу кровотечения из культи желудка и лигирования малой кривизны. В данном случае лигирование малой кривизны привело к нарушению кровоснабжения через систему восходящей ветви левой желудочной артерии и развитию ишемического некроза области дна культи желудка.

Одной из основных причин развития некроза культи желудка является также скелетирование желудка в области большой кривизны выше уровня пересечения органа, что приводит к нарушению кровоснабжения культи желудка в области большой кривизны.

Изучение влияния перевязки сосудов большой кривизны на наполнение сосудов контрастной массой выявило следующее: при выключении сосудов большой кривизны выше линии пересечения (примерно на 4 см) с сохранением лишь нескольких коротких сосудов желудка контрастное вещество наполняет сосуды подслизистого слоя культи желудка только вблизи большой кривизны в области дна (фактически, в области сохраненных сосудов большой кривизны). Дефекты наполнения отмечались на обеих стенках желудка в пределах 5–32% от общей площади культи желудка [8]. Кроме того, имеется определенная зависимость между числом сохраняемых стволов коротких сосудов и длиной участка желудочной стенки по большой кривизне, в которой при трансиллюминации определяется пульсирующий кровоток. Так, во всех случаях перевязки двух или трех коротких сосудов длина жизнеспособной зоны в скелетированной части желудка не превышала 2–4 см; если все короткие сосуды сохранялись, длина этого участка равнялась 6–7 см [5,9]. Из этого видно, что короткие сосуды, оставленные выше линии пересечения органа, не всегда в состоянии обеспечить достаточное кровоснабжение культи желудка.

Роль скелетизации большой кривизны желудка выше уровня пересечения органа в развитии некроза культи желудка подтверждается также на нашем следующем примере: во время резекции желудка было обнаружено, что селезенка на большом протяжении спаяна по большой кривизне с желудком, что потребовало ее выделения с перевязкой коротких сосудов желудка выше уровня пересечения органа; в послеоперационном периоде развился некроз культи желудка ближе к большой кривизне.

Таким образом, скелетизация культи желудка по большой кривизне выше уровня пересечения органа является одним из главных факторов риска развития в послеоперационном периоде некроза культи желудка и может служить объяснением частого развития некроза в области большой кривизны.

В связи с этим фактором риска развития некроза культи желудка является также спленэктомия, что может привести к нарушению кровоснабжения культи желудка через короткие сосуды. Об этом свидетельствует также и тот факт, что большинство авторов отмечали развитие некроза культи желудка вблизи большой кривизны после спленэктомии [5,9]. Более того, как указывают Stallard et al. [11], ишемия большой кривизны желудка – возможное осложнение спленэктомии.

Следующим фактором риска развития некроза культи желудка является травматизация стенки желудка в процессе его резекции. В литературе есть сообщения о послеоперационных наружных свищах желудка, возникших вследствие травмы желудочной стенки во время операции [2]. Данный фактор отмечается главным образом при выраженном спаечном процессе, сквозном проколе стенки желудка при прошивании кровоточащего сосуда. Возникшая при этом внутристеночная гематома может привести в последующем к некрозу культи желудка [7].

Подобный механизм развития некроза культи желудка отмечался нами у 2 больных, у которых резекция желудка производилась в условиях выраженного спаечного процесса. Косвенно травматическая этиология в этих случаях подтверждается тем, что после ушивания некротического дефекта не последовало повторной перфорации. Между тем, если бы основной причиной при этом была ишемия, простое ушивание перфорационного отверстия без устранения истинной причины развития осложнения – ишемии привело бы к повторной перфорации стенки культи желудка, что мы наблюдали у 7 больных.

По данным литературы, некроз культи желудка может развиваться и вследствие давления, вызванного внутрибрюшным дренажем или из-за травмы стенки желудка назогастральным зондом, особенно при применении метода активной аспирации желудочного содержимого.

Фактором риска развития некроза культи желудка является также острый послеоперационный панкреатит, который чаще развивается после резекции желудка при пенетрации язвы в головку поджелудочной железы [4]. Выделение язвы в этих случаях сопряжено с опасностью повреждения ткани поджелудочной железы. Деструкция при послеоперационном панкреатите развивается сравнительно быстро [6]. Прогрессирующее течение панкреонекроза характеризуется периодом постнекротических и гнойных осложнений, который обычно начинается на 7–14-е сутки от начала заболевания. К висцеральным осложнениям в постнекротическом периоде относятся свищи желудка и кишечника. Общеизвестно также, что панкреонекроз нередко ведет к недостаточности швов анастомоза [6].

Следует отметить, что в литературе не обсуждается роль панкреатита в качестве фактора риска развития некроза культи желудка. Между тем, имеется сообщение [3], свидетельствующее о 8 случаях некроза культи желудка, когда первичным осложнением был острый панкреатит, который привел к образованию дефектов на стенке кишки и желудка. При релапаротомии установлен некроз с перфорацией желудка или тонкого кишечника “как результат переваривающего действия сока поджелудочной железы” [3].

Роль панкреатита как фактора риска развития некроза культи желудка подтверждается и на нашем примере. В частности, мы наблюдали больного, у которого первичным осложнением был геморрагический панкреонекроз с несостоятель-

ностью швов культи ДПК. Впоследствии у больного открылся желудочный свищ (по внутрибрюшному дренажу — обильное желудочное содержимое), что соответствовало по срокам периоду постнекротических осложнений панкреонекроза. Релапаротомия выявила некроз культи желудка и некроз петель кишечника. Следует отметить, что наличие геморрагического панкреонекроза было подтверждено также патанатомически.

В целом из 65 резекций желудка, произведенных на фоне пенетрации язвы в поджелудочную железу или осложнившихся развитием послеоперационного панкреатита, мы наблюдали 6 случаев некроза культи желудка, что составляет 9%, тогда как на 2977 резекций желудка, при которых не наблюдалось пенетрации язвы в поджелудочную железу или которые не осложнялись послеоперационным панкреатитом — 6 случаев некроза культи желудка, что составляет 0.2%. Методом chi-square выявлена статистически достоверная положительная ассоциация между послеоперационным панкреатитом или пенетрацией язвы в поджелудочную железу и развитием некроза культи желудка ($p < 0.05$).

Редкой причиной развития некроза культи желудка является флегмона культи желудка. В работе И.Ф. Бородина [1] сообщается о развитии некроза культи желудка на основе ее флегмоны. Приведено также гистологическое подтверждение этого осложнения. Следует отметить, что флегмона культи желудка — крайне редкое и тяжелое осложнение раннего послеоперационного периода с неизвестной этиологией.

Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что нарушение кровоснабжения культи желудка, травматизация желудочной стенки, послеоперационный панкреатит являются главными факторами риска развития некроза культи желудка после его дистальной резекции. Мобилизация желудка с сохранением восходящей ветви левой желудочной артерии, скелетизация большой кривизны до уровня пересечения органа, атравматичная техника оперирования, профилактика послеоперационного панкреатита могут способствовать предупреждению развития некроза культи желудка.

Поступила 11.09.00

ՍՏԱՄՈՔՍԻ ԴԻՍՏԱԼ ՄԱՍՆԱՀԱՏՈՒՄԻՑ ՀԵՏՈՆ ԵՐԱ ՇԱՅՐԱՏԻ ՄԵՌՈՒԿԱՅՄԱՆ ԶԱՐԳԱՅՄԱՆ ՈՒՍԿԻ ՀԻՄՆԱԿԱՆ ԳՈՐԾՈՆԵՐԸ

Ա. Ա. Խաչատրյան

Մարմնքսի ծայրաքի մեռուկացումը սրամոքսի դիսքալ մասնահատման բարդություն է, որը բնորոշվում է սրամոքսի ծայրաքի առաջային կամ հետին պարի շրջանում անաստրոմոզի գծից վեր տարբեր չափերի նեկրոտիկ թափաձակման հակումով հապվածների գոյացմամբ: Գրականության տվյալների և 12 դիսքալկումների հետազոտության հիման վրա ներկայացված են սրամոքսի դիսքալ մասնահատումից հետո սրամոքսի ծայրաքի մեռուկացման զարգացման ռիսկի հիմնական գործոնները: Դրանք են՝ սրամոքսի ծայրաքի արյան մատակարարման խանգարումները՝ ծախ սրամոքսային զարկերակի վերընթաց ճյուղի կապման, սրամոքսի մեծ կորույթյան ավելորդ կմախքացման և կարճ անոթների կապումով սպլենիկոմիայի հետևանքով, սրամոքսի պարի վնասվածքը, պանկրեատիտը, սրամոքսի ծայրաքի ֆլեգմոնան:

MAIN RISK FACTORS OF GASTRIC STUMP NECROSIS DEVELOPMENT AFTER ITS DISTAL RESECTION

A. A. Khachatryan

Gastric stump necrosis is a complication of distal gastric resection, which is characterized by occurrence of necrotic foci on the anterior or posterior wall of gastric stump above the line of gastroenteroanastomosis with the tendency of perforation. Based on the analysis of literature data and 12 observations of this complication the main risk factors of gastric remnant necrosis development after distal gastric resection have been established. They are: blood supply disturbance of the gastric stump due to ligation of ascending branches of the left gastric artery, excessive mobilization of greater curvature of the stomach, and splenectomy with ligation of short gastric arteries; injury of the gastric wall; pancreatitis; the gastric stump phlegmone.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Бородин И.Ф., Бородин В.И.* Вестн. хирург., 1985, 9, с. 58.
2. *Ванцян Э.Н.* Наружные и внутренние свищи. М., 1990.
3. *Денисов В.П.* В кн.: Послеоперационные панкреатиты. Казань, 1976, с. 69.
4. *Доценко А.Н., Вансович В.Е.* Клин. хирург., 1990, 11, с. 48.
5. *Дружков Б.К.* Вестн. хирург., 1978, 3, с. 122.
6. *Ли А.Б., Цхай В.Ф.* Хирургия, 1991, 2, с. 122.
7. *Литтманн И.* Опертивная хирургия. Будапешт, 1985.
8. *Сибуль У.Ф.* Артериальные сосуды желудка и их значение при расширенной резекции. Автореф. дис. канд. Ленинград-Таллин, 1966.
9. *Соинов Н.Н.* Клин. хирург., 1972, 9, с. 64.
10. *Хамдамов Х.Х.* Кровоснабжение и иннервация культи желудка и гастроэнтероанастомоза после резекции: Автореф. дис. канд. Ташкент, 1969.
11. *Stallard S., McPherson S.G.* Scott. Med. J., 1990, June; 35(3):86.

ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ДО И ПОСЛЕ ЗАКРЫТИЯ ВТОРИЧНОГО ДЕФЕКТА МЕЖПРЕДСЕРДНОЙ ПЕРЕГОРОДКИ AMPLATZER СЕПТАЛЬНЫМ ОККЛЮДЕРОМ

А.Г. Зараелян

*/ЕрГМУ им. М. Гераци, детская больница "Aghia Sophia", Афины, Греция/
375025 Ереван, ул. Корюна, 2*

Ключевые слова: вторичный дефект межпредсердной перегородки (ВДМПП), терапевтическая катетеризация, внутрисердечные протезы, гемодинамика, эхокардиография

Гемодинамические изменения, обусловленные имплантацией Amplatzer септального окклюдера (АСО) и закрытием дефекта межпредсердной перегородки (МПП), нами оценивались с помощью М-mode и двухмерной трансторакальной эхокардиографии (2Д ТТЭ) через 24 ч, 1, 3, 6, 12, 18 и 24 месяцев после имплантации. Полученные показатели гемодинамики сравнивались с таковыми до окклюзии дефекта. С целью компенсации влияния возраста, роста и веса больных на различные показатели все исходные данные были приняты за 100%, а постимплантационные – высчитывались в процентах к своему исходному уровню.

Исследования 54 больных показали, что у 25 из них (46,3%) уже через 24 ч после имплантации АСО отмечалось повышение сократительной функции миокарда левого желудочка (ЛЖ), которое выражалось в увеличении конечно-диастолического диаметра (КДД) в среднем до 111,9% и уменьшении конечно-систолического диаметра (КСД) в среднем до 87,86% от исходного значения. Соответственно, конечно-диастолический объем (КДО) увеличивался в среднем до 130%, и конечно-систолический объем (КСО) уменьшался до 72,72% от исходного значения (рис. 1, 2). В связи с вышеуказанными изменениями отмечалось значительное возрастание показателей ударного объема (УО) до 164% и фракции изгнания (ФИ) в среднем до 168% от исходного уровня.

После имплантации АСО значительные изменения отмечались и со стороны правого сердца. В связи с закрытием шунта слева направо, а следовательно, и исчезновением объемной перегрузки правых отделов сердца и парадоксального движения МЖП непосредственно сразу после окклюзии межпредсердного дефекта уменьшались КДД правого предсердия (ПП) и ПДЖ (соответственно, в среднем до 83,9 и 76,37% от исходных величин). Значительно уменьшались также КСД ПП и ПДЖ (соответственно в среднем до 75,8 и 68,14% от исходных величин). Уменьшение КДД и более значительное уменьшение КСД ПП и ПДЖ (изменения более выражены в ПДЖ) вместе с исчезновением парадоксального движения МЖП отмечалось увеличение также сократительной функции и правых отделов сердца.

После имплантации АСО значительные сдвиги произошли также со стороны показателей сократительной функции левого предсердия (ЛП). Объем быстрого наполнения (ОБН) ЛЖ увеличился в среднем до 122,6% от исходного уровня.

Значительно возросли объем медленного наполнения (ОМН) ЛДЖ и объем систолы предсердий (ОСП) в среднем до 205,4% и 264,1% от исходных значений соответственно. Эти изменения, безусловно, указывают на значительное улучшение сократительной функции ЛП после имплантации АСО. В связи с увеличением ОСП, а также ОМН и ОБН ЛДЖ значительно увеличивался также индекс опорожнения ЛП (ИОЛП), что объясняется согласно закону Франка-Старлинга. У обследованных нами 54 больных непосредственно сразу или через 24 ч после имплантации АСО ИОЛП возрастал, составляя 125% по сравнению с исходным уровнем (рис. 2).

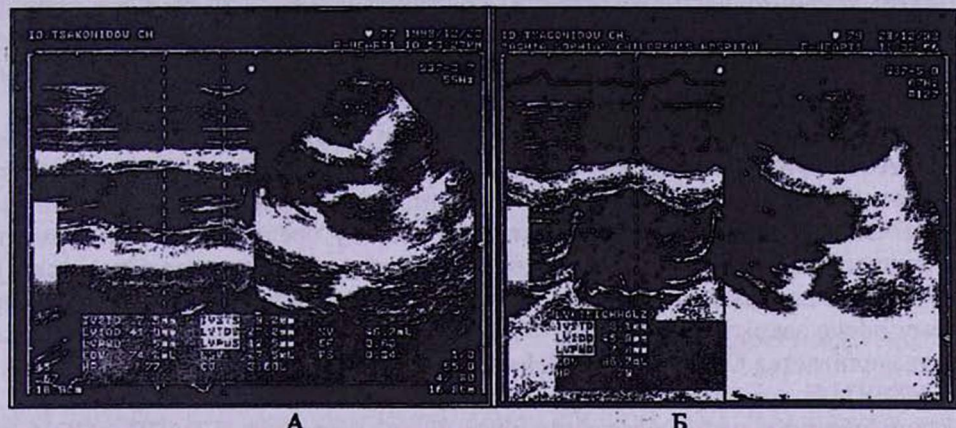


Рис. 1. М-mode и 2ДТТЭ левого и правого желудочков до и после имплантации АСО.

А – до имплантации АСО. Отмечается парадоксальное движение межжелудочковой перегородки (МЖП) и как следствие, – сниженная сократительная функция ЛЖ и дилатированность правого желудочка (ПЖ).

Б – после закрытия дефекта АСО. Отмечается исчезновение парадоксального движения МЖП и, как следствие, нормализация размеров желудочков с повышением их сократительной функции.

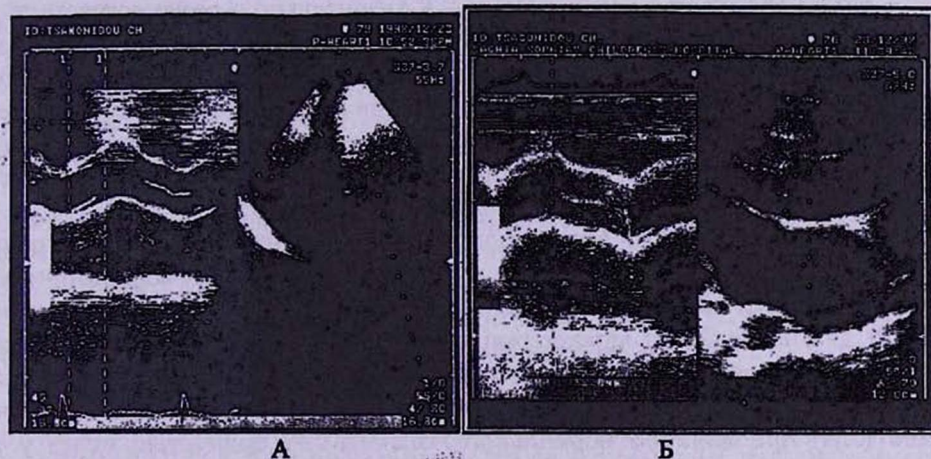


Рис. 2. М-mode и 2Д ТТЭ ЛП и аорты до и после имплантации АСО.

А – до имплантации АСО. Заметно расширение полости ЛП и, как следствие, его сниженная сократительная функция и гиподинамическое состояние аорты.

Б — после закрытия дефекта. Отмечается нормализация размеров ЛП и, как следствие, повышение его сократительной функции. Аорта полнокровна и нормодинамична.

Вышеуказанные изменения сократительной функции ЛП и ЛЖ в постимплантационный период, вероятно, обусловлены тем, что до окклюзии дефекта определенное количество крови (ДМПШток) сбрасывалось из ЛП через межпредсердный дефект в ПП, и только часть ее попадала в ЛЖ. После закрытия дефекта все количество крови, поступающее в ЛП, накапливалось в нем без сброса в ПП и выбрасывалось в ЛЖ. По закону Франка-Старлинга увеличившийся объем крови в ЛП (в связи с отсутствием лево-правого шунта) сильнее растягивает его стенки и, следовательно, увеличивает силу сокращения. Увеличенный объем крови (по сравнению с объемом крови до закрытия дефекта) поступает в ЛЖ, и по тому же принципу возрастает сила сокращения и ЛЖ. В связи с вышеуказанными изменениями отмечалось значительное возрастание показателей УО и ФИ по сравнению с исходным уровнем.

Различная степень увеличения ОСП, ОМН и ОБН у больных с имплантированным АСО обусловлена тем, что исходно при наличии лево-правого шунта они были изменены по-разному. Наиболее значительно по сравнению с нормой были снижены показатели ОСП, так как именно в систолу предсердий в основном происходит шунтирование крови слева-направо, которое умеренно продолжается в фазу медленного наполнения и совсем незначительно – в фазу быстрого наполнения. Поэтому после закрытия дефекта АСО в связи с отсутствием шунта значительно все же увеличивается ОСП, затем ОМН и ОБН, в связи с чем значительно возрастает также ИОЛП [8].

Таким образом, непосредственно сразу после закрытия ВДМПШ АСО у всех обследованных нами больных отмечалось увеличение сократительной функции ЛП и ЛЖ относительно нормальных показателей. Через 3–6 месяцев после имплантации АСО отмечалось возвращение показателей сократительной функции ЛП и ЛЖ к нормальному уровню. Этот феномен можно объяснить также с позиций закона Франка-Старлинга. После закрытия дефекта и в условиях отсутствия межпредсердного шунта количество крови в ЛП и ЛЖ значительно и резко возрастает, но в пределах возрастной нормы. Это приводит к несколько большему растяжению миокарда ЛП и ЛЖ, но без объемной их перегрузки. В связи с этим сила их сокращения резко возрастает по сравнению с исходными величинами и даже несколько превосходит возрастные нормы. Однако с течением времени в связи с отсутствием шунта и каких-либо объемных перегрузок в правых и левых камерах сердца показатели гемодинамики стабилизируются и возвращаются к норме [8].

Через 12 месяцев после имплантации АСО была произведена контрольная диагностическая катетеризация сердца с внутрисердечными гемодинамическими измерениями. У всех обследованных больных (из 54 больных 30 были подвергнуты повторной диагностической катетеризации) сатурация в правых и левых отделах сердца соответствовала возрастным нормативным показателям. Существующий до имплантации АСО градиент систолического давления между ПЖ и легочной артерией (ЛА) при наличии нормального клапана ЛА полностью исчез у всех больных без исключения. Интракатетеризационный уровень давления в ПП и ЛП, ПЖ и ЛА полностью восстановился до нормальных показателей (рис. 3).

В ходе диагностической катетеризации была произведена контрастная ангиография ЛА, в левофазе которой опасифицировалось левое предсердие. Из 30

больных, подвергнутых диагностической повторной катетеризации, только у одного был зафиксирован тривиальный шунт диаметром менее 1 мм. У всех больных позиция АСО была правильной и стабильной. Сам АСО приобрел более плоскую форму со сближенными друг к другу дисками, что объяснялось завершением его неоканализации [1-7]. В течение последующих сроков наблюдения (12-14 мес.) существенных изменений нами не зарегистрировано.

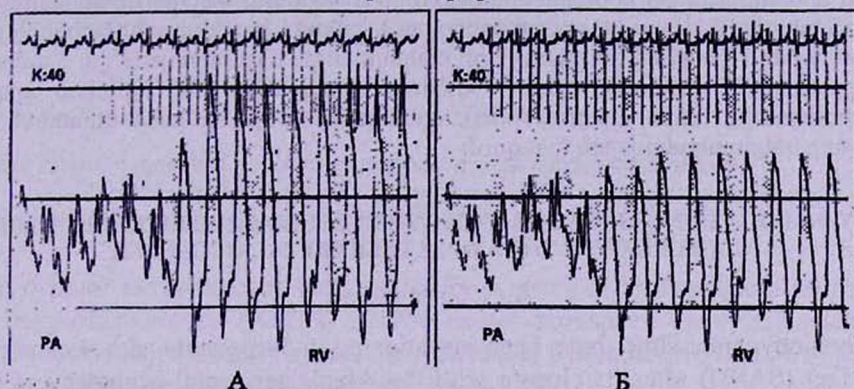


Рис. 3. Интракатетеризационная регистрация градиента давления между ПДЖ и ЛА до и после имплантации АСО.

А — до имплантации АСО. Между ПДЖ (RV) и ЛА (PA) зафиксирован градиент давления 20-25 мм рт.ст. Б — после имплантации. Между ПДЖ (RV) и ЛА (PA) градиент давления не зафиксирован.

В литературных источниках данные о гемодинамических изменениях после имплантации АСО весьма ограничены [1-7]. В основном приводятся данные количественной оценки резидуального шунта и изменений диаметра и давления ПДЖ. Как отмечают Masuga J. et al. [3], у всех без исключения больных с ВДМП и левым шунтом отмечается объемная перегрузка ПП и ПДЖ, которая исчезает почти у всех больных после закрытия дефекта АСО [1, 3]. Pedra S.R. et al. [5] отмечают, что через месяц после имплантации АСО дилатированный диастолический диаметр ПДЖ уменьшается на 11,1%, а через 3 месяца — на 25,9% по сравнению с величинами до закрытия дефекта. Данные, приводимые в литературных источниках, аналогичны полученным нами результатам — уменьшение диаметра ПДЖ на 23,7% на 3-й месяц после имплантации АСО. Кроме того, как отмечают Zabala A. et al. [6], после имплантации АСО уровень давления в ПДЖ и ЛА возвращается к своим нормативным показателям, что также аналогично полученным нами результатам.

В течение короткого и длительного наблюдения в постимплантационном периоде тромбоэмболических осложнений не отмечалось.

Поступила 15.03.01

ՀԵՄՈԴԻՆԱՄԻԿԱՅԻ ՓՈՓՈԽՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ ՄԻՋՆԱԽԱՍԻՍԱՅԻՆ ՄԻՋՆԱՊԱՏԻ ԵՐԿՐՈՐԴԱՅԻՆ ԴԵՖԵԿՏԻ AMPLATZER ՊՐՈԹԵԶՈՎ ՓԱԿՈՒՄԻՑ ՀԵՏՈ

Ա.Հ. Զարայեյան

Մեր կողմից հերազդովել է միջնախաստրային միջնապարի երկրորդային դեֆեկտի Amplatzer պրոթեզով փակումից հետո առաջացած հեմոդինամիկայի փոփոխությունները 54 հիվանդների մոտ: Հեմոդինամիկական ցուցանիշները որոշվել են 2-D և M-mode

տրանսթորակալ և տրանսէզոֆագեալ արձագանքաւորագրական մեթոդներով: Մեր հետազոտութեանները ցույց են տվել, որ միջնախտաբարային միջնապարի երկրորդային դեֆեկտի Amplatzer պրոթէզով փակումից 24 ժամ անց հիվանդների 37% մոտ նշվում է ձախ փորոքի կծկողականության բարձրացում: Զգալի կծկողականության բարձրացում տեսիլ էր ունեցել նաև ձախ նախասրտի կողմից: Անհրաժեշտ է նշել, որ չնայած պրոթէզի մտնողական թելերի կառուցվածքին, շնորհիվ նրա ունիկալ հատկություններին, մեր կողմից չի գրանցվել սրտի կծկողականության որևէ իջեցում: Ավելին՝ վիրահատությունից 24 ժամ անց նկատվում է նրա կտրուկ բարձրացում, անգամ նորմալի սահմաններից ավելի, որը վերադառնում է նորմալ ցուցանիշների մակարդակին միջամտությունից 3 ամիս հետո: Ներաբերական է, որ նույն արտաքին շրկման նպատակով անց կացված սրտի բաց վիրահատությունից հետո, որպես օրինակ, գրանցվում է սրտամկանի վնասման համար բնորոշ սրտի կծկողականության նվազում:

HEMODYNAMIC CHANGES BEFORE AND AFTER SECUNDUM ATRIAL SEPTAL DEFECT CLOSURE WITH THE AMPLATZER SEPTAL OCCLUDER

A.G. Zarayelyan

The hemodynamic shifts have been investigated in 54 patients with secundum atrial septal defect (SASD) after its closure with the Amplatzer septal occluder (ACO). The hemodynamic indices have been evaluated by 2-D and M-mode transthoracic and transesophageal Echo-CG methods.

The results of the research have shown that 24 hrs after SASD closure with ACO in 37% of the patients a significant increase in the left ventricle and left atrium contractility are observed.

It should be stated that despite the metal wires, owing to the unique constriction of the Amplatzer device, in none of the patents any decrease in the heart contractility has been found. Moreover, 24 hrs after the intervention we registered an elevation of it, which even exceeded the normal levels and normalized by the 3d month after the intervention.

It is important to note that in case of the open heart surgery of SASD, as a rule, a decrease of cardiac contractility is registered, peculiar to myocardial damage.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hijazi Z.M., Cao Q., Patel H.T. et al. Am. J. Cardiol., 2000, Jun 1; 85(11): 1387.
2. Konstadopoulou G.N., Papadopoulos G.S., Karanasios E.S. et al. Left atrial mechanical function following atrial septal defect closure with the Amplatzer duct occluder. Abstract book. 7th Balkan Meeting on Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery, Athens, Greece, Nov. 2000.
3. Masura J., Gavara P., Formanek A., Hijazi Z.M. Cathet. Cardiovasc. Diagn., 1977 Dec, 42(4):388.
4. Mechmeche R., Boussaada R. Tunis Med., 2000 Jan; 78(1):75.
5. Pedra C.A., Pihkala J., Nykanen D.G., Benson L.N. Heart, 2000 Jan; 83(1):94.
6. Zabala Argueles J.I., Garcia E., Zunzunegui Martinez J.L et al. Rev. Esp. Cardiol., 2000 Jan, 53(1):21.
7. Zamora R., Rao P.S., Lloyd T.R., Beekman R.H. 3rd, Sideris E.B. H. Am. Coll. Cardiol., 1998 Mar 1; 31(3): 674.
8. Zarayelyan A.G., Thanopoulos B.D. Heart function and hemodynamic changes after secundum ASD occlusion with the Amplatzer device. Abstract book. 7th Balkan Meeting on Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery, Athens, Greece, 24-25 Nov., 2000.

УДК 615.12-008.46.616-008-615.015.23

**ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ АНТАГОНИСТОВ КАЛЬЦИЯ И ИХ ЭФФЕКТИВНОСТЬ
ПРИ ЛЕЧЕНИИ ЗАСТОЙНОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ**

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

*/Институт кардиологии им. Л. А. Оганесяна МЗ РА/
375044 Ереван, ул. П. Севака, 5*

Ключевые слова: сердечная недостаточность, систолическая дисфункция, диастолическая дисфункция, антагонисты кальция, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

Вопрос о роли антагонистов кальция (АК) в лечении хронической застойной сердечной недостаточности (ХЗСН) долгое время оставался дискуссионным. С одной стороны, препараты этой группы признавались вазодилататорами, с другой, — наделались кардиодепрессивным действием [9, 14, 25].

Однако накопленный с годами клинический опыт позволил подвести своеобразный итог действия АК. Положительными сторонами препаратов этой группы были признаны наличие гипотензивного эффекта, снижение уровня вазоконстрикторного эндотелина-1 и общего периферического сопротивления, а также отсутствие клинически значимого отрицательного инотропного действия. Между тем, в середине 80-х гг, когда в клинике утвердилась необходимость разграничения систолической и диастолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ), не было еще выявлено сколько-нибудь существенного влияния препаратов этой группы на фазы диастолы, хотя их воздействие уже тогда некоторыми авторами [12] признавалось теоретически обоснованным.

Было доказано, что общим для всех АК является конкурентный антагонизм в отношении потенциалзависимых кальциевых каналов миокарда и гладкомышечных клеток сосудистой стенки. Почти одновременно с этим появились работы, в которых утверждалось, что АК при ХЗСН, блокируя медленные кальциевые каналы и уменьшая содержание внутриклеточного кальция, способствуют нормализации диастолы гипертрофированного миокарда [16, 26].

Важными считалась, доказанная во многих исследованиях регрессия гипертрофированного миокарда у больных гипертонической болезнью и благотворное влияние АК на нарушенную диастолическую функцию [3, 7, 14, 23, 24].

Однако в литературе вопрос эффективности АК при лечении ХЗСН освещен недостаточно. Целью данного исследования является выяснение показаний и эффективности АК при лечении ХЗСН.

Материал и методы

Под нашим наблюдением находился 31 больной с ХЗСН (средний возраст 61 ± 4.5 лет, мужчин—21, женщин—10), из которых 22 в прошлом перенесли ИМ, у 20 выявлена артериальная гипертензия. По степени выраженности клинических признаков ХЗСН все больные были отнесены к III ФК по NYHA. Методом эхокардио-

графии в динамике до и после лечения оценивалась систолическая и насосная функции ЛЖ – конечные систолический (КСО) и диастолический (КДО) объемы ЛЖ, фракция выброса (ФВ), фракционное укорочение (ФУ), скорость сокращения циркулярных волокон миокарда (V_{cf}).

По степени изменения доплеровского спектра трансмитрального диастолического потока в покое оценивалась структура диастолического наполнения ЛЖ. При этом определялись скорость раннего наполнения ЛЖ (V_e), максимальная скорость потока в систолу предсердий (V_a), отношение V_e/V_a , отражающие структуру диастолического наполнения ЛЖ и время замедления (ВЗ) кровотока в фазу быстрого наполнения. Исследования повторялись по окончании трехнедельного курса лечения.

В дополнение к базовой терапии диуретиками и ингибиторами АПФ 12 больным назначался нифедипин пролонгированного действия в дозе 40 мг/сут. и 19 пациентам верапамил в дозе 160 мг/сут. Больным с сердечным выбросом ниже 45% в комплекс лечения вводились и сердечные гликозиды (СТ).

Результаты и обсуждение

Наблюдения показали, что у больных, получавших нифедипин, спустя 3 недели после начала лечения наступало значительное клиническое улучшение – спадала интенсивность одышки, уменьшались признаки легочного застоя, сокращались размеры печени, исчезали периферические отеки. Наряду с регрессией клинической симптоматики ХЗСН отмечалась положительная динамика параметров систолической, насосной и диастолической функции ЛЖ. Так, КДО ЛЖ уменьшился на 6.17%, V_{cf} повысилась на 32.6% от исходных значений, а ФВ и ФУ увеличились на 9.6 и 9.3% соответственно ($p > 0.05$). У больных, получавших нифедипин, отмечалась тенденция к улучшению диастолических показателей, не достигающих, однако, степени статистической достоверности. Так отношение V_a/V_e уменьшилось на 15.7% ($p > 0.05$), а ВЗ увеличилось на 13.4% ($p > 0.05$).

Ни у одного из больных, получавших нифедипин, не выявлено ухудшения клинического статуса и гемодинамики. Напротив, в среднем по группе выявлена тенденция к положительной динамике параметров систолической и диастолической функции ЛЖ. Необходимо отметить, что выбор препарата у этой группы больных не был случайностью. Во-первых, учитывались наличие артериальной гипертензии и способность нифедипина вызывать хороший гипотензивный эффект. Это достигалось в основном за счет снижения общего периферического сосудистого сопротивления, ибо нифедипин отличается от других классов АК особой тропностью именно к сосудам, а не к сердцу [4]. Во-вторых, у этой категории больных препарат вызывает регрессию гипертрофированного миокарда и положительно влияет на диастолическую дисфункцию ЛЖ [11, 14, 15]. Известно также, что нередко причиной нарушения процессов расслабления является ишемия миокарда, что и дает основание говорить о диастолической дисфункции у 90% больных ишемической болезнью сердца [18, 19]. Не случайно в последнее десятилетие АК стали широко использоваться в медикаментозной терапии стенокардии [2], а препарат этой группы – нифедипин был представлен, как один из наиболее активных коронарных вазодилататоров, предупреждающих приступы стенокардии покоя [5, 10]. Те же авторы отмечают, что гемодинамический эффект нифедипина при нарушении кровообра-

шения напоминает действие преимущественно артериального вазодилататора, в частности гидралазина.

Однако при склонности к тахикардии применение нифедипина часто оказывается недостаточно эффективным. Более того, у больных с ХЗСН нередко имеет место компенсаторная тахикардия, порою весьма упорная и рефрактерная к сердечным гликозидам, а также выявляются различные нарушения ритма сердца, купирование которых рядом антиаритмических препаратов у декомпенсированных больных нежелательно в силу их отрицательного инотропного и аритмогенного действия.

В противоположность нифедипину верапамил, как и все АК, уменьшает ЧСС, купирует наджелудочковые и желудочковые экстрасистолы, а также улучшает диастолическую функцию ЛЖ, нарушенную вследствие ишемии миокарда [8]. Исходя из этого, 19 больным с ХЗСН, у которых были выявлены упорная синусовая тахикардия, неподдающаяся коррекции СГ, наджелудочковая экстрасистолия, а также тахисистолическая форма мерцательной аритмии, в комплекс лечения был включен верапамил в суточной дозе 160 мг/кг.

Спустя 3 недели от начала лечения в этой группе больных также наблюдалась положительная динамика клинического течения болезни и тенденция к нормализации показателей систолической и диастолической функции сердца. Так, КДО ЛЖ уменьшился на 10.4%, ФВ и ФУ увеличились на 11.4 и 10.2% соответственно, а Vcf — на 31.6% ($p > 0.05$). Что касается параметров диастолической функции ЛЖ на фоне применения верапамила, отмечено достоверное их улучшение. Так Ve/Va улучшилось на 56.5% ($p < 0.05$), а ВЗ увеличилось на 36.1% от исходного.

Как нифедипин так и верапамил, ни в одном случае наших наблюдений не привели к усугублению клинических признаков сердечной недостаточности. Более того, достигнута регрессия клинической симптоматики, а также выявлена положительная динамика параметров систолической и диастолической функции ЛЖ. Однако надо учесть, что при неправильном отборе больных для лечения нифедипином возможно уменьшение коронарного кровотока вследствие снижения перфузионного давления и увеличения потребности миокарда в кислороде в результате развития тахикардии на фоне лечения. Эти явления могут возникать при наличии у больных выраженного стенозирующего атеросклероза коронарных артерий. В таких случаях необходима рациональная комбинация этих препаратов с нитратами и β -адреноблокаторами [17].

Результаты наших предыдущих исследований показали, что на фоне положительного инотропного действия строфантина и значительной периферической вазодилатации под влиянием верапамила у большинства больных нивелируется кардиодепрессивное действие последнего [6, 17]. Отсюда следует, что хотя верапамил и не может считаться средством выбора как периферический вазодилататор при ХЗСН, использование его в комплексе с традиционной терапией вполне оправдано, в частности у больных ХЗСН ишемического генеза при необходимости проведения антиангинальной, антиаритмической терапии и контроля за ЧСС при упорной синусовой тахикардии и тахисистолической форме мерцательной аритмии.

В конце 80-х гг. в поисках путей повышения эффективности терапии ХЗСН была выдвинута концепция о ведущей роли "кардиопатии перегрузки" в ее разви-

тии. Считалось, что при этом требуются меры по снижению инотропизма сердца, что достигается, с одной стороны, применением вазодилататоров, а с другой, — использованием отрицательных инотропных средств, в частности β -адреноблокаторов или антагонистов кальция [21].

Уже в 1990 г. применение АК у больных с ХСН представлялось вполне реальным. Между тем внедрение их в клинику у этой категории больных шло весьма сдержанно. Было показано, что если коллатеральное кровообращение хорошо развито, то нифедипин вызывает увеличение частоты и продолжительности приступов стенокардии и безболевой ишемии, т.е. имеет место “синдром обкрадывания” [20]. Упоминалось также о “синдроме отмены”, после длительного приема нифедипина [22].

В годы, когда изучались механизмы действия блокаторов кальциевых каналов при ХСН, был выявлен главный механизм, который долгие годы сдерживал применение дигидропиридинов при ХСН. Оказалось, что после их применения резко повышается активность нейрогормонов, причем чем короче и сильнее действует препарат, тем выше активность гормонов, и наоборот. Исходя из этого, большие надежды возлагаются на новое поколение АК пролонгированного действия — амлодипин и фелодипин [9]. По данным того же автора, активация нейрогуморальной системы организма (прежде всего ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатoadреналовой — ключевых звеньев, определяющих прогрессирование ИБС и ХСН), приводящая к увеличению общего объема интерстициальной и внеклеточной жидкости, и представляла ранее риск для назначения АК, т.е. дело вовсе не в их отрицательном инотропном свойстве.

Оказалось, что блокада активации этих гормонов достигается весьма просто — каждый больной с ХСН должен получать ИАПФ. Отмечено, что при этом достигается усиление действия ИАПФ, ибо они действуют тем эффективнее, чем выше исходная активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Это означает, что у больных ИБС и ХСН АК дигидропиридинового ряда (в частности, нифедипин), на фоне ИАПФ перестают вызывать опасения. Есть также мнение, что у больных с дилатационной кардиомиопатией АК при ХСН действуют более эффективно, чем при ИБС [1].

Исходя из результатов собственных наблюдений и данных литературы, мы считаем, что применение АК при лечении ХСН эффективно и вполне оправдано. При этом необходимо проводить правильный отбор больных и назначать АК только в дополнение к ИАПФ. Нифедипин желателно применять при ХСН II-III ФК по NYHA и при наличии артериальной гипертензии с гипертрофией миокарда ЛЖ, лучше при отсутствии приступов стенокардии и выраженных признаков нарушения коронарного кровообращения. Верапамил более эффективен у больных с ХСН ишемического генеза при необходимости антиангинальной, антиаритмической терапии и контроля ЧСС в случаях упорной синусовой тахикардии и тахисистолической формы мерцательной аритмии.

Поступила 19.06.00

**ԿԱԼՑԻՈՒՄԻ ՀԱՎԱԳՐԻՉՆԵՐԻ ԿԻՐԱՇՄԱՆ ՑՈՒՑՈՒՄԸ ԵՎ
ԱՐԴՅՈՒՆԱՎԵՏՈՒԹՅՈՒՆԸ ԿԱՆԳԱՅԻՆ ՍՐՏԱՅԻՆ ԱՆԲԱՎԱՐԱՐՈՒԹՅԱՆ
ՔՈՒԺՄԱՆ ԺԱՄԱՆԱԿ**

**Ն.Ն. Խոսրոբյան, Ա.Բ. Նարգիզյան, Տ.Գ. Համազասպյան, Ա.Շ. Զամաթյան,
Լ.Ր. Թումասյան, Ա.Ր. Ջուգանյան, Շ.Գ. Մարտիրոսյան**

Կալցիումի հակադրիչների արդյունավետությունը և կիրառման ցուցումը ուսումնասիրվել է խրոնիկական կանգային սրտային անբավարարությամբ 31 հիվանդի մոտ: Միզամուղներով և անգիոթենզին վերածող ֆերմենտի ինհիբիտորներով կապարվող հիմնական բուժմանը 12 զարկերակային գերճնշում ունեցող հիվանդի մոտ ավելացվել է կալցիումի հակադրիչ նիֆեդիպինը, որն հիմնականում զարկերակային անոթալայնիչ է և կարող է առաջացնել սրտամկանի հիպերտրոֆիայի երան և դրական ազդեցություն ունի ձախ փորոքի դիաստոլիկ դիաֆունկցիայի վրա: Հաճախարարության և ռիթմի փոփոխությունների հակում ունեցող 19 հիվանդի նշանակվել է վերապամիլ, որը նվազեցնում է սրտի զարկերի քանակը, ունի հակաառիթմիկ ազդեցություն, նաև լավացնում է սրտամկանի իշեմիայի հետևանքով խախտված ձախ փորոքի դիաստոլիկ դիաֆունկցիան:

Հասարակվել է, որ հիվանդների ճիշտ ընտրության և կալցիումի հակադրիչները միայն հիմնական բուժմանը ավելացնելու դեպքում, այդ դեղամիջոցների կիրառումը սրտի խրոնիկական կանգային անբավարարության ժամանակ արդյունավետ է և միանգամայն արդարացի:

**INDICATION FOR APPLICATION OF CALCIUM ANTAGONISTS
AND THEIR EFFECTIVENESS AT TREATMENT OF CONGESTIVE HEART FAILURE**

**N.N. Khoudabashyan, A.B. Nargizyan, T.G. Hamazaspyan, A.Sh.Kamalyan,
L.R. Toumassyan, A.R. Jouganyan, Sh.G. Martirosyan**

In 31 patients with chronic congestive heart failure (CHF), 22 of which had had myocardial infarction (MI) and 20 suffered from arterial hypertension, the effectiveness of calcium antagonists (CA) and the indications for application of different preparations of this group have been studied.

To 12 patients with arterial hypertension in addition to the basic therapy, consisting of diuretics an inhibitor of ATF, AK nifedipin was prescribed as a vasodilator possessing the ability to stimulate the regression of myocardium hypertrophy and having a positive effect on diastolic dysfunction of the left ventricle (LV).

To 19 patients with the tendency to takhycardia and different rhythm disorders AC verapamil was given, which decreased the heart rate, improved ventricular extrasystoles LV and diastolic function.

It has been shown that the use of the CA as an additional preparation is quite efficient for the treatment of chronic CHF.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белоусов Ю. Б. Кардиология, 1999, 7, с. 96.
2. Глуховцев Е. В., Кочерга Е. Ю., Грацианский Н. Х. Кардиология, 1988, 10, с. 44.
3. Гургенян С. В., Никогосян К. Г., Микаелян Е. С. и др. Кардиология, 1988, 1, с. 45.
4. Закиров У. Б., Яфасов К. М., Каинов А. А. Кардиология, 1998, 1, с. 50.
5. Затеициков Д. А., Берзак Н. В., Агапов А. А. и др. Кардиология, 1988, 10, с. 40.
6. Карпенко В. Н. Автореф. канд. дисс. М., 1992.
7. Колодин М. Н., Толстов А. Н., Юренев А. Н. Кардиология, 1995, 2, с. 13.
8. Кукес В. Г., Румянцев А. С., Таратута Т. В. и др. Кардиология, 1996, 1, с. 51.
9. Мареев В. Ю. Кардиология, 1999, 7, с. 84.

10. Метелица В. И., Сланикова И. Д., Марцевич С. Ю. и др. Бюлл. ВКНЦ, 1989, 8, с. 113.
11. Моисеев В. С., Шатковский Н. П., Чельцов В. В. Клиническая медицина, 1993, 4, с. 21.
12. Мухарлямов Н. М., Мареев В. Ю. В кн.: Лечение хронической сердечной недостаточности. М., 1985, с.194.
13. Подзолков В.М., Косева К.И., Маколкин В.И. Кардиология, 1999, 5, с. 20.
14. Сидоренко Б. А., Преображенский Д. В. Кардиология, 1997, 3, с. 96.
15. Сидоренко Б. А., Преображенский Д. В. Кардиология, 1999, 7, с. 84.
16. Стяжкин В. Ю. Автореф. канд. дисс. М., 1985.
17. Худабашян Н. Н., Наргизян А. Б., Карпенко В. Н. и др. Труды НИИ кардиологии им Л. А. Оганесяна МЗ РА, Ереван, 1990, с. 41.
18. Bonow R. O. Herz, 1991, 16, p. 13.
19. Bruststasaert D. Z. Am. J. Coll. Cardiol., 1987, 9, p. 341.
20. Egstrup R., Andersen P. E. Am. J. Cardiol., 1993, 71, p. 177.
21. Katz A. M. Доклад на I международном симпозиуме "Сердечная недостаточность: механизмы и лечение". Иерусалим, 1989.
22. Martsewict S. Yu., Koutischenko N., Metelitsa V. Y. Int. J. Cardiol., 1993, 42, p. 298.
23. Moser M. Am. J. Cardiol., 1987, 59, p. 115A.
24. Motz W. H., Strauer B. E. Am. J. Cardiol., 1990, 65, p. 609.
25. Packer M. Доклад на I международном симпозиуме по сердечной недостаточности. Иерусалим 1989, 21-25 мая.
26. Suwa M., Hiroto V., Kawamura K. Am. J. Cardiol., 1984, 54, 8, p. 1047.

О СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ОСОБЕННОСТЯХ "СПОРТИВНОГО СЕРДЦА"

М.Г. Агаджанян

*/Армянский государственный институт физической культуры/
375070 Ереван, ул. Ал. Манукяна 11*

Ключевые слова: "спортивное сердце", гипертрофия миокарда, систолическая и диастолическая функция

В процессе спортивной деятельности сердечно-сосудистая система спортсменов адаптируется к выполнению больших физических нагрузок. Развивающиеся при этом структурно-функциональные изменения обуславливают специфику "спортивного сердца". На передний план в этом вопросе выдвигается степень физиологичности гипертрофии миокарда, а также состояние систолической и диастолической функции "спортивного сердца". Данные литературы по этой проблеме весьма противоречивы, чем обуславливается ее актуальность [1-3].

В связи с этим мы задались целью провести структурно-функциональных особенностей "спортивного сердца" у представителей различных спортивных специализаций, в тренировочном и соревновательном процессе которых предусмотрены динамические, статические и смешанные нагрузки.

Материал и методы

Обследовано 337 спортсменов различной квалификации в возрасте 16-23 лет, которые были разделены на 3 группы. В I группу вошли 120 велосипедистов, выполняющих преимущественно динамическую нагрузку "на выносливость", во II - 102 тяжелоатлета, выполняющих преимущественно силовую нагрузку; в III группу - 115 борцов вольного стиля, выполняющих смешанную нагрузку. Спортсменам производилось ЭКГ, ЭхоКГ и апекскардиографическое (АКГ) исследования. ЭКГ-исследование производилось по обычной методике с определением критериев гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) - амплитуды зубцов R_{V5} и $S_{V1} + R_{V5}$. ЭхоКГ-исследование проводилось в одно- и двумерном режимах с доплеровским исследованием трансмитрального кровотока на эхокардиографе "Sonos" фирмы "Hewlett-Packard" по общепринятой методике. Определялись следующие параметры: масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ), конечнодиастолический (КДО) и конечносистолический объем (КСО), показатель ММЛЖ/КДО, ударный объем (УО), фракция выброса (ФВ), отношение скорости трансмитрального кровотока в ранней и поздней диастоле (Е/А). АКГ-исследование производилось по общепринятой методике на поликардиографе 6 НЕК-4 с синхронной записью ЭКГ и ФКГ. Определялись следующие параметры диастолической функции: время изометрического расслабления (ВИР), амплитуда волны быстрого наполнения (F), амплитуда и длительность волны предсердного наполнения "а", показатель F/а. Кроме того у 20 спортсменов было проведено ЭКГ-исследование в динамике годового цикла тренировки, в течение нескольких лет (1-2-3-5-10), а также ЭхоКГ-исследование ММЛЖ и КДО

в течение 5-и лет. Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц, не занимающихся спортом, в возрасте 16–23 года. Полученные данные статистически обработаны с определением критерия достоверности.

Результаты и обсуждение

Как следует из представленных данных (таблица), ЭКГ-критерии ГЛЖ, достоверно отличаясь от контроля, соответствуют небольшой степени ГЛЖ, что согласуется с данными литературы [1,4]. Межгрупповые различия величин ЭКГ-критериев ГЛЖ недостоверны, что свидетельствует о том, что несмотря на различную направленность тренировочного процесса электрические проявления сердечной деятельности, характеризующие гипертрофию, примерно одинаковы во всех трех группах спортсменов с некоторым превалированием у велосипедистов.

Величина ММЛЖ также превалировала в группе велосипедистов, затем в группе тяжелоатлетов, наименьшие величины отмечаются у представителей вольной борьбы. По данным R.H. Fagard [5], в видах спорта с высокими динамическими и статическими нагрузками и длительными тренировками, каковым является велоспорт, абсолютная толщина стенки ЛЖ увеличивается на 29% больше по сравнению с бегунами.

Таблица

Среднеарифметические величины ЭКГ, ЭхоКГ, АКГ-показателей у спортсменов

Показатели	Группа	Контрольная	Велоспорт	Вольная борьба	Тяжелая атлетика
ЭКГ					
R_{V5} , мм		13,00±1,52	20,15±1,05 *	18,72±0,49 *	19,35±0,56 *
$S_{V1} + R_{V5}$, мм		17,78±1,56	29,25±1,34 *	27,91±0,75 *	28,90±0,87 *
ЭхоКГ					
ММЛЖ, г		125,32±2,91	183,27±3,12 *	132,95±1,92 *	156,31±2,13 *
КДО, мл		110,26±2,12	122,51±2,03 *	121,04±2,91 *	103,41±2,86
КСО, мл		41,44±2,50	45,42±1,19	49,17±1,04 *	39,79±1,37
УО, мл		70,63±1,91	75,83±1,37 *	72,33±2,18	64,53±1,39 *
ФВ, %		64,54±1,72	61,86±1,78	59,81±2,54	63,62±2,12
ММЛЖ/КДО, г/мл		1,09±0,06	1,49±0,09 *	1,12±0,07	1,60±0,04 *
Е/А, сд.		1,67±0,04	1,77±0,03 *	1,70±0,05	1,68±0,07
АКГ					
ВИР, сек		0,090±0,004	0,101±0,005	0,098±0,003	0,092±0,004
"а", сек		0,063±0,003	0,085±0,002 *	0,086±0,003 *	0,082±0,001 *
F, %		18,27±1,74	25,87±1,06 *	22,47±1,02 *	18,94±1,82
"а", %		6,99±0,47	9,14±0,45 *	7,98±0,19 *	8,92±0,31 *
F/a, ед.		2,61±0,07	2,83±0,05 *	2,81±0,07 *	2,12±0,01 *

Примечание* – достоверность по отношению к контрольной группе

При систематической тренировке "на выносливость" увеличение гемодинамической нагрузки на стенку сердца вызывает рост его объема [6]. ГЛЖ должна компенсировать этот объем [7]. При нормальной компенсации объема гипертрофией

миокарда показатель ММЛЖ/КДО находится в пределах 0,8-1,2. Подобное соотношение было выявлено нами у борцов вольного стиля, относящихся к группе со смешанной физической нагрузкой.

Величина КДО у велогонщиков и борцов в нашем исследовании примерно одинакова при более высоком значении КСО у борцов. Наименьшие величины КДО и КСО были выявлены у тяжелоатлетов при наибольшем значении показателя ММЛЖ/КДО, хотя ММЛЖ у тяжелоатлетов была достоверно меньше, чем у велосипедистов. Наши данные согласуются с мнением авторов, свидетельствующих о небольшой степени ГЛЖ у представителей силовых видов спорта [8].

Оценивая систолическую функцию ЛЖ, необходимо отметить, что наибольшая величина ФВ выявлена у тяжелоатлетов на фоне наименьших величин КДО, КСО и УО. Наименьшая величина ФВ выявлена у борцов, причем на фоне оптимального сочетания ММЛЖ и КДО. Увеличение КСО при этом не свидетельствует об ухудшении сократительной способности миокарда, а является отражением увеличенного резервного объема крови, реализуемого во время нагрузки, характеризующейся у борцов непредсказуемостью перемены ее мощности. У велосипедистов величина ФВ, КСО и ММЛЖ/КДО занимает среднее положение с преобладанием величины УО. Таким образом, параметры систолической функции, находясь в пределах физиологических колебаний, имеют адаптивные сдвиги, соответствующие особенностям вида спорта.

Что касается диастолической функции, то ее параметры в наибольшей степени превышают контрольные значения у велосипедистов, находясь в пределах нормальных величин у тяжелоатлетов. О нормальной диастолической функции у спортсменов с изометрической ГЛЖ свидетельствуют данные литературы [8,9], в которых подчеркивается также ее улучшение у спортсменов, тренирующихся "на выносливость". Как свидетельствует величина показателя E/A , отношение скоростей кровотока в ранней и поздней диастоле наибольшее у велосипедистов и равно контролю у тяжелоатлетов. Диастолическое наполнение у велосипедистов эффективно и экономно, с короткой высокоамплитудной волной быстрого наполнения и активной предсердной волной на АКГ. Соотношение этих волн (F/a) при этом имеет значение, близкое к контролю. В группе же тяжелоатлетов величина F/a наименьшая при наибольших значениях скорости потоков крови при доплер-ЭхоКГ-исследовании. Эти данные свидетельствуют о несколько сниженной растяжимости и податливости миокарда у тяжелоатлетов по сравнению с велосипедистами, у которых отмечается улучшение отмеченных свойств.

J. Manolas et al. [10,11], изучая диастолическую функцию сердца методом АКГ, отчетливо разграничивает понятия, характеризующие эту функцию. Изометрическое расслабление и раннее диастолическое наполнение отражают состояние растяжимости миокарда, а состояние растяжимости миокарда в середине диастолы и в поздней диастоле, т.е. когда расслаблены все три слоя миокарда, отражает состояние податливости миокарда. Как следует из вышеизложенного, метод АКГ дополняет ЭхоКГ-исследование, характеризуя один и тот же процесс наполнения опосредованно через стенку левого желудочка.

Изучение динамики развития гипертрофического процесса показало, что в течение годовичного тренировочного цикла происходит постепенное увеличение средне-

арифметических величин критериев ГЛЖ (R_{V5} от $15,26 \pm 0,24$ до $18,67 \pm 0,35$ и $S_{V1} + R_{V5}$ от $24,33 \pm 0,67$ до $28,79 \pm 0,54$). При этом обсуждаемые показатели достигают наивысших значений в соревновательном периоде, что связано с выраженной гиперфункцией миокарда в ответ на повышение интенсивности физической нагрузки в этом периоде, а в начале второго макроцикла, следующего за периодом отдыха, в связи с уменьшением нагрузки отмечается снижение гиперфункции сердечной мышцы, отражающееся на ЭКГ снижением среднеарифметических величин критериев ГЛЖ.

Аналогичная закономерность наблюдается и в отношении ЭхоКГ-показателей, изученных нами в подготовительном и соревновательном периодах. Увеличение ММЛЖ при этом в соревновательном периоде происходило за счет увеличения объема сердца, а не толщины миокарда.

Изучение параметров ГЛЖ в течение многолетнего цикла тренировок выявило рост ЭКГ-критериев ГЛЖ. Причем наиболее интенсивно показатели увеличиваются в первые 2 года, затем темп роста несколько уменьшается, а после пяти лет почти нет динамики. В итоге прирост амплитуды зубца R_{V5} за 10 лет составляет в среднем 6 мм, а прирост показателя $S_{V1} + R_{V5}$ в среднем – 10 мм. Величина же ЭхоКГ-показателей ММЛЖ и КДО в течение 5-летнего периода наблюдений остается практически без изменений.

Итак, в процессе долговременной адаптации к нагрузкам у спортсменов различных видов спорта, выполняющих нагрузки динамического, статического и смешанного типов, развивается небольшая степень ГЛЖ, не выходящая за пределы нормальных колебаний и соответствующая понятию физиологического «спортивного сердца». При этом наибольшее увеличение ММЛЖ отмечается у велосипедистов, у которых динамические нагрузки «на выносливость» сочетаются с достаточной степенью статических нагрузок. Преимущественно статические нагрузки в тяжелоатлетическом спорте вызывают меньшую степень гипертрофии, причем без увеличения полости левого желудочка. Наиболее оптимальный вариант отмечается у борцов, у которых ММЛЖ полностью компенсирует объем полости левого желудочка.

Структурные перестройки создают морфологическую основу оптимального уровня функционирования «спортивного сердца» в условиях долговременной адаптации к повышенной нагрузке, выражающегося в сохранении нормальной систолической функции и в улучшении диастолической функции. Последние, находясь в пределах физиологических колебаний, имеют адаптивные сдвиги, соответствующие видам спорта.

Гиперфункция и гипертрофия миокарда у спортсменов являются процессом обратимым. Наиболее интенсивное увеличение параметров гипертрофии отмечается в первые годы занятий спортом, впоследствии стимуляция механизмов, вызывающих развитие гипертрофии миокарда, происходит, по-видимому, в адаптированном организме в меньшей степени. Следовательно, степень гиперфункции миокарда можно регулировать с помощью рационально построенного тренировочного процесса, не допуская прогрессирования ГЛЖ и перехода обратимых изменений в необратимые.

Поступила 23.01.01

**«ՍՊՈՐՏԱՅԻՆ ՍՐՏԻ» ԿԱՌՈՒՅՎԱԾՔԱՅԻՆ ԵՎ ՅՈՒՆԿՑԻՈՆԱԼ
ԱՌԱՆՉՆԱՀԱՏԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ՄԱՍԻՆ**

Մ.Գ. Աղաջանյան

Մարզումների հերևանքով առաջացած սրտի կառուցվածքային և ֆունկցիոնալ առանձնահատկությունները գրնվում են ֆիզիոլոգիական ադապտացիայի սահմաններում և կախված են ֆիզիկական բեռնվածության տիպից: Սրտամկանի գերաճի արտահայտվածությունը բնորոշ է մարզման առաջին տարիների համար և կարող է հերքարգանալ մարզումների ծավալի պակասեցման արդյունքում:

ON THE STRUCTURAL AND FUNCTIONAL PECULIARITIES OF "ATHLETE'S HEART"

M.G. Aghajanyan

The structural and functional cardiac changes induced by physical training are framed in physiological adaptation and depend on the type of physical load. The most intensive hypertrophic processes observed during the first years of training may undergo regression in result of decrease of the physical load.

ЛИТЕРАТУРА

1. Граевская Н.Д., Гончарова Г.А., Калугина Г.Е. Теория и практика Ф/К, 1997, 4, с. 2.
2. McCann G.P., Muir D.F., Hillis W.S. Eur. Heart. J., 2000, 21, p. 351.
3. Urhausen A., Monz T., Kindermann W. Int. J. Card. Imaging, 1997, Feb, 13(1), p. 43.
4. Комешева И.А. Вест. спорт. мед., 1995, 3-4, с. 58.
5. Fagard R.H. Cardiol. Clin., 1997, Aug. 15(3), p. 397.
6. Pelliccia A., Culasso F., Di Paolo F.M., Maron B.J. Ann. Intern. Med., 1999, Jan. 5, 130 (1), p. 23.
7. Шиллер Н., Осипов М.А. Клиническая эхокардиография. М., 1993.
8. Longurst J.C., Stebbins U. Cardiol. Clin., 1997, Aug. 15(3), p. 4.
9. Mockel M., Stork T. Int. J. Sports Med., 1996, Nov. 17(3), p. 184.
10. Manolas J.J. Cardiol., 1997, Jan-Feb. 88(1), p. 36.
11. Manolas J., Kyriakidis M., Anastasakis A. et al. Am.J.Cardiol., 1998, Feb. 1, 81(3), p. 306.

**ПРИМЕНЕНИЕ АНТИАГРЕГАНТОВ ПРИ СУБКЛИНИЧЕСКИХ
СТЕНООККЛЮЗИРУЮЩИХ ПОРАЖЕНИЯХ СОННЫХ АРТЕРИЙ****А.Г. Назинян***/Лечебно-оздоровительное объединение «Наури» МЗ РА/
375015 Ереван, ул. Пароняна, 21*

Ключевые слова: асимптомный стеноз, сонные артерии, эмболический
нейромониторинг, аспирин

На фоне более универсального и имеющего солидные клинические и экспериментальные подтверждения эмболического механизма развития ишемических нарушений мозгового кровообращения (ИНМК) теория церебральной дисгемии воспринимается с осторожностью и даже с определённым скептицизмом. Однако исследования последних лет убедительно доказывают возможность гемодинамических нарушений не только при окклюзии внутренней сонной артерии (ВСА), но и при гемодинамически значимом стенозе. Наиболее высокий риск развития гемодинамического варианта ишемического инсульта (ИИ) – более 70–75% связан с тромбозом, стенозом магистральных артерий головы (МАГ). Ведущее место по распространённости и частоте ИНМК отводится гемодинамически значимому стенозу ВСА. Многие авторы придают патологии ВСА черты нозологической определённости, обозначая ее как «болезнь внутренней сонной артерии» или «каротидная болезнь» [1].

По данным Американской академии неврологии, частота асимптомных стенозов сонных артерий, прогрессируя с возрастом, составляет 53,6% в возрастной популяции от 65 до 94 лет; ежегодный сочетанный риск развития транзиторных ишемических атак (ТИА) и ИИ при субклиническом стенозе ВСА превышает 10,5% [2–4].

Цель настоящего исследования состоит в определении значимости антиагрегантов с точки зрения профилактики ИНМК.

Материал и методы

В течение 1,5 лет (при поступлении, через 1 и 1,5 года) обследовано 73 больных в возрасте 42–75 лет с асимптомным стенозом внутренней сонной артерии, 50% находившихся на стационарном лечении по поводу различных заболеваний периферической нервной системы. Из них у 24 пациентов отмечалась артериальная гипертензия, у 31 выявлены билатеральные гемодинамически значимые экстракраниальные каротидные окклюзирующие поражения. Пациенты с наличием хотя бы одного «непробиваемого» темпорального ультразвукового окна были предварительно исключены из обследования.

Наличие экстракраниального поражения ВСА диагностировалось ультразвуковой доплерографией (УЗД) МАГ, в трёх сомнительных случаях (субтотальный стеноз или окклюзия ВСА) данные УЗД подтверждались ангиографически.

У всех больных при доплерографии исключалось наличие эшелонированного, или тандем-стеноза, т.е. дополнительного интракраниального стенозирующего поражения каротидного сифона, средней и передней мозговых артерий.

Допплерографически экстракраниальные поражения ВСА классифицировались как стеноз 50-75%, 75-99% и окклюзия.

Всем 73 пациентам наряду с «рутинной» доплерографией непосредственно при поступлении производился однократный билатеральный нейромониторинг с целью выявления так называемой «немой» мозговой микроэмболии.

Результаты и обсуждение

В результате исследования наличие артерио-артериальной эмболии различной частоты, мощности и интенсивности обнаружено у 27 пациентов (37%); в остальных 46 наблюдениях высокоинтенсивные доплеровские микроэмболические (МЭ) сигналы не зарегистрированы.

Частота определяемых МЭ-сигналов (их количество в пересчёте на 1 час мониторинга) не находилась в прямой зависимости от степени выраженности экстракраниального стеноза ВСА. Так, при гемодинамически значимых и критических стенооокклюзирующих поражениях сонной артерии наличие мозговой микроэмболии в ипсилатеральной средней мозговой артерии регистрировалось практически у одинакового числа обследованных (13 и 14 чел. соответственно).

По завершении полугодового периода катамnestического наблюдения из 27 больных с МЭ-сигналами у 5 (18,5%) развились подтверждённые при нейровизуализации эмбологенные ИНМК (2 ишемических инсульта и 3 ТИА), ипсилатеральные стенооокклюзированной ВСА. Из 46 пациентов с отсутствием мозговой микроэмболии ни в одном случае развития эмбологенной ишемии мозга (как преходящей, так и стойкой) не отмечалось. Это свидетельствует в пользу того, что обнаруживаемая при асимптомных окклюзионных поражениях сонной артерии «молчащая» мозговая микроэмболия является независимым фактором риска развития мозговой ишемии эмболического генеза ($p < 0,01$).

В данном исследовании учитывалось возникновение на фоне асимптомной артерио-артериальной эмболии лишь острых ИНМК. Однако следует подчеркнуть, что так называемые «молчащие» микроэмболы – т.е. эмболы, которые летят с определённой небольшой частотой и не сопровождаются видимой неврологической симптоматикой сравнительно реже приводят к ТИА или ИИ. Чаще постоянная «бомбардировка» мозга микроэмболами является причиной мультифокальных микроинфарктов, что в конечном итоге способствует развитию сосудистой деменции. Таким образом, немая эмбологенность головного мозга отнюдь не безрезультатна: она приводит либо к развитию острых НМК, либо к появлению необратимых изменений в мозговой ткани, что обосновывает применение активных методов лечения, вплоть до хирургических. Поэтому трудно переоценить значение доплерографической регистрации церебральной эмболии.

Обследуемые с асимптомным каротидным стенозом, не осложнённым мозговой микроэмболией (46 чел.), были разделены на 2 подгруппы (22 и 24 чел.) примерно одинаковые как по возрасту, так и по степени выраженности экстракраниального стенооокклюзирующего поражения ВСА. С целью определения эффективности антиагрегантных средств при субклиническом каротидном поражении 22 из них был назначен аспирин (325 мг/сут. однократно), остальные (24) не принимали ни антиагреганта, ни какого-либо вазоактивного препарата. Курс лечения аспирином

составил 1,3–1,5 лет, катamnестическое наблюдение проводилось в течение полутора лет. Клиническое и доплерографическое обследование больных проводилось через 1 и 1,5 года. Принимались во внимание любые (стойкие и преходящие) изменения ишемического характера как со стороны головного мозга, так и сердечной деятельности (инфаркт миокарда, стенокардия, ТИА, ИИ). Полуторалетнее наблюдение за пациентами с гемодинамически значимым стеноокклюзирующим каротидным процессом выявило примерно одинаковую частоту вышеуказанных ишемических нарушений как у лиц, принимающих аспирин (22), так и у остальных (24) обследуемых – 13,6 и 12,5% соответственно.

Таким образом, результаты данного наблюдения свидетельствуют, что аспирин не обладает долгосрочным (большинство ишемических нарушений у больных, принимающих препарат, возникало по истечении 1 года с начала наблюдения) эффектом с точки зрения профилактики субклинического выраженного стеноза ВСА. Вероятно, в этих случаях средством выбора должна являться хирургическая коррекция кровотока.

Поступила 19.02.01

ՆԵՐՔԻՆ ԲՆԵՐԱԿՆԵՐԻ ՈՉ ՍԻՄՊՏՈՄԱՏԻԿ ԽՑԱՆԻՉ ԱՆՏԱԿՈԱԳՐԱՆԵ ԺԱՄԱՆԱԿ ՀԱԿԱԳՐԵԳԱՆՏՆԵՐԻ ԿԻՐԱՌՈՒՄԸ

Ա.Հ. Նազինյան

Նպագությունն նպատակն է բացահայտել ներքին քննականների ոչ սիմպտոմատիկ փոխնախաճային հիվանդություններով պաշապառողների մոտ համեմատաբար հաճախակի օգտագործվող հակաագրեգանտ ասպիրինի թերապևտիկ հնարավորությունները իշեմիկ ինսուլտի և պրանգիպոր իշեմիկ նոպաների կանխարգելման նպատակով:

Ուղեղային էմբոլիայի առկայությունը որոշվել է փրանսկրանիալ դոպլերագրական էմբոլիկ ներոտոնիպորինգի կիրառմամբ: Ներքին քննականների նեղացման ապրիմանը գնահատվել է գլխուղեղի անոթների արտա- և ներգանգային դոպլերագրության մեթոդով: Կլինիկական և հարկլինիկական հնարագրությունները կատարվել են դինամիկական հսկողությամբ: 46 հիվանդներից 22-ը ընդունում էին ասպիրին:

Մտացված արդյունքների հիման վրա հաստատվել է, որ ասպիրինը չունի երկարադյուն թերապևտիկ ազդեցություն այս պարագայում և նրա օգտագործումը գլխուղեղի հեմոդինամիկական մեխանիզմով զարգացող իշեմիայի կանխարգելման համար նպատակահարմար չէ:

ANTIAGGREGANTS USE FOR ASYMPTOMATIC STENOOCCLUSIVE CAROTID ARTERY DISEASES

A.H. Nazinyan

The aim of the research was to determine the therapeutic effect of the most popular antiaggregant aspirin, used for prophylaxis of ischemic stroke and transient ischemic attacks in asymptomatic carotid artery stenocclusive disease.

The presence of cerebral embolia was evaluated by embolodetecting transcranial Doppler monitoring. The degree of internal carotid artery (ICA) stenosis was estimated by extra- and intracranial Doppler ultrasound. The clinical and instrumental examinations were performed in dynamics. Twenty two out of 46 patients with asymptomatic ICA high degree (>50%) stenosis had used aspirin.

It has been demonstrated that aspirin does not possess a longlasting protective effect in such cases, thus, it can't be helpful in prophylaxis of ischemic events in future.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гилевская Т.С., Моргунов В.А., Верещазин Н.В. и др. Невролог. журн., 1999, т. 4 (2), с.12.
2. Dimakakos P., Arapoglou B., Markus P. Stroke, 2000,31(2):544.
3. Molloy J., Markus H.S. Stroke, 1999, 30(7): 1440.
4. Stephen M. American Academy of Neurology. Annual Education Program, 1999.

**КЛИНИКО-НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ БОКОВОГО
АМИОТРОФИЧЕСКОГО СКЛЕРОЗА
/ВОПРОСЫ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ/**

В.Н.Авакян

*/Кафедра неврологии и нейрохирургии Российского медицинского государственного
университета, кафедра традиционной медицины НИЗ МЗ РА/
375051 Ереван, ул. Комитаса 49/4*

Ключевые слова: боковой амиотрофический склероз, дифференциальная диагностика, сенсорная миелинопатия

Боковой амиотрофический склероз (БАС) – хроническое прогрессирующее заболевание центральной нервной системы неясной этиологии, избирательно поражающее двигательные нейроны коры, ствола и спинного мозга. Распространенность заболевания – 4-6 случаев на 100 000 жителей. Чаще поражаются мужчины, чем женщины (3:2).

В клинической практике диагноз БАС весьма сложен. Опыт показывает, что встречается синдром БАС в генезе которого может лежать целый ряд заболеваний и поражений спинного мозга. Причинами его возникновения могут быть травматические, вертеброгенные (спондилогенные), демиелинизирующие, дисметаболические; редко встречаются атипичные опухоли – последствия различных лучевых поражений, инфекции. В ряде случаев этиология остается неясной.

Признанными диагностическими критериями БАС в настоящее время являются признаки, установленные Международным неврологическим сообществом в 1990г. (Эль-Эскуриал).

- поражения центрального мотонейрона;
- поражения периферического мотонейрона;
- прогрессирующее течение заболевания не менее 6 месяцев.

Критерием, позволяющим исключить наличие БАС, является отсутствие расстройств поверхностной и глубокой чувствительности, тазовых, глазодвигательных нарушений, деменции, болезни Паркинсона и значимых вегетативных расстройств.

Существенным является и отсутствие в динамике БАС достоверного эффекта от любого вида медикаментозной и немедикаментозной терапии. Особую сложность представляет диагностика БАС в начальных стадиях заболевания. Клинические признаки поражения периферического мотонейрона в двух или трех отделах ЦНС расцениваются как «подозреваемый» БАС; «вероятный» БАС подразумевает признаки сочетанного поражения центрального и периферического мотонейронов в одном отделе или признаки поражения центрального мотонейрона в двух или трех отделах ЦНС. Наконец, под «достоверным» БАС мы понимаем признаки поражения как центрального, так и периферического мотонейронов в трех различных отделах (ствол головного мозга, шейный и поясничный отделы спинного мозга).

Целью работы был поиск критериев, на основании которых можно было бы с более высокой достоверностью судить о наличии у больных болезни или синдрома БАС в начале заболевания и/или при первом осмотре и разработка дифференциально-диагностических критериев, основываясь на тестовой и нейрофизиологической оценке уровня и степени поражения, а также на содержании микроэлементов в плазме крови.

Материал и методы

Из обследованных 52 больных, направленных в нашу клинику, у 27 больных с диагнозом БАС на фоне проводимой сосудистой и метаболической терапии была выявлена положительная динамика заболевания, выражавшаяся в регрессе неврологического дефекта и/или стойком неврологическом дефекте без прогрессирования. При углубленном обследовании и наблюдении в динамике этой группы больных был поставлен диагноз – дисциркуляторная миелопатия с синдромом БАС. В процессе обследования у этих пациентов были исключены такие причины синдрома БАС, как травматические, вертеброгенные, инфекционные, метаболические, интоксикационные и нейродегенеративные. МРТ-исследование позволило исключить наличие опухоли, рассеянного склероза, сирингомиелии.

Всем больным были проведены электромиографические (ЭМГ) и электронейромиографические (ЭНМГ) исследования на аппаратах Sapphire-4 ME фирмы «Medelec» (Англия) и фирмы «МБН» (Россия) [1-3, 5].

Результаты и обсуждение

У больных в начале БАС в покое при тонических реакциях и максимальных произвольных сокращениях, по данным глобального ЭМГ-исследования, регистрировался «интерференционный» – I тип ЭМГ с отдельными дизритмическими осцилляциями центрального генеза (Ib подтип кривой ЭМГ). При выраженной стадии БАС на всех уровнях записи ЭМГ отмечались синхронизированные миопотенциалы – «ритм частоты» (IIa тип ЭМГ) с указанием на заинтересованность мотонейронов передних рогов спинного мозга. В группе больных БАС отмечалось снижение амплитуды миопотенциалов до 459 ± 117 мкВ при регистрации с мышцы возвышения большого пальца кисти и до 221 ± 56 мкВ – с передней большеберцовой мышцы (2250 ± 205 мкВ и 1710 ± 230 мкВ в контрольной группе; $p < 0,05$). У больных синдромом БАС снижение амплитуды миопотенциалов определялось только в передней большеберцовой мышце (708 ± 210 мкВ, в контрольной группе 1710 ± 230 мкВ; $p < 0,05$). В покое при тонических реакциях и при максимальном произвольном сокращении определялся IIa («нейрональный») тип ЭМГ; регистрировались синхронизированные потенциалы фасцикуляций. Отмечалось статистически значимое увеличение амплитуды потенциалов при функциональных пробах – тонических реакциях (ближние, дальние и дыхательные синергии).

Как при болезни, так и при синдроме БАС определялись односторонние изменения характеристики электрически вызванного мышечного М-ответа. Регистрировалось увеличение латентных периодов, длительности М-ответа и статистически значимое уменьшение амплитуд мышечного М-ответа как при исследовании срединного, так и малоберцового нервов. Важнейшими при дифференциальной диагностике болезни и синдрома БАС оказались ЭНМГ характеристики ПД-нерва и

определение скорости проведения импульса по афферентным и эфферентным волокнам (СПИа и СПИэ) верхних и нижних конечностей. У больных БАС отмечалось достоверное снижение только скоростей проведения по эфферентным (двигательным) волокнам периферических нервов. Отмечалось достоверное снижение СПИэ по срединному ($50,5 \pm 1,2$ м/с) и малоберцовому нервам ($40,3 \pm 1,8$ м/с), в контрольной группе – $55,7 \pm 1,6$ и $47,4 \pm 1,7$ м/с, соответственно. При синдроме БАС: СПИэ $52,8 \pm 1,5$ м/с по срединному и $40,5 \pm 1,6$ м/с – по малоберцовому нервам.

Информативными оказались значения скоростей проведения по чувствительным волокнам периферических нервов. Отмечалось выраженное снижение скорости проведения по афферентным волокнам в группе больных синдромом БАС (по срединному нерву $40,5 \pm 2,3$ м/с, в контрольной группе $61,1 \pm 1,9$ м/с; $p < 0,01$). Между тем, на фоне относительно сохранной скорости проведения по афферентным волокнам у больных болезнью БАС ($58,6 \pm 2,1$ м/с) отмечалось не снижение, как ожидалось, а повышение амплитуды ПД-нерва ($39,8 \pm 3,0$ мкВ; в контрольной группе – $25,7 \pm 3,1$ мкВ). Латентный период ПД-нерва был в пределах нормы.

Данные ЭМГ и ЭНМГ исследований, сопоставленные с результатами клинического обследования больных в динамике позволили выделить следующие группы больных БАС в зависимости от стадии заболевания:

- I – стадия начальных проявлений;
- II – стадия развернутой клинической картины;
- III – терминальная стадия.

При глобальном ЭМГ исследовании в покое, тонических реакциях и максимальных произвольных сокращениях регистрировались дизритмические потенциалы осцилляций и минимальные признаки сегментарного поражения в виде «ритма частотола». При этом признаки сегментарного поражения определились на двух или трех уровнях ЦНС – регистрировались синхронизированные, ритмические потенциалы фасцикуляций (IIa тип ЭМГ). В стадии начальных проявлений (I стадия заболевания) выявлены минимальные изменения ЭНМГ-характеристик: отмечалось увеличение амплитуды ПД-нерва до $43,6 \pm 3,9$ мкВ; увеличение длительности вызванного М-ответа до $11,13 \pm 0,4$ м/с по локтевому нерву ($p < 0,05$). Отмечалось даже повышение СПИэ по малоберцовому нерву до $54,5 \pm 1,8$ м/с.

В стадии развернутой клинической картины на фоне сочетанного поражения центрального и периферического мотонейронов выявлялась различная степень слабости мышц верхних и нижних конечностей в виде парезов и параличей, отмечались бульбарные нарушения. Результаты ЭНМГ-исследования выявили признаки грубого поражения мотонейронов передних рогов спинного мозга. Регистрировался «ритм частотола» на трех уровнях ЦНС. Для этой группы в целом отмечено прогрессирующее снижение амплитуды электрически вызванного мышечного ответа и умеренное снижение скорости проведения импульса по двигательным волокнам. Эту группу больных по степени изменения количественных ЭМГ и ЭНМГ характеристик мы разделили на две подгруппы – II.1 и II.2.

В подгруппе II.2 отмечались более грубые изменения ЭНМГ-характеристик, в частности, снижение амплитуды М-ответа до 746 ± 190 мкВ (в контрольной группе – 3500 ± 220 мкВ); снижение СПИэ до $49,0 \pm 1,0$ м/с по срединному и $38,2 \pm 1,3$ м/с по малоберцовому нервам.

В терминальной стадии заболевания на фоне практически полной обездвиженности больных и выраженной атрофии верхних и нижних конечностей, грубых нарушений бульбарных функций, вплоть до их утраты, при глобальном ЭМГ регистрировалась низко амплитудная кривая; потенциалы фасцикуляций нивелировались. В этой группе больных отмечалось еще более выраженное снижение амплитуды М-ответа до 585 ± 169 мкВ и снижение СПИЭ до $45,1 \pm 1,2$ м/с по срединному нерву. Аналогичные данные получены и по малоберцовому нерву: снижение амплитуды М-ответа до 781 ± 111 мкВ и СПИЭ до $35,8 \pm 1,1$ м/с.

Вышеизложенные исследования позволили выделить следующие клинические и нейрофизиологические критерии стадий БАС:

I. В стадии начальных проявлений клинически наблюдаются признаки поражения периферического мотонейрона не менее чем в 2–3 отделах ЦНС в виде снижения мышечной силы (парезы) в сочетании с атрофиями мышц или фасцикуляциями и фибрилляциями. Отмечались высокие и патологические рефлексы. При ЭМГ регистрировались дизритмические потенциалы фасцикуляций и минимальные признаки сегментарного поражения в 2–3 уровнях ЦНС.

II. Для развернутой клинической картины БАС характерно сочетание поражения центрального и периферического мотонейронов, проявляющееся различной степенью слабости верхних и нижних конечностей (парезы, параличи) и бульбарными нарушениями. При ЭМГ регистрируются признаки грубого переднерогового поражения в виде характерного «ритма частотола» на 3 уровнях ЦНС: бульбарном, шейном, поясничном. При нейромиографии отмечалось прогрессирующее снижение амплитуды вызванного мышечного потенциала и умеренное снижение скорости проведения импульса по двигательным волокнам.

III. Терминальная стадия клинически характеризуется практически полной обездвиженностью больного в сочетании с выраженной атрофией мышц и грубыми нарушениями бульбарных функций вплоть до их утраты. При ЭМГ исследовании регистрируется низкоамплитудная кривая без потенциалов фасцикуляций.

При ЭНМГ исследовании отмечаются признаки моторной миелінопатии в виде резкого снижения скорости проведения импульса по двигательным волокнам.

При исследовании больных БАС в динамике с различной выраженностью заболевания ни в одном случае не было отмечено снижения скорости проведения импульса по чувствительным волокнам, т. е. сенсорной миелінопатии.

Выделены клинико-нейрофизиологические характеристики дисциркуляторной миелінопатии, проявляющейся синдромом БАС: поражение, как правило, одного (поясничного) и реже 2 уровней (поясничного и шейного). Прогрессиентность может имитировать истинную болезнь БАС. Выявлена сенсорная миелінопатия, выраженность которой коррелировала с длительностью заболевания и степенью неврологического дефицита.

Поступила 03.03.01

**ԿՈՂՄՆԱՅԻՆ ԱՄԻՈՏՐՈՖԻԿ ՍԿԼԵՐՈԶԻ ԿԼԻՆԻԿԱՆ-ՆՅԱՐԴԱՅԻՆ ԴԻԱԳՆՈՑՈՒՄԸ
/ՏԱՐԲԵՐԱԿԻՉ ԱՆՏՐՈՓՈՇՄԱՆ ԽՆԴԻՐՆԵՐԸ/
Վ.Ն. Ավագյան**

Ներկայացված են կողմնային ամիոտրոֆիկ սկլերոզի (ԿԱՄ) քլեղեկաբանական նյարդաֆիզիոլոգիական ճանաչմանը: Քննարկվում են այդ ախտաբանության փարբերակիչ ախտորոշման խնդիրները:

Նամայիր կլինիկական, էլեկտրամիոգրաֆիկ և կենսաքիմիական ուսումնասիրության արդյունքում հաստատվել են ԿԱՄ հիվանդության և համախորանիչի հետևյալ ճանաչմանը. զգայական միելինոպաթիայի բացակայություն սպորադիկ ԿԱՄ-ի ժամանակ, զգայական միելինոպաթիայի առկայություն դիսցիրկուլյատոր միելոպաթիայի և ԿԱՄ համախորանիչի ժամանակ:

**CLINICO-NEUROPHYSIOLOGICAL STUDY OF LATERAL AMYOTROPHIC SCLEROSIS
/QUESTIONS OF DIFFERENTIAL DIAGNOSIS/**

V.N. Avakyan

The informative neurophysiological criteria of lateral amyotrophic sclerosis (LAS) are brought in the paper. The aspects of differential diagnosis of this pathology are discussed.

A complex clinical, electromyographic and biochemical investigation has been carried out, owing to which the following neurophysiological criteria of LAS and LAS syndrome are established: absence of sensory myelinopathy at sporadic LAS, presence of sensory myelinopathy at dyscirculatory myelopathy with LAS syndrome.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Авакян Г.Н.* Структурно-функциональная организация двигательных нарушений при заболеваниях нервной и нервно-мышечной систем. Докт. дисс. М., 1985.
2. *Бадалян Л.О., Скворцов И.А.* Клиническая электронейромиография. М., 1986.
3. *Гехт Б.М., Касаткина Л.Ф., Самойлов М.И., Санадзе А.Г.* Электромиография в диагностике нервно-мышечных заболеваний. Т., 1997.
4. *Гусев Е.И., Бурд Г.С., Никифоров А.С.* Неврологические симптомы, синдромы, симптомокомплексы и болезни. М., 1999.
5. *Юсевич Ю.С.* Очерки по клинической миографии. М., 1972.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ АНТИОКСИДАНТОВ В КОМПЛЕКСНОЙ ПОДГОТОВКЕ К ОПЕРАТИВНОМУ РОДОРАЗРЕШЕНИЮ

Д.Л. Гаспарян

*/Научно-исследовательский Центр охраны здоровья матери и ребенка/
375002, Ереван, пр. Маштоца, 22*

Ключевые слова: кесарево сечение, перекисное окисление липидов, α -токоферол

Кесарево сечение в настоящее время является наиболее распространенной родоразрешающей операцией. Расширение показаний к этой операции является одной из особенностей современного акушерства. Кесарево сечение вызывает в организме стресс-адаптационную реакцию в ответ на действие чрезвычайного раздражителя. Операционный стресс реализуется в результате комплексного воздействия нескольких стрессоров: психоэмоционального, химического (анестезия) и физического (хирургическая агрессия). Усиленное образование при этом активных разновидностей кислорода, инициация цепной реакции свободнорадикального окисления, включая перекисное окисление липидов (ПОЛ), повреждение белков и ДНК приводит к картине окислительного стресса в системе мать-плод.

Цель настоящего исследования – применение антиоксидантов в комплексной подготовке к оперативному родоразрешению, направленное на коррекцию окислительного стресса.

Материал и методы

Нами обследованы 162 женщины и их новорожденные, которые в зависимости от метода родоразрешения и проведенного антиокислительного лечения были распределены следующим образом: в I группу вошли 31 (19%) женщина с физиологическим течением беременности и срочными родами через естественные родовые пути; II группу составили 98 (61%) женщин, родоразрешенных путем операции кесарева сечения в условиях многокомпонентного комбинированного эндотрахеального наркоза; в III группу вошли 33 (20%) женщины, предварительно получившие антиоксидантную терапию и родоразрешенные путем операции кесарева сечения в условиях многокомпонентного комбинированного эндотрахеального наркоза.

Средний возраст женщин I группы составил 25,3 лет. Первородящие составили 13% – все первобеременные, повторнородящие – 87%. Средний возраст во II группе составил 29,5 лет. Среди них 43% были первородящие, 57% – повторнородящие. Экстренное кесарево сечение в этой группе произведено в 16%, плановое – в 84%. Соотношение первичных и повторных операций было 2:1. В III группе средний возраст женщин составил 29,8 лет. Перво- и повторнородящих было почти одинаковое число – 49 и 51%. Все операции произведены в плановом порядке, 45,5% из них – повторные.

Беременным III группы в качестве антиоксиданта назначали α -токоферол (α -ТФ) в виде 10% масляного раствора из расчета 1–2 мг/кг массы тела через день. Забор крови производился через 48 ч после родоразрешения – к моменту завершения фазы быстрой адаптации. Кровь новорожденных бралась из пуповины сразу после рождения.

В эритроцитарных мембранах и плазме крови определяли содержание продуктов ПОЛ, характеризующих начальную, промежуточную и конечную стадии свободнорадикальной пероксидации. Состояние антиоксидантной системы (АОС) изучали по уровню α -ТФ и активности антиоксидантного фермента супероксиддисмутазы (СОД). О структурно-функциональном состоянии биомембран судили по уровню среднемолекулярных пептидов (СМП), суммарной пероксидазной активности (СПА), а также по активности гистидазы и уроканиназы в плазме крови. Мембраны эритроцитов выделяли по методу Limber и соавт. [10]. Малоновый диальдегид (МДА) определяли колориметрически [14], диеновые конъюгаты (ДК) – спектрофотометрически [4], шиффовые основания (ШО) – флюорометрически [5]. СПА в плазме крови определяли по методу А.А.Покровского [6], фракционное содержание СМП и их соотношение (СМП₁, СМП₂, СМП₁/СМП₂) – по Н.И.Габриелян и соавт. [3]. Уровень α -ТФ как основного компонента антиоксидантной системы организма [1, 7, 13] определяли флюорометрически [9], активность гистидазы и уроканиназы – по В.А.Таболу и соавт. [8]. Содержание белка в пробах рассчитывали по Lowry и соавт. [11].

Результаты и обсуждение

Изучение процессов ПОЛ и компонентов АОС при кесаревом сечении (II группа) выявило повышение активности прооксидантной системы на фоне общего значительного дефицита АОС с одновременными грубыми нарушениями мембранной функции (табл. 1–3). Эти изменения системы мать–плод не могут сохранить баланс ПОЛ/АОС в пределах физиологических величин и, следовательно, абдоминальное родоразрешение является фактором, провоцирующим состояние окислительного стресса как у матерей, так и у новорожденных.

Сравнительным анализом активности реакций кислородзависимого свободнорадикального окисления в обследуемых клинических группах установлено, что проведенное антиоксидантное лечение беременных при оперативном родоразрешении приводит к нормализации процессов ПОЛ (табл. 1). У матерей имеет место значительное снижение содержания ДК и ШО в плазме и в эритроцитарных мембранах по сравнению со II группой, а ДК в плазме крови ниже, чем у при физиологических родах. Содержание МДА эритроцитарных мембран также приближается к уровню данного показателя у здоровых родильниц. Накопление же МДА в плазме происходит на более высоком по сравнению с I группой уровне, однако значительно отстает от показателей II группы. Что касается содержания продуктов различных этапов ПОЛ у новорожденных, то здесь особым изменениям подвергается содержание ШО в плазме и эритроцитарных мембранах: их содержание приравнивается к показателям здоровых новорожденных. Показатели ДК и МДА также значительно нормализуются по сравнению со II группой, но далеки от уровня новорожденных при вагинальных родах.

Показатели ПОЛ у рожениц и новорожденных обследуемых групп

	Плазма, нМ/мл	Роженицы	Новорожденные
		$8,81 \pm 2,6$ $(12,19 \pm 3,06)^1$ $(16,32 \pm 5,19)^2$ $p^1 < 0,001$ $p^2 < 0,001$	$9,58 \pm 3,72$ $(7,79 \pm 1,64)^1$ $(17,77 \pm 2,79)^2$ $p^1 < 0,02$ $p^2 < 0,001$
ДК	эритроциты, нМ/мг белка	$1,95 \pm 0,39$ $(1,82 \pm 0,62)^1$ $(3,20 \pm 0,86)^2$ $p^2 < 0,001$	$1,70 \pm 0,25$ $(1,56 \pm 0,34)^1$ $(2,47 \pm 0,41)^2$ $p^2 < 0,001$
МДА	плазма, нМ/мл	$7,56 \pm 0,51$ $(5,85 \pm 0,72)^1$ $(9,94 \pm 0,74)^2$ $p^1 < 0,001$ $p^2 < 0,001$	$7,37 \pm 0,4$ $(5,90 \pm 0,33)^1$ $(9,58 \pm 0,65)^2$ $p^1 < 0,001$ $p^2 < 0,001$
	эритроциты, нМ/мг белка	$2,63 \pm 0,23$ $(2,49 \pm 0,27)^1$ $(3,60 \pm 0,39)^2$ $p^1 < 0,05$ $p^2 < 0,001$	$2,84 \pm 0,47$ $(2,11 \pm 0,23)^1$ $(4,98 \pm 0,36)^2$ $p^1 < 0,001$ $p^2 < 0,001$
ШО	плазма, ед/мл	$0,64 \pm 0,1$ $(0,60 \pm 0,09)^1$ $(0,95 \pm 0,16)^2$ $p^1 > 0,05$ $p^2 < 0,001$	$0,29 \pm 0,07$ $(0,29 \pm 0,06)^1$ $(0,44 \pm 0,09)^2$ $p^1 > 0,05$ $p^2 < 0,001$
	эритроциты, ед/мг белка	$0,031 \pm 0,009$ $(0,033 \pm 0,01)^1$ $(0,053 \pm 0,009)^2$ $p^1 > 0,05$ $p^2 < 0,001$	$0,019 \pm 0,005$ $(0,018 \pm 0,005)^1$ $(0,030 \pm 0,006)^2$ $p^1 > 0,05$ $p^2 < 0,001$

п – показатели III группы
 (п)¹ – показатели I группы
 (п)² – показатели II группы

p¹ – достоверность по сравнению с I группой
 p² – достоверность по сравнению со II группой

Наблюдаемые при нормальных родах показатели АОС претерпевают существенные изменения в случае оперативного родоразрешения. В частности, отмечается почти двукратное снижение содержания α -ТФ. Как видно из приведенных в табл. 2 данных, назначение α -ТФ беременным достоверно восстанавливает уровень антиоксидантной защиты как у рожениц, так и у их новорожденных. Содержание α -ТФ превышает его уровень по сравнению со II группой, а в эритроцитарных мембранах находится на уровне с показателями здоровых рожениц. Аналогичные изменения наблюдаются в пуповинной крови новорожденных. Нормализуется также активность ферментативного звена АОС: активность СОД наиболее выражено восстанавливается у матерей.

Показатели АОС родильниц и новорожденных обследуемых групп

		Родильницы	Новорожденные
		2,30±0,31 (2,46 ±0,41) ¹ (1,06±0,12) ² p ¹ >0,05 p ² <0,001	0,70±0,05 (0,77±0,06) ¹ (0,50±0,05) ² p ¹ <0,001 p ² <0,001
α-ТФ	плазма, мг%	0,53±0,06 (0,55±0,07) ¹ (0,24±0,05) ² p ² <0,001	0,36±0,05 (0,38±0,03) ¹ (0,23±0,04) ² p ² <0,001
	эритроциты, мкг/мг белка		
СОД	ед/мг белка	50,13±2,84 (53,56±2,62) ¹ (42,48±2,97) ² p ¹ <0,001 p ² <0,001	73,81±2,68 (78,31±2,85) ¹ (70,44±2,93) ² p ¹ <0,001 p ² <0,001

Обозначения как в табл. 1

Значительное восстановление баланса в системе ПОЛ/АОС приводит к нормализации структурно-функциональной организации биомембран, жирно-кислотного состава фосфолипидов, повышению степени ненасыщенности жирных кислот, снижению текучести биомембран. Все это интегрируется в нормализации клеточного метаболизма, одним из важных проявлений которого является восстановление мембранной проницаемости (табл. 3). Несмотря на все еще высокие значения СМП, их показатели у родильниц III группы снижаются с восстановлением нормального соотношения фракций (СМП₁/СМП₂>1). Аналогичные изменения наблюдаются и у новорожденных. Это свидетельствует о нормализации метаболических процессов и активации эндогенной детоксикационной функции организма рожениц и новорожденных после проведенной терапии. Наблюдается также значительное снижение ферментемии. Активность гистидазы и урокиназы у матерей III группы приближается к показателям здоровых рожениц. В пуповинной крови эти показатели не достигают нормальных значений (p¹<0,001). Это говорит о повышенной чувствительности и функциональной напряженности гепатоцитов новорожденных при кесаревом сечении. На фоне "улучшения" всех показателей наблюдается трехкратное снижение СПА (до уровня I группы как у родильниц, так и у их новорожденных).

Наши исследования показывают, что профилактическая антиоксидантная терапия при оперативном родоразрешении в условиях многокомпонентного комбинированного эндотрахеального наркоза приводит к восстановлению баланса ПОЛ/АОС, нормализации окислительного и клеточного метаболизма, корригированию мембранной проницаемости. Некоторые несоответствия результатов между отдельными звеньями ПОЛ и АОС, а также в структурно-функциональной системе биомембран в группах можно объяснить наличием взаимосвязи с дозой и продолжительностью антиоксидантной терапии.

Показатели мембранной функции у родильниц и новорожденных обследуемых групп

Показатели	Родильницы	Новорожденные
СПА, ед. мл	10,1±2,99 (9,7±2,31) ¹ (23,7±5,41) ² $p^2 < 0,001$	10,2±3,11 (8,9±1,82) ¹ (32,4±6,56) ² $p^2 < 0,001$
СМП ₁ , ед.	0,286±0,018 (0,280±0,013) ¹ (0,398±0,021) ² $p^2 < 0,001$	0,288±0,019 (0,294±0,015) ¹ (0,335±0,018) ² $p^2 < 0,001$
СМП ₂ , ед.	0,265±0,018 (0,245±0,019) ¹ (0,434±0,017) ² $p^1 < 0,001$ $p^2 < 0,001$	0,278±0,021 (0,277±0,022) ¹ (0,347±0,022) ² $p^1 > 0,05$ $p^2 < 0,001$
СМП ₁ /СМП ₂	1,08±0,08 (1,17±0,13) ¹ (0,92±0,07) ² $p^1 < 0,01$ $p^2 < 0,001$	1,04±0,09 (1,07±0,09) ¹ (0,97±0,07) ² $p^1 > 0,05$ $p^2 < 0,001$
Гистадаза, мкМ/л	5,46±0,72 (5,23±0,57) ¹ (6,73±1,03) ² $p^1 > 0,05$ $p^2 < 0,001$	4,76±0,49 (3,63±0,52) ¹ (5,92±0,69) ² $p^1 < 0,001$ $p^2 < 0,001$
Уроканиназа, мкМ/л	0,24±0,03 (0,22±0,04) ¹ (0,34±0,06) ² $p^1 < 0,02$ $p^2 < 0,001$	0,21±0,06 (0,15±0,04) ¹ (0,36±0,07) ² $p^1 < 0,001$ $p^2 < 0,001$

Обозначения как в табл. 1

Таким образом, профилактическая антиоксидантотерапия способствует устранению реализуемого при кесаревом сечении окислительного стресса, оказывает регулирующее влияние на метаболические механизмы и клеточный гомеостаз, способствует полноценному восстановлению здоровья матери и новорожденного, что свидетельствует о необходимости включения адаптогенного антиоксидантного лечения в комплексную подготовку матери и плода к предстоящему оперативному родоразрешению.

Поступила 25.05.01

Ընդհանուր անգգայացման պայմաններում կադարված կետարյան հարման դեպքում վիճակագրորեն հավասարի կերպով ակտիվանում են արյան պլազմայում և էրթրոցիտար թաղանթներում լիպիդների գերօքսիդացման գործընթացները, որոնք ուղեկցվում են հակաօքսիդանային համակարգի անբավարարությամբ և բջջաթաղանթների ֆունկցիոնալ-կառուցվածքային կազմալուծմամբ: Վիրահատական ծննդալուծման պարբերական մեջ E վիտամինի կիրառումը կանխարգելում է մեթարբոլիկ-օքսիդանային սթրեսի զարգացումը մոր և նորածնի մոտ, նպաստում հարմարողական գործընթացների կարգավորմանը:

APPLICATION OF ANTIOXIDANTS IN COMPLEX PREPARATION FOR CAESAREAN SECTION

D.L. Gasparian

The obtained data revealed a statistically authentic increase in lipid peroxidation (LPO) levels of erythrocyte membranes and plasma at caesarean section. Initiation of stress-realizing systems is assumed by inadequate response of antioxidative components to the primary activation of LPO and causes structural-functional damage of biomembranes. Usage of vitamin E in complex preparation for caesarean section prevents the metabolic-oxidative stress development and improves the course of adaptation both in the mother and the infant.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агаджанов М.И. Мед. наука Армении, 1996, т. 36, 1-2, с. 34.
2. Владимиров Ю.А., Арчаков А.И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. М., 1972.
3. Габриелян Н.И., Дмитриев А.А., Кулаков Г.П. и др. Клин. мед., 1981, т. 49, 10, с. 38.
4. Голиков П.П., Давыдов Б.Б., Матвеев С.Б. Вопр. мед. химии, 1987, т. 33, 1, с. 47.
5. Меерсон Ф.С., Казан В.Е., Голубева Л.Ю. и др. Кардиология, 1979, т. 19, 8, с. 108.
6. Покровский А.А. Биохим. методы исследования в клинике. М., 1969.
7. Сторожок Н.М. V межд. конф. "Биоантиоксидант" (тез. докл.) М., 1998, с. 10.
8. Таболин В.А., Смирнов Д.А., Буробин В.А. и др. Вопр. охраны мат. и детства, 1997, 4, с. 61.
9. Duggan D.D. Arch. Biochem. Biophys., 1954, 84, 1, p. 116.
10. Limber G.R., Davie R.F., Baur A.M.S. Blood, 1970, 36, 2, p. 111.
11. Lowry O.H., Rosenbrough N.S., Farr A.L., Randal L. J. Biol. Chem., 1952, 193, 1, p. 265.
12. Nishikimi M., Rao N.A., Yagi K. Biochem. Biophys. Res. Commun., 1972, 46, 2, p. 849.
13. Quantanilha A. Biochem. Soc. Franc., 1984, 12, 3, p. 403.
14. Yoshida T., Kawada K., Shimada T., Mori M. Amer. J. Obstet. and Gynecol., 1979, 135, 3, p. 372.

**ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БЕРЕМЕННЫХ С КАНДИДОЗОМ
И ИХ НОВОРОЖДЕННЫХ****Г.Г.Окоев, Д.Р. Гукасян***/НИЦ охраны здоровья матери и ребенка МЗ РА/
375002 Ереван, пр. Маштоца, 22**Ключевые слова:* иммунология, беременность, кандидоз

Кандидоз в настоящее время относится к числу наиболее распространенных заболеваний влагалища. Если в 1985 г. частота выявления урогенитального кандидоза в структуре инфекционной патологии составляла 3–5%, то в настоящее время отмечается ее рост до 17% [4], а по данным некоторых авторов удельный вес урогенитального кандидоза достигает 45% [1]. У беременных женщин вагинальный кандидоз встречается в 30–40% случаев [5]. Частота кандидоза среди доношенных новорожденных, по данным литературы [2], возросла от 15,6 до 19%, что связано с увеличением частоты кандидоза половых органов матери.

Целью нашего исследования явилось изучение иммунного статуса беременных с кандидозом и их новорожденных.

Обследованы 42 беременные женщины с кандидозом (в I триместре беременности, перед родами и через 3–5 дней после родов) и их новорожденные. Контрольную группу составили 20 женщин с физиологической беременностью и их новорожденные.

Материал и методы

Диагноз урогенитального кандидоза устанавливался микроскопическим выявлением грибов рода *Candida* с преобладанием вегетирующих форм. Для оценки иммунного статуса беременных и их новорожденных проводилась реакция бласттрансформации лимфоцитов (РБТЛ), определялись: количество Т- и В-лимфоцитов, уровень циркулирующих иммунных комплексов, активность естественных клеток-киллеров (ЕК-клетки), показатель завершенного фагоцитоза (ПЗФ), количество Т-супрессоров, уровень фактора некроза опухоли (ФНО) и интерлейкина-1 (ИЛ-1).

Результаты и обсуждение

При изучении ответной реакции лимфоцитов беременных с кандидозом в I триместре выявлено повышение уровня бласттрансформации по сравнению с группой женщин с физиологической беременностью. В дальнейших сроках исследования (перед родами и через 3–5 дней после родов) в связи с утратой иммунодепрессивных свойств сыворотки крови женщин с физиологической беременностью наблюдается сходство показателей РБТЛ (табл. 1).

Показатели иммунного статуса беременных и родильниц с кандидозом

Показатели иммунного статуса	I триместр беременности		Перед родами		Через 3–5 дней после родов		Неберем. женщины
	берем. с кандид.	физиолог. берем.	берем. с кандид.	физиолог. берем.	родильн. кандид.	без кандид.	
РБТЛ, %	50,1±2,7 p>0,05	47,5±3,1	53,8±3,0 p>0,05	53,5±3,5	54,1±3,1 p>0,05	55,7±3,2	62,4±4,1
Т-лимфоц., %	52,4±3,0 p<0,01	43,7±3,1	48,6±3,1 p>0,05	47,4±3,3	49,8±3,6 p>0,05	49,1±3,3	56,3±3,4
В-лимфоц., %	27,5±1,8 p<0,01	19,4±1,0	23,8±1,7 p>0,05	20,2±1,1	23,6±1,6 p>0,05	21,4±1,2	22,6±1,2
Т-супрессоры, %	26,3±2,2 p<0,01	34,2±2,6	23,1±1,0 p>0,05	26,4±1,2	23,0±1,0 p>0,05	24,4±1,2	21,3±1,7
ЕК-клетки, %	41,6±3,1 p<0,01	31,4±1,8	40,5±2,9 p<0,01	32,5±1,9	39,4±2,6 p>0,05	35,8±2,8	38,6±2,2
ФНО, пкг/мл	34,3±2,3 p<0,01	25,5±1,6	33,5±2,7 p<0,01	22,4±1,2	36,3±2,5 p<0,01	20,6±0,9	18,3±0,9
ИЛ-1, пкг/мл	31,8±1,5 p<0,01	23,5±1,1	27,4±1,5 p<0,01	20,2±0,9	26,4±1,1 p<0,01	21,4±1,2	16,4±0,7

Изучение уровня Т- и В-лимфоцитов у беременных женщин с кандидозом выявило довольно высокий уровень их относительного процента на протяжении I триместра беременности по сравнению с физиологической беременностью. Перед родами и на 3–5 день после родов отмечается снижение относительного процента Т- и В-лимфоцитов до величин, характерных для физиологической беременности.

Определение функциональной активности Т-супрессоров у беременных с кандидозом в I триместре беременности выявило статистически достоверное снижение по сравнению со здоровыми беременными. Перед родами и на 3–5 день после них в результате снижения активности Т-супрессоров у женщин с физиологической беременностью разница между сопоставимыми показателями статистически недостоверна.

При исследовании активности ЕК клеток установлено статистически достоверное их повышение в I триместре у беременных с кандидозом по сравнению со здоровыми беременными. Перед родами и через 3–5 дней после родов у беременных с кандидозом показатели ЕК-клеток остаются почти на одинаковом уровне, в то время как в группе женщин с физиологической беременностью наблюдается четкая тенденция к повышению активности ЕК-клеток.

Исследование изменений уровня ФНО и ИЛ-1 в крови беременных женщин с кандидозом независимо от сроков исследования выявило высокий уровень их содержания в сыворотке крови, не снижающийся и в послеродовом периоде по сравнению с физиологически протекающей беременностью, при которой в I триместре отмечается некоторое их повышение с последующим понижением перед родами и после родов.

Изучение иммунного статуса новорожденных, родившихся от беременных с кандидозом и сопоставление с показателями контрольной группы выявило снижение ПЗФ, повышение способности лимфоцитов к спонтанной трансформации,

уменьшение процента ЕК-клеток и Т-лимфоцитов, повышение уровня ФНО и ИЛ-1 (табл. 2).

Таблица 2

Показатели иммунного статуса новорожденных на 3-5 день жизни, родившихся от беременных с кандидозом

Показатели иммунного статуса на 3-5 день жизни	Новорожденные при инфицированной беременности	Новорожденные при физиол. беременности
Спонтанная РБТЛ, %	15,1±0,8 p>0,05	13,6±0,5
Т-лимфоц., %	47,4±2,5 p>0,05	51,2±2,6
В-лимфоц., %	33,5±1,5 p>0,05	33,4±1,2
ЕК-клетки, %	18,3±1,0 p>0,05	20,6±1,1
ПЗФ, %	30,3±1,9 p<0,01	40,2±2,0
ФНО, пкг/мл	36,6±2,2 p<0,01	20,6±1,1
ИЛ-1, пкг/мл	35,8±1,9 p<0,01	18,6±1,2

Таким образом, на основании проведенных иммунологических исследований можно заключить, что наличие кандидоза у беременных нарушает закономерности функционирования иммунной системы путем подавления иммунодепрессивных свойств сыворотки, что создает благоприятные условия для развития осложнений беременности и родов. Изменение иммунологических параметров у беременных на фоне кандидоза отражается и на организме новорожденных, у которых еще не развиты собственные иммунорегуляторные механизмы. Состояние иммунной системы у новорожденных с антенатальным инфицированием характеризуется слабостью первичного иммунного ответа, что служит предпосылкой развития патологических состояний, связанных с вторичным инфицированием.

Поступила 11.05.01

ԿԱՆԴԻԴԱԶՈՎ ՀԳՆԵՐԻ ԵՎ ՆԲԱՆՑ ՆՈՐԱԾԻՆՆԵՐԻ ԻՄՈՒՆԱՅԻՆ ՀԱՄԱԿԱՐԳԻ ԲՆՈՒԹՎԱԳԻՐԸ

Գ.Գ. Օկուն, Դ.Ռ. Ղուկասյան

Ներազուրվել են 42 կանդիդոզով հղի կանայք (առաջին եռամսյակում, ծննդաբերելուց առաջ և 3-5 օր ծննդաբերելուց հետո) և նրանց նորածինների իմունային համակարգի վիճակը: Համեմատության համար հիմք են հանդիսացել 20 առողջ հղիներ և նրանց նորածինները:

Կարարված իմունային հեղուկությունների հիման վրա, որոնք ամբողջությամբ ընդգրկում էին իմունային ռեակցիան, եզրակացվեց, որ կանդիդոզի ամկայությունը հղի կանանց մոտ ինքնուրույն է աղյան շիճուկի իմունադեպրեսիվ հարկությունների ընկճմանը: Վերջինս պայմաններ է ստեղծում հղիության ընթացքի և ծննդաբերության բարդությունների զարգացման համար: Կանդիդոզով հղիների իմունային համակարգի փոփոխությունները անդրադառնում են և նորածնի վիճակի վրա, որի մոտ դեռ զարգացած չեն սեփական իմունակարգավորիչ մեխանիզմները, որն իր հերթին արգելակում է նրանց նորմալ աճը, քանի որ այդ պայմաններում աճում է ինֆեկցիաներով վարակվելու հավանականությունը:

IMMUNE CHARACTERISTICS OF PREGNANTS WITH CANDIDOSIS AND THEIR NEWBORNS

G.G. Okoev, D.R. Ghukasyan

The immunological status of pregnant with candidosis and their newborns has been studied in 42 pregnant with candidosis (in the first trimester of pregnancy, before delivery and 3-5 days after it). In the control group there were 20 women with candidosis of pregnancy and their newborns. On the basis of the carried out immunological observations including all links of immune reaction, it is concluded that the presence of candidosis leads to suppression of serum immunodepressive properties, creating favorable conditions for complicated course of pregnancy and delivery. Changes of immune parameters in pregnant with candidosis have impact on the newborn's organism, in which the self-immunoregulation mechanisms are not developed yet. Due to it the increase of the risk for their normal growth, development of infections of bacterial nature arises.

ЛИТЕРАТУРА

1. Прилепская В.Н. Вестн. рос. асс. акуш. гин., 1996, 3, с. 40.
2. Самсыгина Г.А. Педиатрия, 1997, 5, с. 34.
3. Самсыгина Г.А., Буслаева Г.Н., Непокучицкая Н.В. Педиатрия, 1997, 4, с. 59.
4. Martius Y. Curr. Probl. Dermatol., 1996, 24, 3, p. 34.
5. Mending W. Frankfurt (Oder) Akademisches Humboldt-Universitat zu Berlin, 1997.

ВОЗДЕЙСТВИЕ КОРРИГИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ НА ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ И НЕРВНО-ПСИХОЛОГИЧЕСКИЙ СТАТУС БОЛЬНЫХ С БЕСПЛОДИЕМ

А.Р. Шахгалдян

*/Центр планирования семьи и сексуального здоровья/
Ереван 375025, ул. Абовяна, 56*

Ключевые слова: гипоталамический синдром, психоэмоциональный статус, корреляция, бесплодие

Бесплодие является одной из серьезных проблем современной медицины. По данным литературы, частота бесплодных браков репродуктивного возраста составляет 8–15% и имеет тенденцию к нарастанию, а в Армении достигла 31,5% [4, 6, 8].

Проблема психологических расстройств при бесплодии остается актуальной, т.к. в патогенезе возникновения нейрогуморальных нарушений важную роль играет нервно-психический фактор [3]. Данные литературы свидетельствуют о наличии специфической разновидности эндокринного психосиндрома при бесплодии [2]. Клинически он проявляется прежде всего в изменении ряда физиологических функций, имеющих отношение к наступлению беременности (нарушение менструального цикла (МЦ), инфертильность). Наряду с этим у многих больных выявляются и общеклиническая симптоматика: головные боли, астения, сексуальные нарушения, а также различные вегетативные и метаболические расстройства. Несмотря на ряд публикаций по данной проблеме [5] в клинической практике недостаточно уделяется внимания психологическим аспектам при бесплодии.

Целью настоящего исследования явился анализ динамики психологических проявлений при бесплодии в процессе комплексной терапии.

Материал и методы

Обследовано 29 женщин в возрасте 18–35 лет (в среднем $26,6 \pm 4,2$ года) с длительностью заболевания от 6 мес. до 12 лет. Все больные страдали первичным бесплодием с нейроэндокринной формой гипоталамического синдрома. Длительность наблюдения за пациентками составляла 4–5 месяцев.

Исследование состояло из следующих фаз: исходная (до начала корригирующей терапии) и на фоне лечения через каждые 1–1,5 мес. Терапия включала комплекс мер: психотерапию, физиотерапию, лечебную физкультуру, лечебное питание, а также медикаментозные средства.

Результаты лечения оценивались на основании восстановления МЦ, стабилизации уровня гонадотропинов, эстрогенов и пролактина в крови, а также числа наступивших беременностей. Наряду с этим оценивали общеклинические признаки (головные боли, снижение настроения, сексуальные расстройства и др.). Оценку психоэмоционального состояния пациенток проводили с помощью тестов психологической диагностики (тесты Айзенка, Спилбергера, ММРП) [1].

Тест Айзенка определяет психические свойства – экстраверсию и интраверсию, а также темперамент испытуемого.

Тест Спилбергера служит для оценки реактивной и личностной тревожности. Согласно методике нормальный уровень тревожности характеризуется суммой баллов до 30, средний – 32–45, высокий – свыше 45 баллов.

Тест ММРІ позволяет наиболее полно и объективно исследовать различные аспекты личности, психологическое состояние.

Результаты и обсуждение

Спустя 2,5–3 месяца после начала корригирующей терапии 4,6% пациенток отмечали возобновление МЦ. Уровень гонадотропинов и эстрогенов оставался без существенных изменений.

Данные об изменениях общеклинической симптоматики приведены в таблице. До начала лечения больные жаловались на головные боли, слабость, быструю утомляемость, понижение настроения, сексуальные расстройства. Как следует из таблицы, в процессе лечения отмечалась значительная положительная динамика.

Необходимо отметить, что уменьшение общеклинической симптоматики в результате комплексного лечения не всегда сопровождалось полным восстановлением МЦ.

Таблица

Изменение общего самочувствия пациенток с бесплодием на фоне комплексной терапии (n=29)

Симптом	До лечения		После лечения	
	абс.	%	абс.	%
Головная боль	21	72,4	11	37,9
Слабость, быстрая утомляемость	17	58,6	10	34,4
Снижение работоспособности	13	44,8	6	20,6
Понижение настроения	25	86,2	12	41,3
Сексуальные расстройства	11	37,9	7	24,1

У обследованных больных также отмечалась нормализация психического состояния – улучшение самочувствия, снижение тревоги, депрессии. Информацию об изменении психического состояния больных в ходе лечения представляют усредненные данные обследования при помощи теста Спилбергера. Динамика суммы баллов по этой шкале представлена на рис. 2.

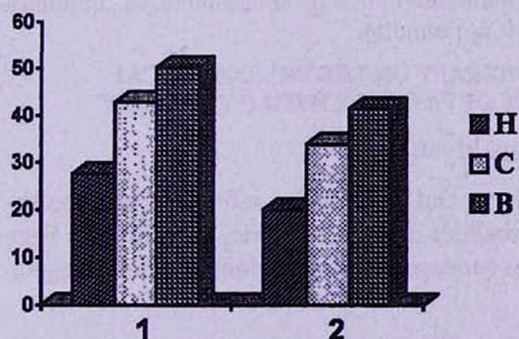


Рис. 2. Динамика суммы баллов по тесту Спилбергера на фоне комплексного лечения.

Н – нормальный уровень тревожности, С – средний, В – высокий; 1 – до, 2 – после лечения.

Как видно из рисунка, имеется статистически достоверное уменьшение суммы баллов в динамике лечения и стабилизация их на субклиническом уровне. Дифференцированный анализ динамики показателей выявил наряду со снижением общего уровня тревоги к концу периода наблюдения достоверное снижение ($p < 0,05$) выраженности депрессивных симптомов, психической напряженности и кардиоваскулярных расстройств, связанных с тревогой.

При помощи теста ММРП выявлено снижение тревожности, избегания, нерешительности и беспокойства, а также уменьшение озабоченности своим соматическим состоянием. Однако динамика показателей по ММРП выявила уменьшение в последующем отмеченных благоприятных сдвигов в поведении, что свидетельствовало о наличии тенденции к восстановлению первоначального уровня тревоги и аутизации.

Таким образом, комплексная терапия при бесплодии приводит к коррекции некоторых специфических изменений (МЦ) и способствует редукции общеклинической симптоматики (головные боли, утомляемость, сексуальные расстройства, настроения, психовегетативные расстройства).

Вместе с тем следует отметить, что положительное влияние лечения отражается на важной, но ограниченной части спектра клинических проявлений бесплодия и не решает всех задач по нормализации психического состояния больных. Учитывая вышеизложенное, представляется целесообразной разработка специального комплекса психокорректирующих мероприятий для данной категории больных.

Поступила 20.05.01

**ՀՏԿՈՂ ԲՈՒԺՄԱՆ ԱՁԴԵՑՈՒԹՅՈՒՆԸ ԱՆՊՏՂՈՒԹՅԱՄԸ ՏԱՌԱՊՈՂ
ՀԻՎԱՆԳՆԵՐԻ ՅԻԶԻՈԼՈԳԻԱԿԱՆ ԵՎ ՆՅԱՐԴԱՎԵԳԵՐԱՆԱԿԱՆ ՎԻՃԱԿԻ ՎՐԱ**

Ա.Ռ.Շահգալդյան

Ներառվել են հիպոթալամիկ ծագման անպտղությանը տառապող 18-35 տարեկան 29 կանանց հոգեվիճակի և վարքագծի փոփոխությունները: Հայտնաբերվել են հոգեբանական վիճակի խանգարումներ (տագնապ, դեպրեսիա) և նյարդավեգետարիկ ախտանիշներ: Անպտղության շրջող բուժման արդյունքում նկատվել է ընդհանուր կլինիկական վիճակի բարելավում. 4,6%-ի մոտ վերականգնվել է երկփուլ դաշտանային ցիկլը: Կայունացել է հորմոնների մակարդակն արյան պլազմայում: Դիտվել է նաև սեքսուալ խանգարումների, գլխացավերի նվազում: Զգալիորեն բարելավվել է հոգեբանական վիճակը, նյարդավեգետարիկ ախտանիշների արտահայտվածությունը:

Զնայած պարակլինիկական տվյալների կանոնավորմանը, այնուհանդերձ, վերոհիշյալ դրական փոփոխությունը եղել են անկայուն և ոչ լիարժեք:

**THE INFLUENCE OF CORRECTION THERAPY ON THE PHYSIOLOGICAL
AND NEUROPSYCHOLOGICAL STATUS OF PATIENTS WITH INFERTILITY**

A.R. Shahgaldyan

The women's (aged 18-35) mental condition and behavior at infertility of hypothalamic genesis were investigated. Sexual disturbances especially libido, orgasm have been examined. The impairment of the mental status (uneasiness, depression) and neurovegetative symptoms were found.

As a result of correctiong therapy of infertility a marked improvement of general clinical condition: restoration of menstrual cycle, stabilization of the hormones level in blood plasma in 4,6% of patients were established.

However, the abovementioned positive shifts in the patients' mental status were insufficient and unstable, despite the stabilization of paraclinical data.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Ахмеджанов Э.Р.* Психологические тесты. М., 1996.
2. *Бобров А.Е., Мельниченко, Г.А., Пятницкий Н.Ю. и др.* Проблемы эндокринологии, 1995,2, с. 22.
3. *Крыжановский Г.Н.* Фармакологические аспекты обезболивания. Л., 1983.
4. *Кулаков В.И.* Акушерство и гинекология, 1997, 1, с. 19.
5. *Тамазян А.М., Бегларян Г.А., Мириманова Р.П.* Матер. Международ. симпозиума. Ереван, 1998, с. 233.
6. *Хачикян М.А.* Актуальные вопросы гинекологической эндокринологии. Ереван, 1989, с. 4.
7. *Rosco A.* Psychoneuroendocrin., 1993, 18, 1, p. 57.
8. *Wilde M.* The barren wives of Barama – People Special Reports. 1993, p. 139.

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ АКТИВНОСТИ ФОСФОЛИПАЗЫ A_2 В ЭРИТРОЦИТАРНЫХ МЕМБРАНАХ КРОВИ НОВОРОЖДЕННЫХ С ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

А.В.Казарян, П.А.Казарян, В.А.Аствацатрян, А.Т.Кристосдурян

*/Ереванский государственный медицинский университет им. М. Гераци,
Гематологический центр МЗ РА/
375014, Ереван, ул. Нерсисяна, 7*

Ключевые слова: гнойно-воспалительные заболевания, фосфолипаза A_2 , мембраны эритроцитов, диагностика

Проблема гнойно-воспалительных заболеваний (ГВЗ) продолжает оставаться одной из актуальных в неонатологии, а в последние годы она приобрела особую значимость в связи с широким распространением, тяжелым течением, и летальным прогнозом у новорожденных [1–2, 4, 10].

Исход ГВЗ определяется прежде всего особенностями реактивности новорожденного [6,7,9,11]. В формировании защитных реакций определенная роль отводится липидам клеточных мембран. Установлено, что одним из биохимических маркеров мембранодеструктивных процессов при различных патологических состояниях является фосфолипаза A_2 . Выявлена определенная связь между структурными изменениями плазматических мембран клеток различных тканей внутренних органов и мембранами эритроцитов в силу общих принципов их строения и функционирования.

С целью выяснения роли нарушений метаболизма липидов биомембран в развитии ГВЗ и диагностической значимости исследования деятельности фосфолипазы A_2 нами изучена ее активность в мембранах эритроцитов при данной патологии.

Материал и методы

Работа основана на результатах клинко-лабораторных исследований 16 больных ГВЗ, обследованных в отделении реанимации и патологии новорожденных детской университетской клиники №1 г. Еревана в 1999–2000 гг., из них 10 – больные генерализованной формой ГВЗ (I группа), 6 – локализованной (II группа).

Обследование больных начиналось на 3–5-е сутки поступления, что совпадало с начальным периодом либо с разгаром гнойно-воспалительного процесса и продолжалось в период реконвалесценции.

При постановке диагноза наряду с общепринятыми клинко-лабораторными методами в динамике заболевания определялась активность фосфолипазы A_2 в мембранах эритроцитов по Grassl M. et al. [10] в модификации П.А. Казаряна [8]. В качестве контроля обследовано 6 здоровых новорожденных на базе клинического роддома № 2 г. Еревана.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью методов вариационной статистики с использованием критерия достоверности и различий Фишер–Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Сравнительный анализ анамнестических данных выявил у всех больных с генерализованной формой ГВЗ отягощение перинатального периода с различными патологиями у матерей как во время беременности, так и при родах. Часто в этой группе у матерей отмечалось наличие умерших в раннем неонатальном периоде детей, а также мертворождений ($p < 0.05$). В то же время у матерей с локализованной формой ГВЗ признаки маточно-плацентарной недостаточности обнаруживались значительно реже.

В 50% наблюдений сравниваемых групп больных отмечался асфиктический синдром, низкая оценка по шкале Апгар (3–4 балла), применение реанимационных мероприятий в родах. У подавляющего большинства обследованных течение раннего неонатального периода осложнилось СДР, НМК. Практически все больные локализованной и генерализованной формами ГВЗ на первой неделе жизни были переведены из родильных домов в реанимационное отделение в крайне тяжелом состоянии. У большинства больных септический процесс характеризовался острым началом. У 40 % новорожденных был обнаружен внутриутробный сепсис с молниеносным течением, характерной картиной септического шока, формированием пиемических очагов в первые сутки жизни и летальным исходом – в 50% случаев.

Анализ клинической картины сепсиса показал [3, 9], что к наиболее ранним признакам генерализации относятся появление и нарастание инфекционного токсикоза, а также прогрессирующее угнетение ЦНС. Существенных изменений в периферической крови в начальном периоде заболевания не выявлялось. В разгаре инфекционно-воспалительного процесса у части больных отмечалась трансформация синдрома угнетения нервно-рефлекторной возбудимости в гипервозбудимость, либо на фоне прогрессирующего угнетения ЦНС развивался энцефалический синдром. Нарушения функций сердечно-сосудистой системы в виде глухости сердечных тонов и аритмий определялись у всех обследованных. В 10 % случаев выслушивался систолический шум, усиливающийся при интоксикации. Признаки дыхательной недостаточности с наличием перибронхиальных, периваскулярных, инфильтративных изменений отмечены у 90 % новорожденных. У 80% обследованных наблюдались приступы апноэ. Изменения со стороны мочевыделительной системы выражались умеренной лейкоцитурией, уратурией, оксалурией. Практически у всех больных сепсисом отмечались микроциркуляторные расстройства. Примерно с одинаковой частотой проявлялись клинические признаки геморрагического (петехиальная сыпь, экхимозы, желудочно-кишечные кровотечения) и отеочного синдромов, отставание в весе, нарастающая дистрофия (70%). Разгар септического процесса у всех обследованных сопровождался также дисфункцией желудочно-кишечного тракта в виде срыгиваний, рвоты, стула неустойчивого характера с патологической примесью. У 1/3 больных обнаруживались нарушения терморегуляции. В подавляющем большинстве наблюдений выявлялась умеренная гепатомегалия, чаще в сочетании со спленомегалией. Характерно было формирование первичных и метастатических очагов, чаще в виде пневмоний, реже – менингита (10%), язвенно-некротического энтероколита (10%). В периферической крови определялись нарастающая анемия, умеренный лейкоцитоз, реже – тромбоцитопения, ускорение СОЭ. Период реконвалесценции характеризовался уменьшением выраженности признаков интоксикации,

что проявлялось нормализацией температуры, нарастанием веса, санацией пиемических очагов, постепенным восстановлением функций ЦНС, сердечно-сосудистой и других органов и систем. В гемограмме у части больных сохранялись нерезкая анемия, умеренный лейкоцитоз с нейтрофилезом и легким сдвигом лейкоформулы влево.

Локальным формам ГВЗ так же, как и генерализованным, сопутствовали тяжесть течения, выраженные признаки интоксикации. Все новорожденные этой группы составляли группу риска по развитию генерализации ГВЗ.

Анализ результатов бактериологических исследований (кровь, кал, моча, выделения из пиемических очагов) у новорожденных с генерализованной формой заболевания показал преобладание условно-патогенной флоры и ее ассоциаций (*E.coli*, *Proteus mirabilis*, *St.aureus*, *St.epidermidis*). У большинства больных локализованной формой ГВЗ также отмечался положительный высеv микрофлоры. При этом в половине наблюдений выявлялась транзиторная бактериемия.

Результаты проведенных исследований по изучению активности фосфолипазы A_2 (таблица) в эритроцитарных мембранах крови новорожденных с ГВЗ выявили существенные отличия активности фермента как в зависимости от клинической формы, так и от периода ГВЗ. Локализованная форма, совпадающая с начальным периодом развития патологии, характеризовалась умеренным повышением активности фосфолипазы A_2 , тогда как при генерализованной форме повышение активности фермента было наиболее выражено. Полученные данные свидетельствуют об усилении процессов расщепления мембранных глицеролипидов, в частности фосфатидилхолинов, и резком возрастании цитотоксичных, мембранолитических лизофосфолипидов в мембранах эритроцитов крови, способствующих развитию эндотоксической интоксикации организма в разгаре ГВЗ.

Таблица

Активность фосфолипазы A_2 (в усл. ед.) в эритроцитарных мембранах крови новорожденных с гнойно-воспалительными заболеваниями

Здоровые	Локализованная форма	Изменения в %	Генерализованная форма	Изменения в %
15.7 ± 0.32	22.5 ± 0.5 $P < 0.001$	43,3	29.6 ± 1.1 $P < 0.001$	88,5



Рис. Активность фосфолипазы A_2 в эритроцитарных мембранах крови новорожденных при ГВЗ в период реконвалесценции.

В периоде реконвалесценции у больных локализованной формой ГВЗ отмечалась лишь определенная тенденция ($P < 0.05$) к снижению активности фосфолипазы A_2 в мембранах эритроцитов крови, тогда как ее активность при генерализованной форме не подвергалась статистически достоверным отклонениям от нормы (рисунок).

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о диагностическом значении определения активности фосфолипазы A_2 в эритроцитарных мембранах крови новорожденных с ГВЗ.

Поступила 11.11.00.

**ԱՐՅԱՆ ԷՐԻԹՐՈՑԻՏԱՅԻՆ ԹԱՂԱՆԹՆԵՐՈՒՄ Ա₂-ՖՈՍՖՈԼԻՊԱԶԻ
ԱԿՏԻՎՈՒԹՅԱՆ ՈՐՈՇՄԱՆ ԱՆՏՈՐՈՇԻՉ ՆՇԱՆԱԿՈՒԹՅՈՒՆԸ
ԹԱՐԱԽԱՐԱՆ-ՔՈՐՐՈԶԱՅԻՆ ՀԻՎԱՆԴՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐՈՎ ՆՈՐԱԾԵՐՆԵՐԻ ՄՈՏ**

Ա.Վ.Դազարյան, Պ.Ա.Դազարյան, Վ.Ա.Աստվածատրյան, Ա.Տ.Զրիստոսդւրյան

Նաստարված է, որ երեխաների մոտ թարախա-բորբոքային հիվանդությունները ուղեկցվում է A_2 -ֆոսֆոլիպազի ակտիվության կտրուկ բարձրացմամբ, և որոշակի կապ է նկատվում նրա ակտիվության փոփոխության և հիվանդության ծանրության աստիճանի միջև: Բուժումից հետո րեղի է ունենում ֆերմենտի ակտիվության որոշակի կանոնավորում: A_2 -ֆոսֆոլիպազի ակտիվության որոշումը առաջարկվում է որպես ախտորոշիչ րեղեկարարական րեստ:

**THE DIAGNOSTIC SIGNIFICANCE OF PHOSPHOLIPASE A_2 ACTIVITY IN BLOOD
ERYTHROCYTE MEMBRANES OF NEWBORNS WITH PYO-INFLAMMATORY DISEASES**

A.V.Ghazaryan, P.A.Ghazaryan, V.A.Astvatsatryan, A.T.Kristosduryan

It is established that the pyo-inflammatory diseases in newborns are accompanied by phospholipase A_2 activity acute increase, and an obvious interaction is observed between the activity shifts and the gravity of the disease. Parallel with the improvement of the patient's condition the activity of phospholipase A_2 also normalizes. Thus, the phospholipase A_2 activity is suggested as an informative diagnostic index in newborns with pyo-inflammatory diseases.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агаев А.Ю., Николаев А.В., Абасов Б.Х. и др. Бюл. эксперим. биол. и мед., 1989, 7, с. 13.
2. Агеев А.К., Балябин А.А., Шитлов В.М. Арх. патол., 1982, 7, с. 35.
3. Банкова В.В., Гордеева Г.Ф., Никанорова Т.М. и др. Педиатрия, 1989, 10, с. 14.
4. Белова О.Н., Еремеева А.С., Орлова И.А. Гнойно-септические заболевания новорожденных и детей первого года жизни (сб. науч. тр.) М., 1985, с. 44.
5. Блуштейн Л.Я., Ботерашвили Н.Р. Там же, с. 97.
6. Воробьева В.А., Щиленок И.Г. Педиатрия, 1990, 10, с. 45.
7. Далецкий С.Я., Ленюшкин А.Н. Гнойно-воспалительные заболевания новорожденных. М., 1965.
8. Казарян П.А. Докт. дис. Ереван, 1986.
9. Кулаков В.И., Куликова Н.Н., Чулкова В.И. Вопр. охраны материнства и детства, 1983, 7, с. 55.
10. Grassl M., Moellering H. Anal. Chem., 1969, 243, p. 416.
11. Vogel Ch. Kinderarzt. Prax., 1986, 5, p. 255.

РОЛЬ МОДИФИКАЦИОННЫХ ПРЕОБРАЗОВАНИЙ ЛИПИДОВ МЕМБРАН ЛИМФОЦИТОВ В ИЗМЕНЕНИИ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ОПИАТНЫХ РЕЦЕПТОРОВ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Е.М. Агаджанова

*/ Ереванский государственный медицинский университет им. М. Гераци,
кафедра внутренних болезней N 2 и кафедра биохимии /
375025 Ереван, ул. Корюна, 2*

Ключевые слова: сахарный диабет, липиды, опиатные рецепторы, лимфоциты

Среди многочисленных нарушений нейроэндокринной системы, сопутствующих сахарному диабету [15,28,32], в последние годы все большее внимание исследователей привлекают процессы опиоидергической нейротрансмиссии, в пользу участия которых в эндокринной секреции островков свидетельствует уже сам факт присутствия опиатных рецепторов на поверхности β -клеток [14,31]. Нас заинтересовали сравнительно недавно появившиеся сведения литературы о разнонаправленных изменениях ноцицепции, опосредуемых через отдельные типы опиатных рецепторов при сахарном диабете, биохимические механизмы которых на сегодняшний день практически не изучены [19,20,23,24,33].

В контексте вышеотмеченных проблем несомненный интерес представляет изучение возможности модификационных преобразований липидного бислоя плазматической мембраны, имеющих место непосредственно после оккупации рецептора соответствующим опиоидным лигандом. Согласно данным литературы, подобные быстрые (в течение 5 сек) модификационные преобразования имеют место в различных типах клеток в ответ на действие различных гормонов, нейротрансмиттеров и других физиологически активных соединений, в том числе агонистов и антагонистов опиатных рецепторов [1-3,6,8-10,27,29].

В связи с этим заслуживают внимания процессы деацилирования фосфатидилхолина (ФХ) — основного фосфолипидного компонента наружного слоя плазматической мембраны, в результате которых образуются лизофосфатидилхолин (ЛФХ) и незэтерифицированные жирные кислоты (НЭЖК). Как известно, долгие годы ЛФХ приписывалась роль цитолитического липидного фактора, и лишь исследования последнего десятилетия позволили выявить многочисленные физиологические эффекты этого соединения, в частности, стимулирующее влияние на клеточную пролиферацию, процессы адгезии и дифференцировки лимфоидных клеток, активацию Т-лимфоцитов и агрегацию тромбоцитов [12,18,22]. Установлено, что ЛФХ образуется в клеточных мембранах под действием внешних сигналов самой разнообразной природы и влияет на эффект, оказываемый этими сигналами, что позволило ЛФХ получить статус вторичного мессенджера [5]. Образование ЛФХ имеет место при активации гормончувствительной фосфолипазы A_2 . Активация фермента происходит под воздействием на клетки агонистов через G-белки и повышение уровня внутриклеточного Ca^{2+} , которые способствуют транслокации фермента из цито-

плазмы в мембрану с образованием ЛФХ и НЭЖК [5,30]. Источником ЛФХ в клеточной мембране могут служить также липопотеины – основная транспортная форма липидов, где ЛФХ может образовываться под действием лецитинхолестеринацилтрансферазы.

Предотвращение накопления ЛФХ и НЭЖК – природных мембранолитических факторов в клетке происходит путем рециклирования ЛФХ соответствующими ацилтрансферазами с образованием полноценных фосфолипидов (ФХ). Следует отметить, что ацилирование лизоформ фосфолипидов, помимо защитной функции, представляет также альтернативный путь образования различных молекулярных форм фосфолипидов. В частности, в лимфоцитах этот путь включения жирной кислоты в фосфолипиды оказывается во много раз эффективнее их включения за счет синтеза *de novo* [6]. С целью выяснения возможного участия отмеченных процессов в гиперчувствительности к агонистам δ -опиатных рецепторов *in vivo* предприняты исследования по изучению возможности быстрых модификационных преобразований фосфолипидов мембран лимфоцитов здоровых доноров в условиях быстрой (5 сек) инкубации с агонистом δ -опиатных рецепторов дельторфином II.

Материал и методы

Исследование проведено на 35 больных сахарным диабетом, находившихся на стационарном лечении в отделении ПТИО клинического медобъединения №6 Ергорздравотдела в период с апреля по декабрь 2000 года. Лимфоциты выделяли по известной методике [17] в градиенте плотности раствора фиколл-верографина. Предварительное введение ($1\text{-}^{14}\text{C}$)-арахидоновой кислоты ("Amersham", Англия, сп. акт. 58,3 мКи, ммоль) в липиды лимфоцитов проводили в 5 мл инкубационной среды, содержащей $\text{MgCl}_2\text{-50}$, ATP-12,5 КоА-1, дитиотриетол – 1 ммоль. В соответствии с требованиями эксперимента в инкубационную среду в качестве акцептора свободных жирных кислот вводили также 70 нмоль ЛФХ (Sigma). Остатки невключенной жирной кислоты убирали добавлением 15 мл раствора альбумина, свободного от примесей. После предварительного мечения суспензию клеток инкубировали в водяной бане 15–20 мин с целью установления метаболического равновесия процессов и включения оставшейся после промывки метки. К 0,2 мл клеточной суспензии добавляли раствор дельторфина II (Tocris) в конечной концентрации 10^{-6} М. На 5-й секунде инкубаций реакцию останавливали добавлением 2 мл холодной смеси хлороформ-метанола (2:1).

Экстракцию фосфолипидов и нейтральных липидов, их дальнейшее разделение методом тонкослойной хроматографии проводили известными методами [12]. Распределение радиоактивности идентифицированных в парах йода липидных фракций определяли сканированием пластин ТСХ на радиосканирующем приборе фирмы "Berthold" (Германия). Степень радиоактивности определяли на сцинтилляционном спектрофотометре "Roshe Bioelectronic" (Франция).

Результаты и обсуждение

Результаты исследований по изучению процессов включения и перераспределения ^{14}C -арахидоновой кислоты в отдельные фракции фосфолипидов свидетельствуют, что в лимфоцитах здоровых доноров преимущественное включение имеет место во фракцию фосфатидилхолинов ФХ. Распределение же в остальные фрак-

ции фосфолипидов имеет место примерно в равных соотношениях с определенным превалированием включения во фракцию кардиолипидов, что находится в соответствии с литературными данными, указывающими на аналогичные закономерности включения и перераспределения ^{14}C -арахидоновой кислоты в различных типах клеток [6,7,9]. Изучение закономерностей включения и распределения ^{14}C -арахидоновой кислоты в лимфоцитах больных сахарным диабетом свидетельствует о заметных сдвигах в отмеченных процессах, в частности, в условиях диабета значительно снижается включение арахидоновой кислоты во фракцию ФХ при одновременном повышении ее включения во фракцию ЛФХ и НЭЖК. Эти данные согласуются с результатами исследований по изучению жирнокислотного состава индивидуальных фракций фосфолипидов при экспериментальном аллоксановом диабете, продемонстрировавшими аналогичные закономерности в отношении большинства фосфолипидных фракций [21]. В совокупности с некоторыми сведениями литературы и результатами наших ранее проведенных исследований [11,25] эти данные свидетельствуют об активации процессов деацилирования фосфолипидов в условиях изученной патологии (рис.1).

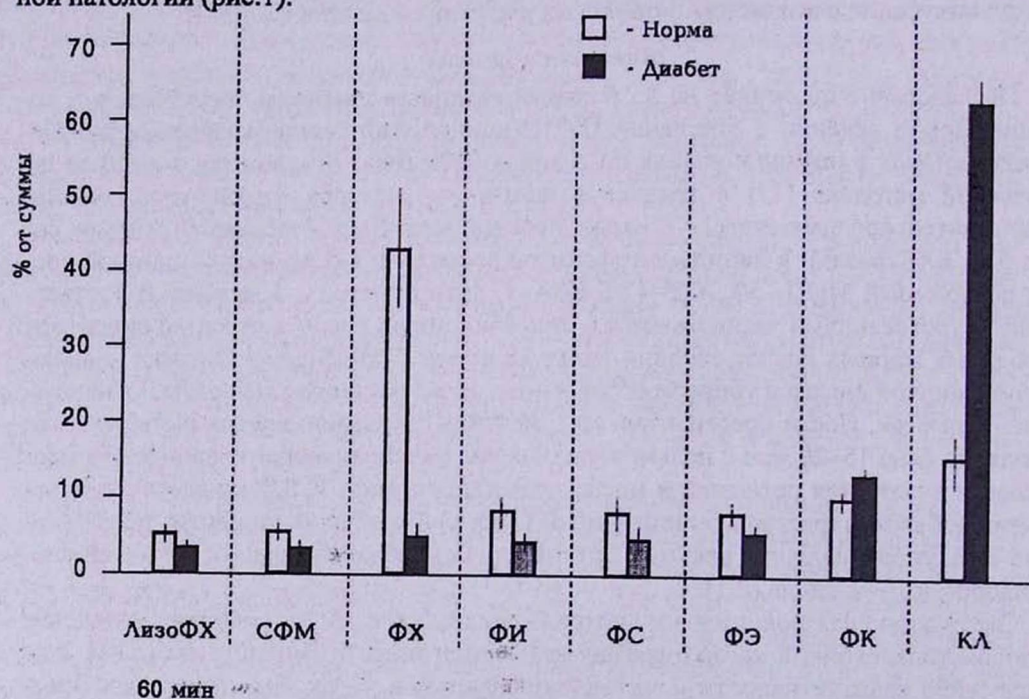


Рис. 1. Включение в процентное распределение ^{14}C -арахидоновой кислоты в фосфолипиды лимфоцитов периферической крови человека в норме и при сахарном диабете в течение 60 сек. Численные значения на оси ординат отражают % от суммы включенной в разные фосфолипиды радиоактивной арахидоновой кислоты.

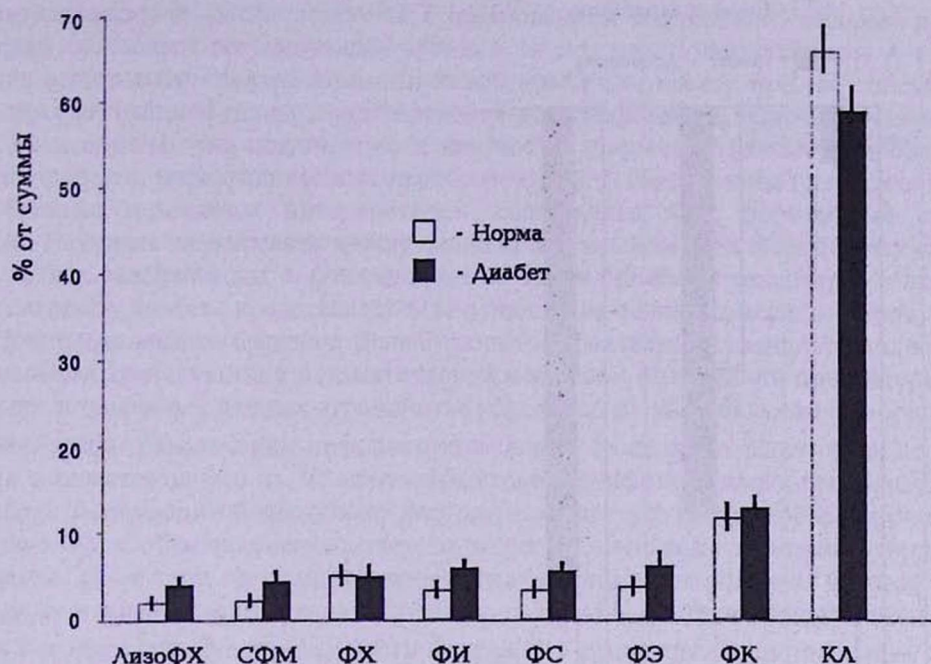


Рис. 2. Модификационные преобразования фосфолипидов лимфоцитов периферической крови человека в норме и при сахарном диабете в условиях 5-сек. стимуляции клеток. Численные значения на оси ординат отражают % от контроля (в качестве контроля взяты исходные уровни включения радиоактивности в исследованные фракции липидов).

Как явствует из рис. 2, при стимуляции клеток в течение 5 сек. Кона наблюдается определенная тенденция к активации включения ^{14}C -арахидоновой кислоты во фракции ЛФХ, сфингомиелинов и фосфатидной кислоты, т.е. именно тех разновидностей ФЛ, которые, согласно данным литературы, непосредственно вовлечены в пути сигнальной трансдукции самых различных физиологически активных соединений [13]. При инкубации лимфоцитов здоровых доноров с дельторфином в концентрации 10^{-6}M заметно снижается высвобождение по сравнению с контролем ФХ, что, возможно, свидетельствует о снижении интенсивности процессов деацилирования под влиянием этого соединения. Отмеченный факт, однако, невозможно однозначно интерпретировать, поскольку под влиянием испытуемого соединения уменьшается также (правда, в меньшей степени) выход ЛФХ и НЭЖК. Воздействие же этого вещества на лимфоциты больных сахарным диабетом приводит к существенно отличающейся от нормы картине в отношении арахидоновой кислоты и ЛФХ (рис.3).

Следует отметить, что на основании существующих литературных данных невозможно считать окончательно выясненным участие конкретного деацилирующего фермента (фосфолипазы A_1 , A_2 или ЛФлипазы) в процессах деацилирования мембранных фосфолипидов в случае стимуляции разных типов клеток, а также в различные сроки воздействия стимулирующих факторов. Изменения в структуре

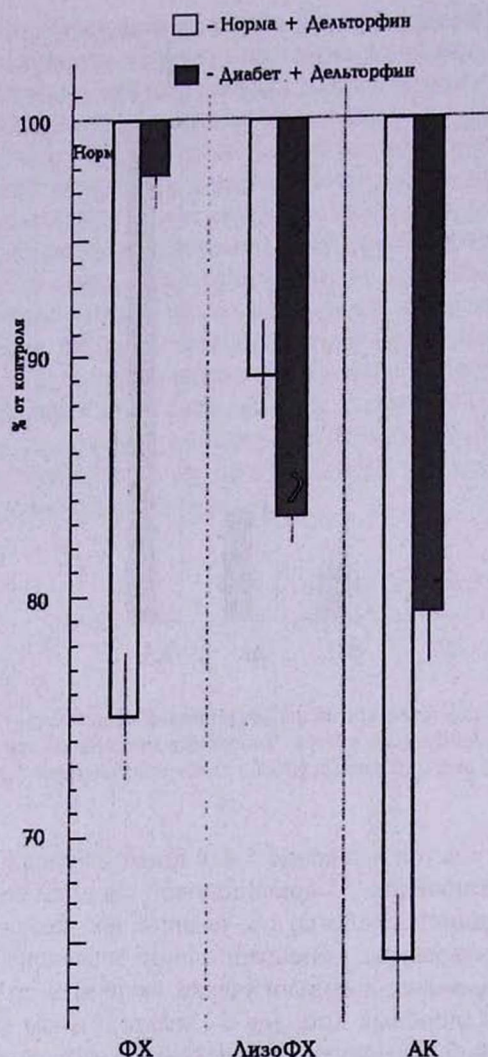


Рис. 3. Модификационные преобразования липидов лимфоцитов периферической крови человека в норме и при сахарном диабете в условиях 5-сек. инкубации с дельторфином.

бислая, происходящие после индукции клеток соответствующими лигандами, сопровождаются также активацией процессов рециклирования, в результате чего имеет место преимущественное обогащение фосфолипидов длинноцепочечными остатками. Отмеченные процессы имеют место в результате активации соответствующих ацилирующих ферментов. В частности, стимуляция лимфоцитов митогенами приводит к быстрой активации мембраносвязанной ацил-КоА-лизоФХ ацил-трансферазы [22,26]. Как следует из рис.2, в отмеченный срок воздействия испытуемого соединения имеет место также значительное уменьшение высвобождения свободной арахидоновой кислоты, которая является не только предшественником эйкозаноидов, выступающих в роли важных биорегуляторов, но наряду с другими НЭЖК имеет статус самостоятельного вторичного мессенджера [4,16]. Одновременно установлено, что ЛФХ и НЭЖК оказывают действие на активность фосфои-

нозитидзависимой фосфолипазы С с образованием соединений, которые в свою очередь оказывают регулирующее влияние на активность фосфолипазы А₂. Изменения в липидном спектре плазматической мембраны клеток при их стимуляции, наряду с активацией цикла деацилирования-реацилирования, включают также другие пути обмена этих соединений, в частности, процессы трансметилирования и иные процессы межфракционных преобразований. В связи с этим предложены разнообразные механизмы интерпретации взаимосвязи этих ферментных систем [6,18]. Изучение взаимосвязи между функционированием этих ферментных систем в условиях сенситизации и блокады разных типов опиатных рецепторов в норме и при сахарном диабете представляет задачу наших дальнейших исследований.

Учитывая весьма сложные взаимоотношения различных липидных медиаторов сигнальной трансдукции в плазматической мембране, мы решили при интерпретации представленных данных ограничиться следующим: на начальном мембраносвязанном этапе транслокации информации агониста δ-опиатных рецепторов дельторфина в качестве одного из механизмов быстрых модификационных преобразований мембран Т-лимфоцитов выступают ферментные системы деацилирования-реацилирования ФХ с образованием соответствующих вторичных мессенджеров липидной природы. Более того, продемонстрированные значительные различия в отмеченных процессах в норме и при сахарном диабете, возможно, свидетельствуют об их участии в изменениях чувствительности δ-опиатной рецепторной системы при сахарном диабете.

Поступила 30.03.01

Автор выражает благодарность д.б.н. Тадевосяну Ю.В. и к.б.н. Батикян Т.Б. за помощь при проведении настоящего исследования, а также д.б.н. Вартамян Г.С. за ценные советы при обсуждении полученных данных.

ԼԻՄՖՈՑԻՏՆԵՐԻ ԹՎԱՆԹՆԵՐԻ ԼԻՊԻԴՆԵՐԻ ՄՈԴԻՖԻԿԱՑԻՈՆ
ՓՈՓՈԽՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԴԵՐԸ ՕՊԻԱՏԱՅԻՆ ՌԵՑԵՊՏՈՐՆԵՐԻ
ԶԳԱՅՈՒՆՈՒԹՅԱՆ ՓՈՓՈԽՈՒԹՅԱՆ ՄԵՋ ԸԱՔԱՐԱԽՏԻ ԺԱՄԱՆԱԿ

Ե.Մ.Ագաջանովա

Զաքարախորը կապված է ներոէնդոկրին համակարգի փոփոխությունների հետ՝ ներառյալ օպիոիդերգիկ ներդրմանամիսին: Մակայն դեռևս պարզված չէ շաքարախորի ժամանակ լիպիդների մոդիֆիկացիայի մասնակցությունը օպիադային ընկալիչների զգայունության փոփոխությունների ընթացքին:

Ազդանշանային տրանսդուկցիայի որոշ լիպիդային մեդիատորների դերը պարզաբանելու համար ուսումնասիրվել է δ-օպիադային համակարգի սեղելքով ազդնիսը դելտորֆին II-ի ազդեցությունը լիմֆոցիտային թաղանթներում լիպիդների արագ մոդիֆիկացիաների վրա:

Մրացված տվյալները վկայում են շաքարախորի ժամանակ նոնիցեպցիայի փոփոխության նշված պրոցեսների հնարավոր ընդգրկման մասին:

THE ROLE OF MEMBRANE LIPID MODIFICATION PROCESSES OF LYMPHOCYTES
IN ALTERATIONS OF SENSITIVITY OF OPIATE RECEPTORS AT DIABETES MELLITUS

E.M. Agadjanova

Diabetes mellitus is associated with various alterations in neuroendocrine system, including opioidergic neurotransmission. However, it is not clear whether membrane lipid

modification processes take part in the alteration of sensitivity of different types of opiate receptors at diabetes conditions. In order to evaluate the possible role of some lipid mediators of signal transduction in these processes we have investigated the effect of δ -opioid system selective agonist deltorphin II on the processes of lipid rapid modifications in lymphocyte membranes. The effects of deltorphin II on phospholipid deacylation-reacylation processes have been studied in both diabetic and non-diabetic cells in conditions of opioid receptor sensitization. The data obtained suggest possible involvement of the processes mentioned in the altered noniception at diabetes conditions.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аюбян В.П., Мелконян К.В., Батисян Т.Б. и др. Сб. науч.тр., посвящ. 70-летию ЕР-ГМУ им. М.Герацци. Ереван, 2000, с.387.
2. Вартанян Г.С. Автореф. дис. докт. Ереван, 1997.
3. Вартанян Г.С., Агаджанов М.И., Тадевосян Ю.В. и др. Бюл. экс. биол. и мед., 1996, 122,10, с.405.
4. Козтева Г.С., Безуглов В.В. Биохимия, 1998, 63, 1, с.6.
5. Проказина Н.В., Звездина Н.Д., Коротаева А.А. Биохимия, 1998, 63, 1, с. 38.
6. Тадевосян Ю.В. Автореф. дис. докт. Ереван, 1996.
7. Тадевосян Ю.В., Асатрян Л.Ю., Карагезян К.Г. Нейрохимия, 1992, 11, 2, с.194.
8. Тадевосян Ю.В., Геворкян Э.С. Укр. биох. ж., 1990, 62, 4, с.103.
9. Тадевосян Ю.В., Асатрян Л.Ю., Батисян Т.Б. и др. Биохимия, 1996, 61, 8, с.1414.
10. Agadjanov M.I., Vartanian G.S. Neurochemistry. Cellular, Molecular and Clinical Aspects. New York- London, 1997.
11. Agadjanov M.I., Vartanyan G.S., Tadevosian Yu.V., Agadjanova E.M. J.Molec.Med., 1998,76, p.53.
12. Bligh E.G., Dyer W.I. Canad J. Biochem. Physiol., 1959, 37, p. 911.
13. Biochemistry 4511: Biochemistry of lipids and membranes. Phospholipids as second messengers. Cop.1997, Mellissaa Gillis.
14. Fallucca T.J., Tomarini J., Di-Biase N. et al. Metabolism, 1996,45, 9. p.1065.
15. Hakamata H., Sasaki T., Yui S., Yamazaki M., Shichiri M., Horiuchi S. J.Biol.Chem., 1998, 269, p. 31430.
16. Hoek W.G., Ramesha C.S., Chang D.L. et al. Proc.Natl.Acad.Sci. USA, 1993, 90,10, p. 4475.
17. Innes J., Runtz M.M., Kim Y.T., Weksler M.E. J.Clin. Invest., 1979, 64, p.1608.
18. Nakano T., Raines E.W., Abraham J.A., Klagsburn M., Ross R. Proc.Natl.Acad.Sci.USA, 1994, 91, p.1065.
19. Kamei J., Saitoh A., Ohsawa M. et al. Eur. J. Pharmacol., 1995, 276, (1-2), p.131.
20. Kamei J., Sodeyama M., Ohsawa M., Kimura M., Tanaka S. Life Sci., 1998, 62, 1, p.1.
21. Karaguezian K.G., Vartanian G.S., Agadjanov M.I., Panossian A.G., Hoult J.R.S. Planta medica, 1998, p. 1.
22. Kume N., Cybulsky M.I., Gimborne M.A. J.Clin.Invest., 1992, 90, p.1138.
23. Sakai M., Mizaki A., Hakamata H. et al. J.Biol.Chem., 269, p.31430.
24. Ohsawa M., Nagase H., Kamei J. J.Pharmacol.Exp.Ther., 1998, 286, 2, p.780.
25. Ohsawa M., Kamei J. Eur.J.Pharmacol., 1997, 339,1, p.27.
26. Reaven G.M. Diabetologia, 1995, 38, p.3.
27. Sir-Petermann T., Lopez G., Castillo T. Exp. Clin.Endocrinol. Diabetes, 1998, 106, p.389.
28. Takestvitia N., Yamaguchi I. Pharmacol.Biochem.Behav., 1998, 60, p.889.
29. Tandon M., Srivastava R.K., Nagpal R.K. et al. Eur. J.Pharmacol., 2000, 399, 2-3, p.161.
30. Vartanian G.S., Agadjanov M.I., Tadevosian U.V. J.Neurochemistry, 1997, 69, p.16.
31. Yokote K., Morisaki N., Zenobayashi N., Ueda S. et al. Eur.J.Biochem., 1993, 269, p.723.
32. Yogeve L., Yavetz H., Gottreich A. et al. Proc. Soc.Exp.Biol.Med., 1994, 205 (3), p. 248.
33. Yu L. Cell-Signal, 1996, 8, 5, p. 371.
34. Zurek J.R., Nadeson R., Goodchild C.S. J. Diabetes complications, 2000, 14,2, p.65.

УДК 616-097+615.3-616-006.66

**КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ЛИКОПИДА
ПРИ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ****М.Р. Саакян**

*/Ереванский государственный медицинский университет им. М.Гераци,
кафедра хирургических болезней N2/
375025 Ереван, ул. Корюна, 2*

Ключевые слова: иммунитет, лимфоциты, ликопид, ИЛ-2, CD4⁺, CD8⁺ клетки

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) является одним из наиболее частых недугов мужчин пожилого и старческого возраста. ДГПЖ рассматривается как типичная дисгормональная опухоль с нарушением обмена половых гормонов и изменениями реактивности эпителия в определенных отделах железы [1,2,9].

Происходящие в организме гормональные сдвиги при наличии инфекционно-воспалительных процессов в железе и возрастные изменения (старение организма) могут привести к развитию серьезных иммунных сдвигов [6]. Половые гормоны, в частности, способствуют ингибированию пролиферации лимфоцитов вплоть до их апоптоза, функциональной активности эпителиальных клеток тимуса, приводя к инволюции тимуса, а также синтеза цитокина ИЛ-2 [8,9].

ИЛ-2 представляет собой фактор роста и дифференцировки Т-лимфоцитов и НК-клеток и, в меньшей степени, В-лимфоцитов, продуцируемых активированными Т-хелперами. Он является важнейшим медиатором иммунитета (особенно клеточного) и участвует в реализации иммунной защиты и противоопухолевой резистентности. Возможно прямое активирующее действие ИЛ-2 без антигена или митогена. В этом случае требуется высокая концентрация ИЛ-2 и присутствие прилипающих клеток или ИЛ-1. Исходя из вышеизложенного, становится ясно, что в организме развивается состояние вторичного иммунодефицита. К этому надо добавить, что угнетение иммунной системы наблюдается также после оперативных вмешательств и применения анестетиков; несмотря на применяемые меры, процент послеоперационных гнойно-септических осложнений остается высоким.

Целью настоящего исследования явилась оценка клинической эффективности препарата ликопида в снижении послеоперационных осложнений у лиц, страдающих ДГПЖ.

Главной мишенью ликопида в организме являются клетки моноцитарно-макрофагального рода [2-5,7], усиливающие практически все функции клеток этой системы, обеспечивая, в частности, следующие процессы:

- поглощение и клининг микроорганизмов, вероятно, за счет активации лизосомальных ферментов и образование активных форм кислорода;
- киллинг чужеродных клеток (опухолевых и вирусинфицированных);
- экспрессию HLA-DR антигенов;

- синтез цитокинов (ИЛ-1, TNF, колоностимулирующий фактор, G-интерферон и др.).

Из вышесказанного следует, что ликопид обладает антиинфекционным, противовоспалительным, репаративным, лейкопозитическим, противоопухолевым, дезинтоксикационным и гепатопротекторным свойствами.

Материал и методы

Иммуностимулирующую терапию ликопидом проводили у 28 больных с ДГПЖ, которые распределены на две группы. Больные I группы (16) получали ликопид 3 мг один раз в день сублингвально 10 дней и II группы (12) – плацебо.

Иммунный статус больных I группы оценивали до и после приема препарата следующим образом:

- подсчет абсолютного числа лейкоцитов и лимфоцитов;
- определение концентрации иммуноглобулинов классов A, M, G в сыворотке крови по Bianco et al. (1970);
- определение основных субпопуляций лимфоцитов (CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺) по West et al. (1977).

Результаты и обсуждение

При первичном лабораторном исследовании выявлено, что основные показатели иммунного статуса у больных ДГПЖ отличаются от нормы. Отмечается снижение абсолютного числа лимфоцитов и их субпопуляций. Результаты лабораторно-иммунологических исследований представлены в таблице.

Таблица

Частота отклонений показателей иммунного статуса до и после приема ликопида

Период обследования	Показатели иммунного статуса								
	лейкоциты	Нейтрофилы (%)	моноциты (%)	IgG (мг%)	IgA (мг%)	IgM (мг%)	CD4 ⁺ (абс.)	CD8 ⁺ (абс.)	CD16 ⁺ (%)
До приема	7.28±1.45	46.8±9.8	10.1±1.8	1485±33	281±17	236±15	0.44±0.04	0.35±0.03	12±0.69
После приема	6.8±1.2	34±8.2	11±2	1510±27	283±16	238±13	0.55±0.05	0.36±0.04	14.8±0.98
Плацебо	7.1±1.3	44.8±8.6	10.4±1.9	1480±38	278±15	230±12	0.38±0.04	0.39±0.03	12±0.71

При детальной оценке иммуномодулирующего эффекта ликопида выявлено достоверное увеличение содержания сывороточного IgG у 10 больных, ранее имевших низкий уровень. Отмечено также достоверное увеличение исходного сниженного как относительного, так и абсолютного содержания CD4⁺-клеток у 9 больных после проведения иммуномодулирующей терапии ликопидом. Положительная динамика показателей иммунитета корригировала с клиническими проявлениями у пациентов, получавших ликопид и плацебо.

У трех больных, которые получали ликопид, был зарегистрирован острый эпидидимоорхит, а в группе лиц плацебо гнойно-септические осложнения развились у 5 больных. Это свидетельствует о том, что непосредственно на фоне приема препа-

рата положительная динамика достигается быстрее, чем при использовании традиционных средств.

В заключение можно отметить, что на фоне приема ликопида имеются тенденции к снижению частоты гнойно-воспалительных процессов у больных с ДГПЖ. Ликопид хорошо переносился больными и может быть использован при лечении больных с ДГПЖ в пред- и постоперационном периоде.

Поступила 12.03.01

**ԵԱԳԱՆԱԿԱԳԵՂՉԻ ԲԱՐՈՐԱԿ ՀԻՊԵՐՊԼԱԶԻԱՅՈՎ ՀԻՎԱՆԴՆԵՐԻ ՄՈՏ
ԻՍՈՒՆԱԹԱՅԻՆ ԴԵՂԱՄԻՋՈՑ ԼԻԿՈՊԻԴԻ ԿԻՐԱՐՈՄԱՆ ԿԼԻՆԻԿԱԿԱՆ
ԻՍՈՒՆԱԲԱՐԱԿԱՆ ԱՐԳՅՈՒՆԱՎԵՏՈՒԹՅՈՒՆԸ**

Մ.Ռ. Սահակյան

Ներագույնվել են շագանակագեղձի բարորակ հիպերպլազիայով փառապող 28 հիվանդներ, որոնք բաժանվել են 2 խմբի: Առաջին խմբի հիվանդները (16) սրացել են լիկնալիդ դեղամիջոցը 3 մգ օրը 1 անգամ ենթալեզվային եղանակով 10 օրվա ընթացքում և երկրորդ խմբի (12) հիվանդները սրացել են պլացեբո:

Սրացված փվյալները ցույց տվեցին, որ առաջին խմբի հիվանդների ծայրամասային աղյան մեջ հաղկապես բարձրանում է CD4⁺ բջիջների բացարձակ և հարաբերական քանակներն ու IgG-ի կոնցենտրացիան: Ներվիրահարական թարախա-բորբոքային բարդությունների հաճախականության վերլուծությունը հաստատեց, որ առաջին խմբի հիվանդների մոտ վերոհիշյալ բարդությունների թիվը փոկոսային առումով գրեթե 2.5 անգամ ավելի պակաս է, քան երկրորդ խմբում:

**CLINICO-IMMUNOLOGICAL EFFECTIVENESS OF IMMUNOSTIMULATOR LIKOPID
IN PATIENTS WITH BENIGN PROSTATE HYPERPLASIA**

M.R.Sahakian

For assessment of likopid effectiveness in treatment of patients with benign prostate hyperplasia (BPH), clinical and immunological studies have been carried out in 28 BPH patients.

During 10 days the first group patients (16) have been taking likopid (3 mg daily), while those of the second group (12) have been taking placebo.

The data obtained demonstrate that in the blood of the I group patients the levels of IgG and CD4⁺ have been higher and the rate of postsurgical pyo-inflammatory complications – 2.5 times lower than in the II group patients.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лопаткин Н.А. Руководство по урологии, т. 3. М., 1999.
2. Караулов А.В. Клиническая иммунология. М., 1999.
3. Хаитов Р.М. и др. Клиническая иммунология. М., 1994, с. 47.
4. Хаитов Р. М., Пинегин Б.В. и др. Лечащий врач, 1998, 16, с. 12.
5. Чуевров Д.Г., Ярцев М.Н. Клиническая иммунология. М., 2000.
6. Ярилин А. А. Основы иммунологии. М., 1999.
7. Hadden J. W. Immunol. Today, 1993, 14, p. 275.
8. Ptak W. et al. J. Immunol., 1984, 133, p.623.
9. Price M. et al. Pros. Nat. Acad. Sci. USA, 1989, 86, p. 10171.

**К ВОПРОСУ О ВОЗРАСТНО-ПОЛОВЫХ ПОКАЗАТЕЛЯХ СМЕРТНОСТИ
НАСЕЛЕНИЯ РА****А.К. Айрапетян**

*/Ереванский государственный медицинский университет им. М.Герацц,
НИЦ – лаборатория социально-гигиенических проблем села/
375025 Ереван, ул. Корюна, 2*

Ключевые слова: здоровье населения, общая смертность, возрастно-половые показатели смертности

Общепризнано, что смертность является показателем существующих социально-экономических условий жизни общества, определяющих состояние здоровья [1].

Характеристика общественного здоровья – это комплекс взаимосвязанных сведений, выраженных количественно-качественными показателями, одним из которых является смертность населения, уровень и причины которой дают полное представление о состоянии здоровья населения, отражающего эффективность мероприятий органов здравоохранения по его оздоровлению. Выявлению резервов в снижении общей смертности способствует анализ различий возрастно-половой интенсивности смертности населения, особенности которых обусловлены различными причинами [2].

Нами проведено изучение смертности мужского, женского и трудоспособного в возрастном аспекте населения, в том числе мужчин и женщин в отдельности, на уровне среднереспубликанских показателей с целью выявления изменений, происшедших в 1990–1998 гг. со сравнительным анализом изучаемых показателей как в динамике, так и за исследуемый период в целом и установлением процентного соотношения указанных контингентов в структуре общей смертности населения РА.

Материал и методы

Материалом исследования послужили фактические статистические данные смертности населения по абсолютному числу умершего мужского, женского и трудоспособного населения республики и среднегодовой численности населения изучаемых контингентов в период с 1990 по 1998 г. по официальным данным министерства Государственного регистра, статистики и анализа РА.

Результаты и обсуждение

Результаты статистической обработки материала [3] выявили определенные различия в структуре общей смертности населения по рассматриваемым возрастно-половым показателям как в целом, так и в динамике исследуемых лет.

Среднереспубликанский коэффициент смертности населения (на 1000 жит.) в целом за исследуемый период оказался на уровне $6,6 \pm 0,04$. При этом процент числа умершего мужского населения от числа умерших всего за тот же период составил 53,5%, а в динамике лет, колеблясь в пределах 52,0–55,2%, был больше в сравнении с таковым для женщин.

Сравнительный анализ общих показателей смертности, усредненных за 9 лет, для мужского и женского населения ($7,3 \pm 0,06$ и $5,9 \pm 0,05$, соответственно) выявил достоверные отличия между ними ($t=17,9$; $P<0,05$) и по сравнению с аналогичным показателем для всего населения в целом ($t=9,7$ и $11,7$ соответственно; $P<0,05$).

Как видно из рисунка и данных таблицы, показатель смертности для мужского населения во все годы исследования постоянно держался на более высоком уровне в сравнении со среднереспубликанским коэффициентом, а при сравнении с таковым для женского населения отличия в уровнях исследуемых показателей оказались более выраженными. При этом различия в половых показателях смертности имели место не только по уровню, но и по характеру направленности кривых, а именно: если в 1990–94 гг. кривые соответствующих показателей имели одинаковую направленность, то в дальнейшие годы показатель смертности у мужчин продолжал снижаться, дойдя до уровня 6,5 в 1998 г., что было достоверно ниже ($t=4,7$; $P<0,05$) по сравнению с 1990 г. – 6,9, с темпом убыли к нему на –5,8%. В отличие от этого, у женщин в последующие 1995–96 гг. отмечается повторная волна повышения уровня смертности, но с меньшей, по сравнению с первой, амплитудой колебания, а в 1997–98 гг., хотя и снизился, с темпом убыли к 1996 г. на –5,0%, тем не менее продолжал оставаться на достоверно высоком уровне – 5,7 ($t=2,8$; $P<0,05$) по сравнению с исходным – 5,5, с темпом прироста к нему на 3,6%.

Уровень показателей

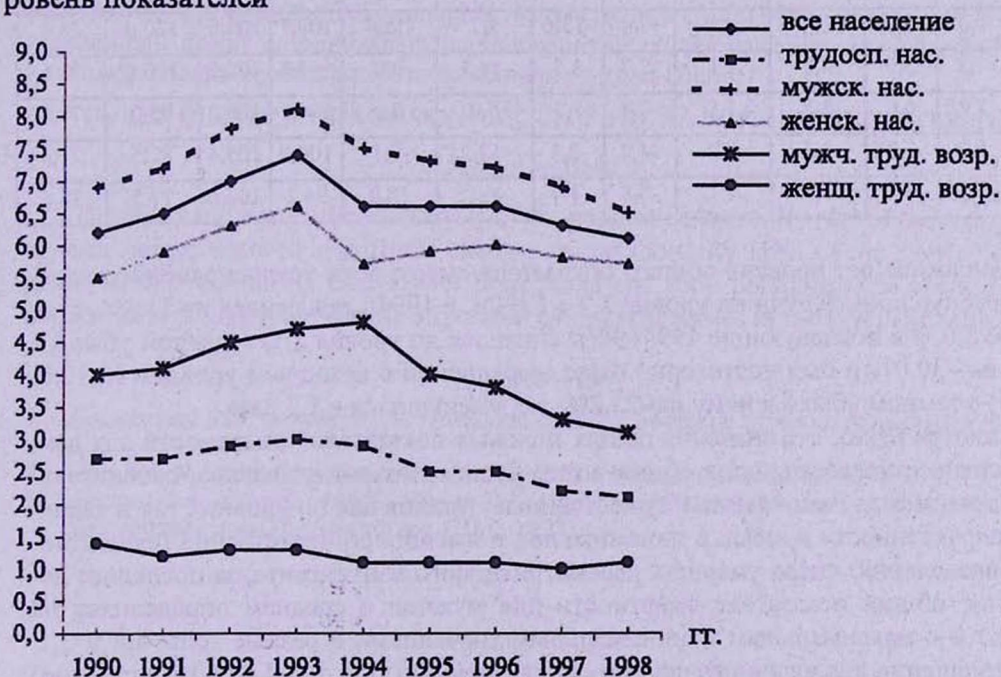


Рис.1. Кривые уровня общих возрастно-половых показателей смертности населения РА в динамике 1990–98 гг.

Удельный вес трудоспособных мужчин в общем числе умерших мужчин за весь исследуемый период составил в среднем 32,0%, в динамике лет колебаясь в пределах 27,4–36,7%, а женщин – всего 10,5% и 9,5–13,2%, соответственно.

По отношению ко всем умершим в республике удельный вес числа трудоспособного населения в отдельные годы варьировал в пределах 19,3–24,7%, составляя в среднем за весь период 22,0%, из коих процент числа умерших мужчин, будучи в пределах от 74,0 до 82,0% в динамике лет, в среднем составил 78,0%, т.е. на 100 умерших в трудоспособном возрасте женщин в среднем приходило 354,5 мужчин того же возраста, что было в 3,5–4,6 раза больше.

Таблица

Возрастно-половые показатели смертности населения РА в 1990–98гг

Годы	Показатели смертности населения (на 1000 жит.)				Темп прироста, %				Темп роста к 1990 г., %			
	М	Ж	М тр.в.	Ж тр.в.	М	Ж	М тр.в.	Ж тр.в.	М	Ж	М тр.в.	Ж тр.в.
1990	6,9	5,5	4,0	1,4	-	-	-	-	-	-	-	-
1991	7,2	5,9	4,1	1,2	4,3	7,3	2,5	-14,3	104,3	107,3	102,5	85,7
1992	7,8	6,3	4,5	1,3	8,3	6,8	9,8	8,3	113,0	114,5	109,8	92,9
1993	8,1	6,6	4,7	1,3	3,8	4,8	4,3	0,0	117,4	120,0	117,5	92,9
1994	7,5	5,7	4,8	1,1	-7,4	-13,6	2,1	-15,4	108,7	103,6	120,0	78,6
1995	7,3	5,9	4,0	1,1	-2,7	3,5	-16,7	0,0	105,8	107,3	100,0	78,6
1996	7,2	6,0	3,8	1,1	-1,4	1,7	5,0	0,0	104,3	109,1	95,0	78,6
1997	6,9	5,8	3,3	1,0	-4,2	-3,3	-13,2	-9,1	100,0	105,4	82,5	71,4
1998	6,5	5,7	3,1	1,1	-5,8	-1,7	-6,1	10,0	94,2	103,6	77,5	78,6

В динамике лет уровень общего показателя смертности трудоспособного населения республики, будучи на уровне 2,7 в 1990г., к 1994г. повысился на 11,1%, став равным 3,0, а в последующие 1994–98гг. снизился до уровня 2,1, с темпом убыли к 1993г. на –30,0% и был достоверно ниже в сравнении с исходным уровнем ($t=12,0$; $P<0,05$) с темпом убыли к нему на –22,2%, т.е. уменьшился в 1,3 раза.

Несмотря на то, что значения общих половых показателей смертности для данного контингента населения в общем итоге были снижены одинаково, сравнительный анализ между ними выявил существенные отличия как по уровню, так и характеру направленности кривых в динамике лет, а именно: соответственно процентному распределению числа умерших рассматриваемого контингента, за последнее десятилетие общий показатель смертности для мужчин в среднем определился на уровне 4,0 с максимальным и минимальным значениями в разные годы 4,8 и 3,1, что в отношении аналогичного показателя для женщин (1,2; 1,4–1,0 соответственно) было в 3,3, а в сравниваемые годы – в 4,4 раза выше. При сравнении же с общим показателем смертности для всего трудоспособного населения (2,6), уровень смертности у мужчин оказался выше в 1,5 раза, в отличие от которого у женщин, наоборот, он был в 2,2 раза ниже.

По сравнению с кривой показателя смертности для трудоспособного населения в целом, кривая аналогичного показателя для мужчин имела в основном ту же направленность, но с более выраженными перепадами значений в динамике. Так, в 1990–94гг. уровень его повысился с темпом прироста к исходному на 20,0%, а в последующие годы с постоянным темпом убыли снизился до уровня 3,1 в 1998г., при котором темп убыли к 1994г. составил -35,4%, а к исходному уровню – -22,5%. При этом уровень показателя для трудоспособных женщин, в отличие от такового у мужчин, в 1990–94гг. снижаясь дошел до уровня 1,1, уже в 1994г., уменьшившись в 1,3 раза в сравнении с исходным, оставаясь в последующие годы в основном неизменным.

Таким образом, сравнительный анализ возрастно-половых показателей установил существенные различия в уровне смертности изучаемых контингентов, в связи с чем диктуется необходимость последующего их анализа как для населения городских поселений, так и сельских местностей, особенности которых во многом обусловлены различиями в уровне и структуре смертности от отдельных причин.

Поступила 15.01.01

ՀՀ ԲԵՆԿԶՈՒԹՅԱՆ ՄԱՀԱՅՈՒԹՅԱՆ ՍԵՌԱՏԱՐԻՔԱՅԻՆ ՑՈՒՑԱՆԻՇՆԵՐԻ ՀԱՐՑԻ ԸՆԻՐՁ

Ա.Կ. Հայրապետյան

Հայրապետյան Ա. Կ. բնակչության մահացության սեռաբարիքային միջին հանրապետական ցուցանիշների ուսումնասիրություն, որովորվում է 1990-98թթ. ընթացքում և նշված տարեթվերի միջին ցուցանիշների համեմատական գնահատականը, բացահայտված են դրանց փոփոխման դինամիկայի առանձնահատկությունները:

ON THE QUESTION OF AGE-SEX INDICES OF THE RA POPULATION MORTALITY

A.K. Airapetyan

The study and comparative analysis of the population mortality rate of the republic by age-sex indices showed significant changes in the mortality level of the studied contingents. In this relation its analysis for both urban and rural populations is necessary, the peculiarities of which are greatly stipulated by the differences in the level and structure.

ЛИТЕРАТУРА

1. Войцехович Б.А., Слаута Т.Ф., Пильщикова В.В. Советское здравоохранение, 1990, 11, с.23.
2. Леценко Я.А. Проблемы социальной гигиены и история медицины, 1995, 4, с. 13.
3. Миняев В.А., Вишняков Н.И., Юрьев В.К. и др. Социальная медицина и организация здравоохранения. (руководство). СПб., 1997, т.1

**ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ И СМЕРТНОСТЬ ОТ МОЗГОВОГО ИНСУЛЬТА
В АРМЕНИИ (1985-2000 гг.)****Л.Г.Гимоян**

*/Ереванский государственный медицинский университет им. М. Герацци,
клиническая больница N2 г. Еревана/
375025 Ереван, ул. Корюна, 2*

Ключевые слова: инсульт, стресс, заболеваемость, смертность

Согласно определению ВОЗ, инсульт – это клинический синдром, характеризующийся быстрым возникновением очаговых или общемозговых симптомов, длящихся более 24 ч или приводящий к смерти без иной причины, кроме сосудистой патологии мозга [1]. В большинстве стран мира инсульт занимает третье место в общей смертности и первое среди всех причин инвалидизации. Ежегодно в мире от него умирают 4,5 млн. человек и около 9 млн. выживших остаются инвалидами. В настоящее время инсульт является важнейшей медико-социальной проблемой.

Под эгидой ВОЗ с 1985 по 1994 г. в 26 странах мира проводились стандартизованные исследования "Мониторирование тенденций основных сердечно-сосудистых заболеваний и факторов их определяющих" (проект "Моника"), результаты которых были опубликованы сравнительно недавно [5]. Стандартизованные по возрасту коэффициенты заболеваемости мозговым инсультом (МИ) варьируют в разных странах от 238 до 627, а смертности – от 30 до 300 на 100 тыс. населения; так же разнятся тенденции к увеличению или уменьшению коэффициента смертности. В высокоразвитых странах Западной Европы, Америке, Канаде, Японии сохраняется тенденция к снижению смертности от МИ, в то время как в странах СНГ отмечается обратная тенденция [5–7]. По данным ВОЗ, Армения, традиционно считающаяся страной долгожителей [4], заняла за период 1985–1994 гг первое место в мире по темпам роста смертности от МИ у женщин и второе – у мужчин [5].

Учитывая, что Армения конца 80-х и начала 90-х гг может быть моделью для изучения влияния экстремальных условий и длительного перманентного психоэмоционального стресса на здоровье населения (Спитакское землетрясение, Сумгаит, Карабахский конфликт, энергетический кризис, блокада, резкое ухудшение социально-экономических условий), целью настоящего исследования является выявление особенностей структуры заболеваемости и смертности от МИ за период 1985–2000 гг в Армении.

Материал и методы

В работе использованы первичные материалы медико-санитарной статистики (формы N1, 2), данные национальной мониторинговой системы, хранящиеся в базе данных Республиканского информационно-аналитического центра МЗ РА, материалы Министерства статистики, анализа и государственного регистра. В работе использованы коэффициенты заболеваемости и смертности в расчете на 100 тыс. на-

селения, смертность от МИ и смертность от цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ) считались синонимами, как это принято в международной статистике.

Результаты и обсуждение

За период 1985-2000 гг пик впервые выявленной заболеваемости ЦВЗ был отмечен в 1989 г., когда после Спитакского землетрясения коэффициент возрос почти в 2 раза. В последующие годы отмечался очень медленный спад заболеваемости, не достигший, однако, уровня 1988 г [2]. Согласно статистическим отчетным формам N1 и 2, структура ЦВЗ за последующие годы выглядела следующим образом (табл. 1).

Таблица 1

Структура цереброваскулярных заболеваний

Цереброваскулярные заболевания	1989 г.	1993 г.	2000 г.
Субарахноидальное кровоизлияние (СК)	206	531	179
Кровоизлияния в мозг (КМ)	145	463	554
Ишемический инсульт (ИИ)	286	965	952
Острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) неуточненного характера	363	605	1016
Транзиторные ишемические атаки (ТИА)	570	553	588
Дисциркуляторная энцефалопатия	2798	1193	652
Всего	4380	4550	4198

Примечание. Диагноз ОНМК неуточненного характера, как правило, ставится в случае наступления смерти до 24 ч от начала заболевания.

Из табл. 1 видно, что хотя суммарная заболеваемость ЦВЗ имеет тенденцию к снижению, число ОНМК неуклонно растет, число КМ и ИИ тенденции к уменьшению не имеет, число ТИА остается относительно стабильным, сократились случаи СК.

Следует отметить, что если показатели заболеваемости напрямую зависят от обращаемости населения, которая может меняться в зависимости от тех или иных причин, то показатели смертности более достоверными. Общая смертность в 1993 г. по сравнению с 1989 г возросла на 25%. Анализируя рост коэффициентов смертности по разным причинам за этот период, мы видим пикообразное возрастание коэффициента смертности от ЦВЗ на 34% (рисунок).

Резкое возрастание впервые выявленной заболеваемости ЦВЗ сразу после землетрясения и пик смертности от ЦВЗ в разгар энергетического кризиса в 1993 г говорят о большом влиянии на них психоэмоционального стресса, что согласуется с данными литературы [3]. В 1993 г число смертельных исходов от ЦВЗ по республике превышало показатели 1985 г на 1512 и 1989 г – на 1168. Анализируя структуру заболеваемости за 1993 г (табл. 1), мы видим почти трехкратное увеличение всех видов инсульта. Сравнение возрастных коэффициентов смертности от ЦВЗ в 1993 и 1985 гг выявляет наибольшее увеличение этих показателей у женщин в возрасте 35–39 лет и у мужчин в возрасте 20–24 г (табл. 2). При этом в большинстве случаев причиной смерти были КМ.

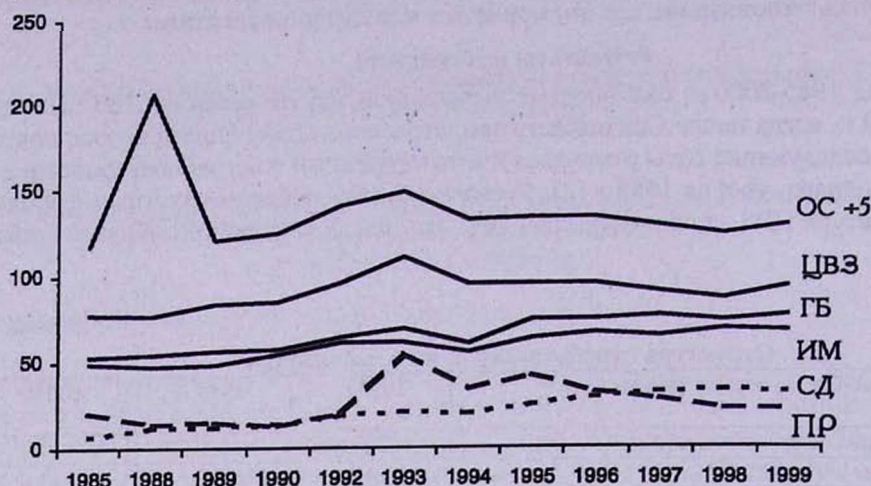


Рис. Динамика коэффициентов общей смертности (ОС), смертности от ЦВЗ, инфаркта миокарда (ИМ), сахарного диабета (СД), гипертонической болезни (ГБ) и психических расстройств (ПР) в Армении.

Таблица 2

Возрастные коэффициенты (К) смертности от ЦВЗ в 1993 и 1985 гг и их соотношение

Мужчины		Возраст больных												
		20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79	80 и >
К смертности от ЦВЗ	1985	1.8	1.7	3.1	7.5	11.4	27.7	54.4	95.1	189.9	445.1	829.9	1202.5	2216.2
	1993	6.9	3.4	5.4	17.2	32.3	56.1	69.2	155.2	341.5	583.3	977.0	1653.2	3170.9
Отношение К. 1993/1985		3.6	2.0	1.8	2.3	2.8	2.0	1.3	1.6	1.8	1.3	1.2	1.4	1.4
Женщины		20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79	80 и >
		20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79	80 и >
К смертности от ЦВЗ	1985	1.9	1.7	2.9	1.0	20.9	21.6	39.7	100.7	220.4	315.8	648.4	1341.7	2100.6
	1993	2.1	1.9	2.8	10.5	21.4	44.1	57.6	111.9	239.8	572.5	844.4	1415.3	3187.9
Отношение К. 1993/1985		1.1	1.1	1.0	10.4	1.0	2.0	1.5	1.1	1.1	1.8	1.3	1.1	1.5

Таким образом, можно предположить, что на фоне хронической многофакторной стрессогенной ситуации в Армении 1988–1994 гг наиболее вероятным фактором риска развития инсульта у молодых мужчин явилось психоэмоциональное напряжение, связанное с военными действиями и призывом в армию, а у молодых женщин – полное нарушение циркадного ритма в связи со световой депривацией

Анализируя приведенные данные, можно сделать вывод, что присоединение к суммарному риску длительного многофакторного психоэмоционального стресса увеличивает почти в 3 раза риск развития всех видов инсульта, при этом чаще в молодом возрасте. Какие именно составляющие хронического многофакторного стресса являются более значимыми, покажут дальнейшие исследования.

Поступила 05.04.01

**ՈՒՂԵՂԱՅԻՆ ԻՆՍՈՒՆՈՎ ՀԻՎԱՆԴԱՅՈՒԹՅՈՒՆԸ ԵՎ ՆՐԱՆԻՑ
ՄԱՀԱՅՈՒԹՅՈՒՆԸ ՀԱՅԱՍՏԱՆՈՒՄ (1985-2000 թթ.)**

Հ.Գ. Գիմոյան

Նորվաճում քննարկվում է Նայասարանում ուղեղային ինսուլթով հիվանդացության և նրանից մահացության շարժընթացը 1985-2000թթ. ընթացքում:

Պարզվել է, որ ուղեղա-անոթային հիվանդություններով հիվանդացության պիկը նկատվել է 1998թ (անմիջապես Սպիտակի ահեղ երկրաշարժից հետո), իսկ մահացության արդյունքը ամենաբարձրն է եղել 1993թ՝ երբ էներգետիկ ճգնաժամը հանրապետությունում հասել է իր գագաթնակետին: Ներկայացված տվյալները վկայում են հոգեբանա-էմոցիոնալ սթրեսի մեծ ազդեցության մասին ուղեղային ինսուլտների առաջացման և զարգացման վրա:

STROKE MORBIDITY AND MORTALITY IN ARMENIA (1985-2000)

L.G. Gimoyan

The dynamics of morbidity and mortality from stroke in Armenia during 1985-2000 period is analyzed in the paper.

It has been established that the peak of the morbidity of cerebro-vascular pathologies was observed in 1989 (immediately after Spitak earthquake), and the highest mortality rate — in 1993 when the energetic crisis in the republic reached the maximum. The data obtained testify to great impact of the psycho-emotional stress on the development and outcome of strokes.

ЛИТЕРАТУРА

1. Варлоу Ч.П. Инсульт. С-Пб, 1998.
2. Здоровье и здравоохранение. Стат. сб. «Армения», 1999.
3. Меерсон Ф.З., Пшеничкова М.Г., Уголев А.А. Кардиол., 1982, 5, с. 54.
4. Статистический ежегодник южно-кавказских стран, 2000, с. 32.
5. Sarti et al. Stroke, 2000, 7, p. 1588.
6. Stegmayr et al. Stroke, 2000, 1, p. 3.
7. Wolfe et al. Stroke, 1999, 2, p. 350

**Ա. ՇԻՐԱԿԱՅՈՒ ԱՆՎԱՆ ԻՆՏԵՆՍԻՎ ՈՒՍՈՒՑՄԱՆ ԿՐԾԱՀԱՄԱԼԻՐՈՒՄ
«ԻՆՖՈՐՄԱՏԻԿԱ» ԱՌԱՐԿԱՅԻ ԱԶԳԵՑՈՒԹՅՈՒՆԸ ԴՊՐՈՑԱԿԱՆՆԵՐԻ
ԱՌՈՂՋԱԿԱՆ ՎԻՃԱԿԻ ՎՐԱ**

Լ.Ո. Ավետիսյան

*/Մ. Ներսիսյան անվ. Երևանի պետական բժշկական համալսարան,
պրոֆիլաքսի հիգիենականության ամբիոն/
375025 Երևան, Կոռյունի 2*

Բանալի բառեր. դպրոցական, ուսումնական պրոցես, առողջական վիճակ, համակարգիչ, ինֆորմատիկա, փեստոլություն

Մանկական հիմնարկներում վերջին տարիներին ուսումնական ծրագրերում իր ուրույն տեղն է զբաղեցրել «Ինֆորմատիկա» առարկայի դասավանդումը, որն այս բնագավառում լուծումներ պահանջող բազմաթիվ կուրսակված հարցերի կողքին իր հերթին բարձրացնում է նոր խնդիրներ, որոնք պահանջում են գիտական մոտեցումներ եւ հիմնավորում:

Գործունեության այս ձևի ժամանակ պահանջվում է նյարդամեղմիչ լարված վիճակ, պարտադրված աշխատանքային դիրք, փեստոլական անալիզատորի լարված աշխատանք, որոնք կարող են առաջացնել ուկրամկանային համակարգի, փեստոլության անցանկալի փոփոխություններ, ինչպես նաև դերմատիտներ, աթենոսիա, արտահայտված սթրեսային վիճակներ եւ այլն [1, 2, 3]:

Համակարգիչների հետ աշխատանքի նման անբարենպաստ ազդեցություն հայտնաբերվել է օպերատորների մոտ: Չպետք է բացառել դպրոցականների մոտ այս երևույթների առաջացման հնարավորությունը համակարգիչների հետ աշխատանքի հիգիենիկ նորմերի խախտումների դեպքում: Այս առումով ուսումնական պրոցեսում հաշվիչ տեխնիկայի կիրառումը պահանջում է ոչ միայն պայմանականորեն հատարված հիգիենիկ նորմերի անընդհատ հսկողություն, այլ նաև նրանց վերագնահատում: Մա հարկապես վերաբերում է այն ուսումնական հասարակություններին, որտեղ «Ինֆորմատիկա» առարկան ուսումնասիրվում է ավելի խորացված:

Նյութերը եւ մեթոդները

Ներագույությունները կատարվել են Ա.Շիրակյանցու անվան ճեմարանում, որտեղ սովորում են հատուկ ընդունակություններով օժտված երեխաներ առաջինից չորրորդ կուրսերում (հանրակրթական դպրոցների 7-10-րդ դասարաններին համապատասխան): Այսպես ուսումնական մեծ ծանրաբեռնվածության մեջ «Ինֆորմատիկա» առարկայի դասավանդմանը հարկացված է շաբաթական 2,5 ժամ: Ներագույության ծրագիրն ընդգրկել է դպրոցականների առողջական վիճակի հետազոտություն տարվա դիմամիկայում, կենտրոնական նյարդային համակարգի ֆունկցիոնալ վիճակի հետազոտություն խրոնո-մեթոլեքսոմետրիայի միջոցով, խրոնոմետրաժի օգնությամբ մարավոր աշխատունակության հետազոտում (օրվա, շաբաթվա, տարվա ընթացքում) հիգիենիկ էքսպերտիզայի միջոցով «Ինֆորմատիկա»-ի դասասենյակի միկրոկլիմայական պայմանների հետազոտում, օրվա ռեժիմի եւ ինքնազգացողության հետազոտում անկեղային հարցման միջոցով:

Արդյունքներ և քննարկում

Ճեմարանում «Ինֆորմատիկա» առարկան դասավանդվում է հատուկ կահավորված կաբինետներում, որտեղ հեռագրության փվյալների համաձայն արհեստական լուսավորվածությունը ցածր էր, ինչպես աշխատանքային մասում, այնպես էլ սրբեղնաշարի վրա, իսկ բնական լուսավորվածության գործակիցը կազմում էր 1,5%, օդի ջերմաստիճանը՝ 22 աստիճան է, իսկ հարաբերական խոնավությունը՝ 58%, մեկ աշակերտին ընկնող մակերեսը դասասենյակում 1,2 մ²-ով ցածր է նորմայից, դասասենյակի կահավորումը չէր համապատասխանում նորմաներին:

«Ինֆորմատիկա» առարկան դասարանական ըստ առարկաների բարդության տանդակի շաբաթվա եւ օրվա մեջ զբաղեցնում է ոչ ռացիոնալ փեղ [4]: Դասերն անցկացվում են կրկնակի՝ 35 թույնական փետողությամբ եւ 5 թույն ընդմիջումով: Աշակերտների 45% փանը եւս օրը միջին հաշվով 1 ժամ, իսկ 16,2% 0,5 ժամ աշխատում է համակարգչի մոտ: Ընդհանրապես «Ինֆորմատիկա» առարկան հեռաբըրքում է սովորողների 78,2 %-ին, որը մոտ է գրականության մեջ նմանադիպ դպրոցներում արված հարցումների փվյալներին [5]:

«Ինֆորմատիկայի» դասերի ընթացքում փետողական լարվածության թուլացմանը նպաստող առողջացուցիչ վարժություններ չեն արվում եւ աշակերտները փեղեկացված չեն աչքերի հոգնածությունը հանելուն ուղղված միջոցառումների կոմպլեքսի մասին [6]: Նամակարգիչների հեռ երեխաներն աշխատում են առանց պահպանիչ էկրանների: Դասի ընթացքում աշխատանքային դիբը երեխաների 60%-ի մոտ գնահատվել է ոչ ռացիոնալ:

«Ինֆորմատիկայի» դասի ընթացքում ուսումնական ակտիվությունը 78,4-ից իջնում է մինչեւ 58,9 ($P < 0,05$): Բոլոր կուրսերում փոխվում է նաեւ մրավոր աշխատունակության ամբողջական գործակիցը: Այսպես, եթե դասի սկզբում այն կազմում է երկրորդ կուրսում 0,82, երրորդում՝ 1,12, չորրորդում՝ 1,41, ապա դասի վերջում այդ թվերը դառնում են համապատասխանաբար՝ 0,54, 0,96 եւ 1,32: Նարկանշական է նաեւ այն, որ աշխատունակությունը ամենացածրը երկրորդ կուրսում է եւ դասի ընթացքում այն ավելի կորուկ փոխվում է հենց այս կուրսում, որն անշուշտ կարելի է բացատրել հարմարողական մեխանիզմների աշխատանքով:

Խրոնոթեֆլեքսոմետրիայի արդյունքում ստացված փվյալների վերլուծությունից պարզվեց, որ երկարել է լուսային գրգռիչի նկատմամբ շարժական ռեակցիայի գաղտնի շրջանը: Այսպես, եթե երկրորդ կուրսեցիների մոտ դասի սկզբում այն կազմել է 172,8±5,2 մվրկ, իսկ դասի վերջում՝ 191,2±5,48 մվրկ, ապա չորրորդ կուրսեցիների մոտ համապատասխանաբար՝ 181,3±5,05 մվրկ եւ 201,0±5,12 մվրկ:

Սովորողների շրջանում արված հարցումներից պարզվեց, որ նրանց 68,7%-ի մոտ համակարգիչների հեռ աշխատելիս առաջանում է աչքերի հոգնածություն, 12,5%-ի մոտ՝ աչքերի կկոցում, 15%-ի մոտ՝ գլխացավեր, 10%-ի մոտ՝ քնի խանգարում, 14,8%-ի մոտ՝ դյուրագրգիռ վիճակ, ընդհանուր հոգնածություն՝ 32,5%-ի, մկանային ցավեր ուրբերի, պարանոցի շրջանում՝ 22,3%-ի մոտ: Այս գնագարները 72,1%-ի մոտ առաջանում են աշխատանքի վերջում, իսկ 27,7%-ի մոտ՝ աշխատանքի ընթացքում:

Բժշկական քննության արդյունքները ցույց փվեցին, որ աշակերտների 4,7% ունեն կեցվածքի շեղում, իսկ 36,8% փետողական օրգանի ախտահարում, որը հավասարի բարձր է հանրակրթական դպրոցների համապատասխան դասարաններում սովորողների համեմատությամբ: Եթե սրան ավելացնենք ԱՄՀ-ի փորձագետների այն կարծիքը, որ ցածրորակ դիտվելների օգրագործումը նպաստում է միտայիայի գարգացմանը փարվա ընթացքում 1 7-ով [7], ապա պարզ է դառնում, որ խիստ անհրաժեշտ է ուսումնասիրել համակարգիչների հեռ աշխատող փետողական պայթողգիա ունեցող երեխաների աշխատանքային ռեժիմը: Գրականության մեջ նմանադիպ հեռագրությունների արդյունքները համեմատությամբ: Եթե հեռագրողների մի խումբը գրում է, որ համակարգիչները էական բացասական ազդեցություն չունեն փետողական անալիզատորի վրա [8], ապա մյուսների կարծիքով

դեստողական պաթոլոգիա ունեցող երեխաների մոտ համակարգիչների հետ աշխատանքը հանգեցնում է քրոնոլոգիական և օրգանիզմի ֆունկցիոնալ վիճակի անբարենպաստ փոփոխությունների [9-12]:

Մեր հետազոտությունները նույնպես հաստատում են, որ փարվա դինամիկայում համակարգիչների հետ աշխատելիս քրոնոլոգիական պաթոլոգիա ունեցողների մոտ կենտրոնական նյարդային համակարգի ֆունկցիոնալ վիճակի ցուցանիշները, քրոնոլոգիական աշխատանքային փոփոխությունները «Ինֆորմատիկա» դասի վերջում հավասարի ցածր են նորմալ ռեֆրակցիայով դպրոցականների նույն ցուցանիշներից (համապատասխանաբար $2,72 \pm 0,01$ և $3,06 \pm 0,04$, $P < 0,01$): Հետազոտություններն այս ուղղությամբ շարունակվում են «Ինֆորմատիկա» դասի կազմակերպման օպտիմալ ռեժիմի մշակման նպատակով:

Поступила 11.01.01

ВЛИЯНИЕ ЗАНЯТИЙ ПО ИНФОРМАТИКЕ НА СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ ШКОЛЬНИКОВ СЕМИНАРИИ ИНТЕНСИВНОГО ОБУЧЕНИЯ ИМЕНИ А. ШИРАКАЦИ

Ա.Ր. Ավետիսյան

В процессе выявлены серьезные нарушения со стороны условий и организации занятий по информатике, что приводит к снижению умственной работоспособности и ухудшению состояния здоровья школьников, особенно первого года обучения. В конце урока у школьников со зрительной патологией, по сравнению с учениками с нормальной рефракцией, отмечается существенное ухудшение состояния ЦНС и зрительной работоспособности.

THE IMPACT OF INFORMATICS LESSONS UPON THE PUPILS' HEALTH STATE AT INTENSIVE EDUCATIONAL COLLEGE AFTER A.SHIRAKATSI

L.R. Avetissyan

The results of our study have shown that in the majority of pupils common exhaustion, muscle and eye pains, increased excitability and sleep disorders are observed. The coefficient of intellectual work capability is decreased by the end of the lesson, day and training week.

The analysis of data on chronoreflexometry enabled to reveal changes in latent period of motor reactions to light and noise irritants. Our researches also prove that in dynamics of a year while working with computers the central nervous system's indices of the functional status of pupils with eyesight pathology are evidently lower than in those with normal eyesight.

ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅՈՒՆ

1. Изенс С.Г., Беннет Ц.А. Человеческий фактор, 1983, 25, с. 177.
2. Като О.У. Труды ин-та им. Михельсона. Берген, 1981, 80, с. 3604.
3. Смит А.Б., Танака С., Гальперин В. Человеческий фактор, 1984, 26, с.143.
4. Сорокина Т.Н., Барсукова Н.К. Гигиенические проблемы компьютеризации общеобразовательной школы. М., 1988, с. 21.
5. Кучма В.Р., Бобрищева-Пушкина и др. Гиг. и сан., 1998, 2, с. 27.
6. Глушкова Е.К., Степанова М.И., Шичкова Л.Г. Гигиенические проблемы компьютеризации общеобразовательной школы. М., 1988, с. 14.
7. Айзман Л.К. Там же, с. 111.
8. Ананьев Н.А. и др. Там же, с. 45.
9. Гумиштер П.И., Кайсина О.В., Ковалькова и др. Гиг. и сан., 1996, 4, с. 19.
10. Мордвинов А.Г. Гигиеническое обоснование режима учебных занятий с применением компьютеров для учащихся старших классов: Автореф. дис. канд. мед. наук, М., 1990.
11. Boos R. et al. Scand. J. Work Environ. Health, 1985, 11, p. 101.
12. Sauter S. Ergonomics and Health in Modern Offices. Eds. E. Grandjean et al., London, 1984.

**МЕТОДОЛОГИЯ ОРГАНИЗАЦИИ И ТАКТИКИ ПРОТИВОЭПИДЕМИЧЕСКИХ
МЕРОПРИЯТИЙ ПО ЛИКВИДАЦИИ ПОСЛЕДСТВИЙ СТИХИЙНЫХ БЕДСТВИЙ
(НА ПРИМЕРЕ СПИТАКСКОГО ЗЕМЛЕТРЯСЕНИЯ)**

В результате землетрясения 1988 г. в северных районах Армении возникли сложнейшие экологические, социально-гигиенические и эпидемиологические проблемы, которые могли стать причиной новых бедственных ситуаций, в частности, возникновения эпидемий инфекционных заболеваний, массовых отравлений и др. Возникновению и распространению инфекционных болезней в условиях стихийного бедствия способствовали такие факторы, как массовость (тотальность) поражений неинфекционной природы, преобладание комбинированных поражений, психический стресс, дезорганизация социальных структур, интенсивные миграционные процессы, разрушение канализационных и водопроводных коммуникационных систем, частичное или полное разрушение материально-технической базы здравоохранения, нарушение деятельности территориальных медико-санитарных служб, нарушение экосистемы и пр. [2,4,12–14]. Спитакское землетрясение имело свои отличительные особенности. Основная особенность заключалась в том, что в Армении бедственная ситуация осложнилась другими факторами – коммуникационная, энергетическая и экономическая блокада республики, наличие сотни тысяч беженцев из Азербайджана, начавшиеся в дальнейшем военные действия, социально-экономические и политические процессы, характерные для переходного периода [8, 9].

Для эпидемических осложнений сложились самые благоприятные условия: огромные скопления людей в небольших непригодных жилищах, не имеющих элементарных гигиенических условий (палатки, автогаражи, уцелевшие подвалы жилых домов и др.), нарушение или полное разрушение систем водоснабжения, канализации, пищевой промышленности, общественного питания и торговли, сферы коммунально-бытового обслуживания, антисанитарное состояние окружающей среды – вот неполный перечень факторов, которые в совокупности определяли опасность возникновения эпидемических вспышек [8, 9, 11]. К сказанному необходимо добавить стрессовое состояние, оказывающее отрицательное воздействие на общую сопротивляемость организма, так как на фоне активации стрессиндуцирующих факторов возникает опасность широкого распространения ряда инфекционных заболеваний, в том числе вызванных условно-патогенными микроорганизмами [1].

Вследствие изменения демографического состава населения в зоне стихийного бедствия за счет прибывших из разных регионов СССР и зарубежных стран спасателей и строителей еще более возрос риск осложнения эпидемической ситуации.

В этих условиях развивается процесс интенсивного формирования полирезистентных форм бактерий в окружающей среде, что способствует возрастанию этиологической роли этих штаммов и формированию бактерионосительства. Все это

осложняет и без того сложную эпидемиологическую ситуацию в зоне стихийного бедствия и должно быть учтено при планировании и проведении профилактических и противозидемических мероприятий [10].

Ретроспективный анализ событий и данных литературы убедили нас в том, что ликвидация непосредственных, опосредованных, а также профилактика отдаленных эпидемиологических последствий землетрясения в Армении и других регионах должна проводиться с учетом медико-географических особенностей региона.

Медико-географические условия региона и его особенности определяют наличие и качество исходной информации, необходимой для принятия решений и обоснования прогноза развития эпидемиологических последствий катастроф, т. е. для проведения действенного эпидемиологического надзора [3,7].

Экстремальная ситуация диктовала необходимость разработки новых методологических подходов, нестандартных организационных форм работы противозидемической службы, так как в сложившейся ситуации общеизвестные подходы, принципы и формы работы не в состоянии обеспечить выполнение поставленной задачи.

В целях достижения быстрого и надежного эффекта нами были разработаны новые принципы организации работы по проведению гигиенических и противозидемических мероприятий, ранее не применявшиеся в практике противозидемической работы [4, 8, 11].

С целью обеспечения полного охвата и эффективного контроля территории вместо общеизвестной схемы была разработана и внедрена система эпиднадзора силами эпидемиологических бригад, которые были ответственны за определенный участок (сектор). В бригады были включены соответствующие специалисты: эпидемиологи, гигиенисты, терапевты, педиатры и т.д., обеспеченные санитарным транспортом [8, 9]. Это дало возможность путем осуществления эпидемиологического патронажа ежедневно и оперативно получать информацию о состоянии людей и окружающей среды, проводить широкие профилактические мероприятия. Были разработаны принципы организации эпидемиологического патронажа, а также его цели и задачи, что позволило в самый тяжелый период после землетрясения при нефункционировании участковой медицинской сети обеспечить выполнение ее функций по выявлению больных детей, беременных, по проведению широких профилактических мероприятий среди населения, спасателей и строителей (иммунизация, антибиотикотерапия, витаминизация, фагизация и др.).

Противозидемический надзор осуществляется специализированными противозидемическими бригадами, ориентированными на проведение лабораторных и полевых работ для борьбы с особо опасными инфекциями. Однако в условиях стихийного бедствия, как показал опыт работы в зоне землетрясения 1988г., эти формирования выполняют ряд других функций, которые не предусмотрены их штатно-организационной структурой. Это в первую очередь касается проведения исследований объектов водоснабжения, пищевых продуктов, обследования разных групп населения и строителей. Поэтому их деятельность претерпевает существенные изменения, в связи с чем предложена структура и штатное расписание на подобные случаи (кадровое и технологическое оснащение) [5, 11].

Нами была разработана и внедрена программа профилактических мероприятий по повышению защищенности населения в отношении управляемых инфекций пу-

тем проведения туровой вакцинации (двумя турами в 1989 и 1990 гг.) против дифтерии, столбняка и полиомиелита. Об эффективности проведенной туровой вакцинопрофилактики свидетельствует отсутствие случаев заболевания этими инфекциями в городах и районах зоны землетрясения как за 1989 г., так и в дальнейшем.

Комплекс альтернативных мероприятий по особо опасным инфекциям (ООИ) в зоне: массовая вакцинация против туляремии в Ленинкане (среди групп повышенного риска), в Амассийском, Спитакском, Гукасянском и других районах; подворные обходы с целью выявления больных особо опасными инфекциями; тщательный эпидемиологический надзор на участках эпизоотий чумы, туляремии (эпизоотологическое обследование, иммунизация, санитарно-просветительная работа и т.д.) явился высокоэффективным в профилактике ООИ в зоне стихийного бедствия.

Массовое применение противогриппозного препарата ремантадин в сочетании с поливитаминами (престарелым и детям – интерферон) для профилактики гриппа и острых респираторных вирусных инфекций, впервые проводимое в зоне стихийного бедствия, показало его высокую эпидемиологическую эффективность [8, 9].

Проведение комплекса санитарно-гигиенических и противоэпидемических мероприятий для исключения водного фактора передачи инфекционных заболеваний (лабораторный контроль, паспортизация емкостей, доставка воды, гиперхлорирование воды и пр.) и для осуществления надзора за объектами питания и проживания оказалось высокоэффективным.

Впервые примененная в массовом порядке фагопрофилактика среди населения зоны бедствия и строителей (400 тыс. чел.), проведенная тремя бактериофагами – брюшнотифозным, дизентерийным и сальмонеллезным, оказалась высокоэффективным эпидемиологическим приемом борьбы с кишечными инфекциями [8, 9].

Учитывая сложность экологических, социально-экономических и эпидемиологических процессов, происходящих в зоне бедствия, большую значимость приобретает подробное и глубокое изучение этих процессов и дифференцированная разработка эффективных мероприятий с учетом конкретных требований для данного промежутка времени. Общеметодологическое значение имеет подразделение времени после стихийного бедствия (в данном случае Спитакского землетрясения 1988 г.) на периоды: чрезвычайный, экстремальный и период эпидемиологической реабилитации, а также разработка критериев, факторов и признаков развития эпидемиологической ситуации для каждого вышеназванного периода с учетом конкретных условий, которые и определяют характер, объем проводимых мероприятий, цель, задачи, принципы организации и тактику противоэпидемической службы в экстремальной ситуации.

Считаем необходимым отметить, что период эпидемиологической реабилитации наиболее длительный по времени при стихийных бедствиях, включает доведение эпидемиологических критериев до уровня, характерного для данной территории до катастрофы. Поэтому обычные общепринятые показатели заболеваемости инфекции не могут быть критерием эпидемиологической реабилитации. Показатель заболеваемости может быть на уровне или даже ниже первичной, характерной для данной территории, а риск возникновения эпидемических осложнений – присутствовать постоянно. Например, неудовлетворительное санитарно-техническое состояние объектов водоснабжения, канализации, медленное их восстановление и т.д.

в конечном итоге является определяющим фактором риска возникновения вспышек кишечных инфекций. Поэтому критерием эпидемиологического благополучия может стать только наличие комплекса данных, свидетельствующих об эпидемиологическом благополучии по всем основным показателям: состояние источника инфекции, механизмов и факторов передачи, состояние восприимчивости населения.

Правильное планирование, целенаправленное проведение комплексных противозидемических мероприятий, внедрение в практику организации работы органов и учреждений санитарно-эпидемиологической службы новых нестандартных принципов и подходов позволило избежать эпидемических осложнений, вспышек инфекционных заболеваний и пищевых отравлений; было обеспечено санитарно-эпидемиологическое благополучие в зоне бедствия.

Однако до полной эпидемиологической реабилитации зоны стихийного бедствия еще очень далеко, и опасность эпидемических осложнений здесь сохраняется, что требует постоянного внимания органов здравоохранения и соответствующих государственных структур.

В последние годы на фоне тяжелого социально-экономического положения республики, в частности, значительного ухудшения санитарно-технического состояния водопроводных и канализационных сетей имело место ряд крупных вспышек кишечных инфекций в разных городах и районах республики, в том числе и в Ереване. Причиной вспышек послужило загрязнение питьевой воды канализационными стоками. О сложности эпидемиологической ситуации в республике свидетельствует вспышка холеры Эль-Тор, имевшая место в сентябре 1998г. в Армавирском районе Армении.

Прогнозирование ожидаемых инфекционных патологий и их возможных очагов возникновения позволяет разработать принципы готовности к стихийным бедствиям. Анализ конкретной ситуации по региону определяет объем и характер работ в экстремальной ситуации, что является основой разработки специальной программы по ликвидации последствий стихийного бедствия. Составление базы данных является основой паспортизации региона, что в конечном итоге определяет потенциальные возможности и степень готовности к чрезвычайным ситуациям, с одной стороны, и позволяет детализировать программы на марзовом или республиканском уровнях, с другой стороны.

Учитывая этнопейзаж вышеуказанных вспышек и реальное санитарно-техническое состояние водопроводных и канализационных систем в республике, можно со значительно высокой степенью достоверности прогнозировать характер возможных эпидемических осложнений в дальнейшем.

Поступила 13.03.01

ЛИТЕРАТУРА

1. Азнаурян А.В., Хачатрян С.А., Зильфян А.В. и др. Мед. аспекты последствий землетрясения в Армении. Ереван, 1990.
2. Беляков В.Д., Жук Е.Г. Военная гигиена и эпидемиология. М., 1988.
3. Келлер А.А., Корольков В.Ф., Фургал С.М. Медицинские аспекты последствий землетрясения в Армении. Ереван, 1990.
4. Ковалева Е.П., Тулунова А.А. Медицина катастроф. Матер. межд. конф. М., 1990, с. 97.
5. Кондрусев А.И., Наркевич М.И., Онищенко Г.Г. Там же, с.177.
6. Кондрусев А.И., Шестопалов Н.В. Рук. по эпидемиол. инф. болезней. М., 1993.

7. *Корольков В.Ф., Келлер А.А., Фургал С.М.* Мед. аспекты последствий землетрясения в Армении. Ереван, 1990.
8. *Майрапетян А.Х.* Там же, с.178.
9. *Майрапетян А.Х.* Сб. науч. трудов ЕрГМУ, 1997, т.1, с.90.
10. *Майрапетян А.Х., Гукасян Г.Б., Алексанян Ю.Т. и др.* Мед. аспекты последствий землетрясения в Армении. Ереван, 1990.
11. *Онищенко Г.Г., Федоров Ю.М., Майрапетян А.Х. и др.* Гражданская оборона СССР. М., 1990.
12. *Barker D.J.P., Bennett F.J.* Practical Epidemiology. Edinburgh, 1982.
13. *Dunsmore D.J.* Safety measures for use in outbreaks of communicable diseases. Geneva, WHO, 1986.
14. *Hlady W., Gary M. et al.* Annals Dis. Med. 1993, 923, 4, p.719.

А. Х. Майрапетян

*НИИ гигиены окружающей среды
и профилактической токсикологии*

**ԱՆՀՐԱԺԵՑՏ ԷԻՆ ԱՐԴՅՈՔ ԱՌՈՂՋԱՊԱՀՈՒԹՅԱՆ ՀԱՄԱԿԱՐԳԻ
ՎԵՐԱՓՈԽՈՒՄՆԵՐԸ ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅՈՒՆՈՒՄ**

Հասարակության զարգացման փորձեր ժամանակահատվածներում առողջապահության համակարգում կիրառվել են կառավարման և ֆինանսավորման փորձեր մոդեցումներ, որոնք բնորոշ են եղել փվյալ հասարակարգի բաղաբաղանդությանը և սոցիալ-տնտեսական հարաբերություններին:

Կենտրոնացված կառավարման և պլանավորման պայմաններում բուժկանխարգելիչ հաստատությունների ֆինանսավորումը իրականացվում էր ծախսային նորմաբիլներին համապատասխան (բյուջեդա-նախահաշվային ֆինանսավորում), որը կապված էր որակապես գնահատելի ցուցանիշների հետ (հիվանդի բուժման ավարտված դեպք և այլն): Առավելապես կոլմնորոշվում էին քանակական և ծավալային չափանիշներով, ինչպիսիք էին մահճակալների թիվը հիվանդանոցներում, ամբուլատոր-պոլիկլինիկական օդակում մեկ հեղթափոխի ժամանակ այցելությունների թիվը, կադրերով ապահովվածությունը և այլն: Մրանով էր բացառվում առողջապահության խորհրդային համակարգի էստրենսիվ զարգացումը, ավելի քիչ ֆինանսական միջոցների տրամադրումը, որը լիարժեք էր կարող ապահովել բժշկագիտության նորագույն նվաճումների և տեխնոլոգիաների ներդրում, նորագույն դեղամիջոցների ձեռք բերում և գոնե միջին մակարդակի աշխատավարձի ապահովում:

Հայաստանում անկախության հռչակումից հետո ձևավորվեցին նոր բաղաբաղան, տնտեսական և սոցիալական հարաբերություններ, սկիզբ դրվեց բարեփոխումների գործընթաց, ինչպես տնտեսության զարգացման բնագավառում, այնպես էլ առողջապահության համակարգում:

Աստիճանական անցումը նոր տնտեսական հարաբերություններին չէր կարող իրականանալ առանց տնտեսության բոլոր բնագավառներում անհրաժեշտ կառուցվածքային և ֆունկցիոնալ վերափոխումների: Դրանց մի մասը կարող էին իրականացվել միանգամից՝ հեղափոխական, արմատական փոփոխությունների միջոցով, որոնք սակավ ցավազին կարող էին լինել համակարգի համար, իսկ մյուս մասի համար անհամատեղելի էին կորույս փոփոխությունները և անհրաժեշտ էր իրականացնել աստիճանական, քայլ առ քայլ փոփոխություններ: Դրանց իրագործումը դժվարանում էր նաև այն պատճառով, որ նոր տնտեսական հարաբերությունները, որպես «զարգացման» պրոցես, իրականում առաջացրեցին տնտեսության անկում, գործող տնտեսական կապերի փլուզում և արդյունքում ֆինանսական միջոցների խիստ կրճատում:

Այսպիսի վիճակի մեջ հայտնվեցին, գրեթե առանց բացառության, նախկին խորհրդային հանրապետությունների առողջապահության համակարգերը ինստիտուցիոնալ թվականներին, խորհրդային Միության փլուզումից հետո [1,3-5,7,8]: Պետք էր ապահովել հասարակության առողջության պահպանումը և հիվանդների բուժումը թերֆինանսավորման պայմաններում, երբ բուժական օգնություն և սպասարկում իրականացնողներն այլևս չէին կարող գործել ֆինանսավորման նախկին մեխանիզմներով և տնտեսավարման սկզբունքներով:

Առողջապահության համակարգի վերափոխումները տնտեսավարման նոր պայմաններում պայմանավորված են հասարակության խորքային փոփոխություններով: Առողջապահական վերափոխումները, որպես օրենք, չեն կարող առանձնացված լինել հասարակական կյանքի մյուս ոլորտներից: Դրանք հիմնականում մասն են կազմում սոցիալական համակարգի շատ ավելի լայնածավալ կառուցվածքային և ծրագրային փոփոխու-

թյունների: Այս պրոցեսի վրա իրենց ուղղակի ազդեցությունն է ունենում քաղաքական, գաղափարական, պարամական, մշակութային և փոփոխական գործոնների ամբողջությունը: Առողջապահության համակարգի ընդհանուր վերափոխումների շարքում կարևորագույն տեղ են զբաղեցնում ֆինանսավորման մեխանիզմները և սկզբունքները: Վերը նշված վերափոխումները ինչպես Հայաստանում, այնպես էլ ԱՊՀ և Արևելյան Եվրոպայի երկրներում սկսվեցին ընդհանուր փոփոխության ազատականացմամբ, որն արտահայտվեց առողջապահական բուժօգնությունների և նրանց ղեկավարների իրավունքների ընդլայնմամբ, հիվանդանոցային և ամբուլատոր-պոլիկլինիկական համակարգերում նոր ֆինանսավորման մեխանիզմների ներդրմամբ (համապատասխանաբար ըստ դեպքի և ըստ շնչի ֆինանսավորում, վճարովի ծառայությունների իրականացում):

Տարակետման կարիք ուներ նաև կառավարման համակարգը, որը պետք է կրեր ոչ միայն մեթոդների, այլև կառավարման սկզբունքների փոփոխություն:

Առողջապահության համակարգի կառավարման ադմինիստրատիվ-հրամայական մեթոդների նվազեցումը և դրան գույքահեռ բուժկանխարգելիչ հիմնարկների փոփոխական կառավարման ինքնուրույնության մեծացումը, կառավարման դեմոկրատացումը և ապակենտրոնացումը չսկսվեցին անհրաժեշտ արդյունքներ՝ այն է բուժօգնության և սպասարկման արդյունավետության բարձրացում:

Մշակված հակասության մեջ հայտնվեցին գերադասական և փեդական կառավարման մարմինները, քանի որ այլ են նրանց գործառնությունները և իրականացվող խնդիրները: Այդ նպատակով, բնարկելով վերափոխումները գերադասական կառավարման բնագավառում, նախ և առաջ անհրաժեշտ է խոսել ոչ թե կառավարման մեթոդների փոփոխության մասին, այլ անդրադառնալ նրանց կողմից իրականացվող գործառնություններին: Այս գործընթացում գերադասական մարմինները պետք է հրաժարվեն նախկինում իրենց բնորոշ որոշ գործառնություններից, հիմնականում կապված ֆինանսավորման, նյութատեխնիկական սպասարկման հետ: Այսպիսով, գերադասական մարմինները, կորցնելով իրենց փոփոխական կառավարման լծակները, պետք է ուժեղացնեն մեթոդական և կազմակերպչական գործառնությունները, իսկ կառավարման փոփոխական մեթոդները առավելապես կիրականացվեն փեդական կառավարման մարմինների և անկախ ֆինանսավորող կազմակերպությունների կողմից: Վերջիններս կկորոշվեն ֆինանսավորման խնդիրները, շենքերի և գույքի փոփոխման խնդիրները և այլն:

Շարունակվող թերֆինանսավորման պայմաններում անհրաժեշտություն էր առաջանում հստակեցնել պետության պարտավորությունները բժշկական օգնության և սպասարկման հարցում, այսինքն առաջարկվեց Հիմնական Ծառայությունների Փաթեթի /ՀԾՓ/ գաղափարը, ընդգրկեցին պետության համար գերակայություններ հանդիսացող նպատակային ծրագրերը [2,6,9,10]:

Նման անցումային փուլում հայտնված երկրները ստիպված են իրականացնել նախկինից ժամանակած գերադասված համակարգերի ծախսերից, նոր ֆինանսական աղբյուրների ներգրավում, ֆինանսավորման մեխանիզմների շարունակական ճշգրտում և բարելավում, հնարավորին չափ արդյունավետ դարձնելու համար առանց այն էլ սուղ ֆինանսական միջոցների բաշխումը և օգտագործումը:

Գրականության փոփոխությունից պարզվում է, որ սոցիալ-փոփոխական հարաբերությունների նման զարգացումների պայմաններում անխուսափելի են առողջապահության համակարգի վերափոխումները ու ֆինանսավորման իրադրական մեխանիզմների ներդրումը: Անհրաժեշտություն կա կատարել Հայաստանի Հանրապետությունում վերջին տարիներին իրականացվող առողջապահության համակարգի բարեփոխումների ընթացքի ու ֆինանսավորման մեխանիզմների փորձագիտական վերլուծություններ, գնահատել դրանց արդյունավետությունը, գիտականորեն հստակեցնել համակարգում քաղաքական որոշումներ կայացնելու համար անհրաժեշտ ծրագրային մոտեցումները:

Վերը նշված և բազմաթիվ այլ չլուծված խնդիրները կարիք ունեն հետազոտ ուսումնասիրության, նպատակ ունենալով անցած տարիներին իրականացված վերափոխումները և

առաջիկայում նախատեսվող և ծրագրավորվող քայլերը դիտարկելով մեկ ամբողջության մեջ, ձևավորել հանրապետությունում առողջապահության զարգացման ապագա քաղաքականության հիմնական ուղղությունները:

Поступила 2.02.01

ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅՈՒՆ

1. Герасименко Н.Ф. Экономика здравоохранения, 1997, 4, с. 22.
2. Гришин В. Медицинский вестник, 1997, 20, 16-31 окт., с. 4.
3. Лисицин Ю.П. Экономика и управление здравоохранением: М., 1993.
4. Решетников А.В., Филатова Б. Управление в здравоохранении России и США. Сборник научных трудов. Новосибирск, 1997.
5. Солодкий В.А., Галкина Ю.М., Правдин В.А., Макарова Т.Н. Разработка и апробация новых методов управления финансовыми ресурсами здравоохранения на областном уровне. М., 1999.
6. Стародубов В.И. Медицинский вестник, 1997, 20, 16-31 окт., с. 3.
7. Удальцев М.Д. Управление в здравоохранении России и США. Сборник научных трудов. Новосибирск, 1997.
8. Шаратова В.Ф. Основные положения концепции реформы охраны здоровья населения России. М., 1997.
9. Hunter D. Rationing Dilemmas in Health Care. In: National Association of Health Authorities and Trusts. Birmingham, 1993.
10. Klein R. Br. Med. J., 1991, 302, p. 1.

Ա.Ա. Տեր-Գրիգորյան

Մ Հանրապետությանն առընթեր պետական
առողջապահական գործակալություն

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 3,5-дюймовых магнитных дисках, подготовленных для IBM совместимых компьютеров, используя редактор Microsoft Word for Windows (фонт: русский — Times New Roman, армянский — Arial Armenian).

2. Объем научных статей не должен превышать 10 страниц, 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 диске 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.

10. Журнал размещает рекламу лекарственных средств и медицинского оборудования.

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 (3,5"), using Microsoft Word for Windows editor (fonts: Russian – Times New Roman, Armenian – Arial Armenian).

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.

10. The journal publishes advertisements of medications and medical equipment.

СОДЕРЖАНИЕ

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

<i>В.В.Фанарджян, Е.В.Папоян</i> ВОСХОДЯЩИЕ ВЛИЯНИЯ ЯДЕР МОСТА НА НЕЙРОНЫ ТЕМЕННОЙ АССОЦИАТИВНОЙ КОРЫ МОЗГА	3
--	---

ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

<i>Габриелян Э.С., Мамиконян Г.В., Паносян А.Г., Оганесян А.С., Абрамян А.Г., Викман Г.</i> ФАРМАКОКИНЕТИКА И БИОДОСТУПНОСТЬ АНДРОГРАФОЛИДА У ЛЮДЕЙ ПОСЛЕ ПРИЕМА ТАБЛЕТОК KAN JANG	9
<i>Априкян В.С., Чалян С.Г., Галоян А.А.</i> ГИПОТАЛАМИЧЕСКИЙ ТИМОЗИН- β , АКТИВИРУЕТ Т-КЛЕТКИ	17
<i>Оксузьян Г.Р., Симонян М.А., Алексанян С.С., Симонян Р.М., Бабаян М.А.</i> ХАРАКТЕРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЭНДОГЕННОГО УРОВНЯ МЕТАЛЛОПРОТЕИНОВ АНТИОКСИДАНТНОГО И ПРООКСИДАНТНОГО ДЕЙСТВИЯ ПРИ ОСТРОЙ ИНТОКСИКАЦИИ КРЫС ИОНАМИ CU^{2+}	21
<i>Арифунни Г.Г.</i> ВЛИЯНИЕ ВНЕШНИХ ЭЛЕКТРОСТАТИЧЕСКИХ ПОЛЕЙ НА РАСПРЕДЕЛЕНИЕ Ca^{2+} В КЛЕТКАХ ПЕЧЕНИ	27

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

<i>Саркисян Т.Ф., Айрапетян А.С., Мнджоян Е.О., Оганесян З.Р., Степанян Т.С., Бабилян Д.Т.</i> ПЕРСПЕКТИВЫ ДНК-ДИАГНОСТИКИ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ПАТОЛОГИИ НА ПРИМЕРЕ ПЕРИОДИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ	31
<i>Саруханян О. В., Торгомлян Т. Г.</i> ЭФФЕКТИВНОСТЬ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ТОКСИЧЕСКОГО ЗОБА	38
<i>Барсегян А. А., Панфилов С. А., Емельянов С. И., Феденко В. В., Меликян А. Р., Федоров А. В., Стрижелецкий В. В.</i> КОРРЕКЦИЯ РАССТРОЙСТВ ВЕНОЗНОЙ ЦИРКУЛЯЦИИ СИСТЕМЫ НИЖНЕЙ ПОЛОЙ ВЕНЫ В УСЛОВИЯХ НАПРЯЖЕННОГО КАРБОКСИПЕРИТОНЕУМА В ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ БИЛИАРНОЙ ХИРУРГИИ	44
<i>Емельянов С. И., Меликян А. Р., Феденко В. В., Барсегян А. А., Хатьков И. Е.</i> КЛАССИФИКАЦИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ ХИРУРГИИ ЖЕЛЧНЫХ ПУТЕЙ С ПОЗИЦИЙ ЭНДОВИДЕОХИРУРГИИ	49
<i>Арутюнян Ю.А., Закарян С.Ч.</i> ОСОБЕННОСТИ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ ХОЛЕЦИСТЭКТОМИИ У БОЛЬНЫХ РАНЕЕ ОПЕРИРОВАННЫХ НА ОРГАНАХ БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ	55
<i>Джиглаван Г.А.</i> ПЛАНИРОВАНИЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ С УЧЕТОМ ВОЗРАСТА БОЛЬНЫХ	60
<i>Степанян А.В.</i> ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К СПОСОБУ УШИВАНИЯ КУЛЬТИ ВЛАГАЛИЩА ПРИ ЭКСТИРПАЦИИ МАТКИ У ОНКОГИНЕКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ	65
<i>Цатурян А.А., Джиглаван Г.А.</i> УРОЛОГИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ	73
<i>Саргсян Р.Г.</i> ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ САРКОМЫ МЯГКИХ ТКАНЕЙ	78

Хачатрян А. А. ОСНОВНЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ НЕКРОЗА КУЛЬТИ ПОСЛЕ ДИСТАЛЬНЫХ РЕЗЕКЦИЙ	83
Зараелян А. Г. ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ДО И ПОСЛЕ ЗАКРЫТИЯ ВТОРИЧНОГО ДЕФЕКТА МЕЖПРЕДСЕРДНОЙ ПЕРЕГОРОДКИ AMPLATZER СЕПТАЛЬНЫМ ОККЛЮДЕРОМ	88
Худобашиян Н. Н., Наргизян А. Б., Амазаспян Т. Г., Камалян А. Ш., Тумасян Л. Р., Джуганян А. Р., Мартиросян Ш. Г. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ АНТАГОНИСТОВ КАЛЬЦИЯ И ИХ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ЗАСТОЙНОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ	93
Агаджанян М. Г. О СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ОСОБЕННОСТЯХ "СПОРТИВНОГО СЕРДЦА"	99
Назисян А. Г. ПРИМЕНЕНИЕ АНТИАГРЕГАНТОВ ПРИ СУБКЛИНИЧЕСКИХ СТЕНООККЛЮЗИРУЮЩИХ ПОРАЖЕНИЯХ СОННЫХ АРТЕРИЙ	104
Авакян В. Н. КЛИНИКО-НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ БОКОВОГО АМИОТРОФИЧЕСКОГО СКЛЕРОЗА /ВОПРОСЫ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ/	107
Гаспарян Д. Л. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ АНТИОКСИДАНТОВ В КОМПЛЕКСНОЙ ПОДГОТОВКЕ К ОПЕРАТИВНОМУ РОДОРАЗРЕШЕНИЮ	112
Окоев Г. Г., Гукасян Д. Р. ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БЕРЕМЕННЫХ С КАНДИДОЗОМ И ИХ НОВОРОЖДЕННЫХ	118
Шахгадлян А. Р. ВОЗДЕЙСТВИЕ КОРРИГИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ НА ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ И НЕРВНО-ПСИХОЛОГИЧЕСКИЙ СТАТУС БОЛЬНЫХ С БЕСПЛОДИЕМ	122
Казарян А. В., Казарян П. А., Аствацатурян В. А., Кристосдурян А. Т. ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ АКТИВНОСТИ ФОСФОЛИПАЗЫ A ₂ В ЭРИТРОЦИТАРНЫХ МЕМБРАНАХ КРОВИ НОВОРОЖДЕННЫХ С ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ	126
Агаджанова Е. А. РОЛЬ МОДИФИКАЦИОННЫХ ПРЕОБРАЗОВАНИЙ ЛИПИДОВ МЕМБРАН ЛИМФОЦИТОВ В ИЗМЕНЕНИИ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ОПИАТНЫХ РЕЦЕПТОРОВ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ	130
Саакян М. Р. КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ЛИКОПИДА ПРИ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ	137
Айрапетян А. К. К ВОПРОСУ О ВОЗРАСТНО-ПОЛОВЫХ ПОКАЗАТЕЛЯХ СМЕРТНОСТИ НАСЕЛЕНИЯ РА	140
Гимоян Л. Г. ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ И СМЕРТНОСТЬ ОТ МОЗГОВОГО ИНСУЛЬТА В АРМЕНИИ (1985-2000 гг.)	144
Аветисян А. Р. ВЛИЯНИЕ ЗАНЯТИЙ ПО ИНФОРМАТИКЕ НА СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ ШКОЛЬНИКОВ СЕМИНАРИИ ИНТЕНСИВНОГО ОБУЧЕНИЯ ИМЕНИ А. ШИРАКАЦИ	148
НАУЧНО-ОРГАНИЗАЦИОННАЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ	
Майрапетян А. Х. МЕТОДОЛОГИЯ ОРГАНИЗАЦИИ И ТАКТИКИ ПРОТИВОЭПИДЕМИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ ПО ЛИКВИДАЦИИ ПОСЛЕДСТВИЙ СТИХИЙНЫХ БЕДСТВИЙ (НА ПРИМЕРЕ СПИТАКСКОГО ЗЕМЛЕТРЯСЕНИЯ)	151
Тер-Григорян А. А. БЫЛИ ЛИ НЕОБХОДИМЫ РЕФОРМЫ СИСТЕМЫ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ В РЕСПУБЛИКЕ АРМЕНИЯ?	156

CONTENTS

REVIEW

Fanardjian V.V., Papoyan E.V.

ASCENDING INFLUENCES OF THE PONTINE NUCLEI ON THE PARIETAL ASSOCIATION CORTEX NEURONS3

THEORETICAL MEDICINE

Gabrielian E., Mamikonyan G., Panossian A., Hovhannisyan A., Abrahamyan H., Wikman G.

PHARMACOKINETICS AND ORAL BIOAVAILABILITY OF ANDROGRAPHOLIDE
FROM KAN JANG TABLETS IN HUMANS9

Aprikyan V.S., Chailyan S.G., Galoyan A.A.

THYMOSIN β 1 PEPTIDE FROM HYPOTHALAMUS ACTIVATES T-CELLS17

Oxuzyan G.R., Simonyan M.A., Alexanyan S.S., Simonyan R.M., Babayan M.A.

PECULIAR SHIFTS OF ENDOGENOUS LEVEL OF BLOOD METALLOPROTEINS OF ANTIOXIDANT
AND PROOXIDANT ACTION AT ACUTE INTOXICATION OF RATS BY CU(II) IONS21

Artsruni G.G.

INFLUENCE OF EXTERNAL ELECTROSTATIC FIELDS ON DISTRIBUTION OF CALCIUM IONS IN LIVER CELLS27

CLINICAL MEDICINE

*Sarkisian T.F., Ayrapetyan H.S., Mndjoyan E.H., Oganessian Z.R.,
Stepanyan T.S., Babikyan D.T.*

PERSPECTIVES OF DNA-DIAGNOSTICS OF HEREDITARY PATHOLOGY ON THE EXAMPLE
OF PERIODIC DISEASE31

Sarukhanian H.V., Torgomian T.G.

EFFECTIVENESS OF TOXIC GOITER SURGICAL TREATMENT38

*Barseghyan A.A., Panfilov S.A., Yemelyanov S.I., Fedenko V.V.,
Melikyan A.R., Fyedorov A.V., Strizhelechkii V.V.*

CORRECTION OF VENOUS CIRCULATION OF VENA CAVA INFERIOR SYSTEM DISORDERS UNDER
CONDITIONS OF STRAINED CARBOXY-PNEUMOPERITONEUM IN LAPAROSCOPIC BILIARY SURGERY44

*Yemelyanov S.I., Melikyan A.R., Fedenko V.V.,
Barseghyan A.A., Khatkov I.E.*

CLASSIFICATION OF COMPLICATIONS OF BILE DUCTS SURGERY FROM THE POINT
OF VIEW OF ENDOSURGERY49

Harutyunyan Yu.A., Zakaryan S.Ch.

THE PECULIARITIES OF LAPAROSCOPIC CHOLECYSTECTOMY IN PATIENTS WITH PREVIOUS
OPERATIONS ON THE ORGANS OF THE ABDOMINAL CAVITY55

Jilavyan G.A.

PLANNING OF SURGICAL TREATMENT OF CERVICAL CANCER ACCORDING TO THE AGE OF THE PATIENT60

Stepanyan A.V.

DIFFERENTIAL APPROACH TO THE METHOD OF VAGINAL STUMP CLOSURE
AT HYSTERECTOMY IN ONCOLOGICAL PATIENTS65

Tsaturyan A.A., Jilavyan G.A.

UROLOGICAL COMPLICATIONS AFTER SURGICAL TREATMENT OF CERVICAL CANCER73

Sargsyan R.G.

LONG-TERM RESULTS OF THE TREATMENT OF SOFT TISSUE SARCOMAS78

Khachatryan A.A.	
MAIN RISK FACTORS OF GASTRIC STUMP NECROSIS DEVELOPMENT AFTER ITS DISTAL RESECTION.....	83
Zarayelyan A.G.	
HEMODYNAMIC CHANGES BEFORE AND AFTER SECUNDUM ATRIAL SEPTAL DEFECT CLOSURE WITH THE AMPLATZER SEPTAL OCCLUDER.....	88
Khoudabashyan N.N., Nargizyan A.B., Hamazaspyan T.G., Kamalyan A.Sh., Toumassyan L.R., Jounganyan A.R., Martirosyan Sh.G.	
INDICATION FOR APPLICATION OF CALCIUM ANTAGONISTS AND THEIR EFFECTIVENESS AT TREATMENT OF CONGESTIVE HEART FAILURE.....	93
Aghajanyan M.G.	
ON THE STRUCTURAL AND FUNCTIONAL PECULIARITIES OF "ATHLETE'S HEART".....	99
Nazinyan A.H.	
ANTIAGGREGANTS USE FOR ASYMPTOMATIC STENOOCCLUSIVE CAROTID ARTERY DISEASES.....	104
Avakyan V.N.	
CLINICO-NEUROPHYSIOLOGICAL STUDY OF LATERAL AMYOTROPHIC SCLEROSIS /QUESTIONS OF DIFFERENTIAL DIAGNOSIS/.....	107
Gasparian D.L.	
APPLICATION OF ANTIOXIDANTS IN COMPLEX PREPARATION FOR CAESAREAN SECTION.....	112
Okoev G.G., Ghukasyan D.R.	
IMMUNE CHARACTERISTICS OF PREGNANTS WITH CANDIDOSIS AND THEIR NEWBORNS.....	118
Shahgaldyan A.R.	
THE INFLUENCE OF CORRECTION THERAPY ON THE PHYSIOLOGICAL AND NEUROPSYCHOLOGICAL STATUS OF PATIENTS WITH INFERTILITY.....	122
Ghazaryan A.V., Ghazaryan P.A., Astvatsatryan V.A., Kristosduryan A.T.	
THE DIAGNOSTIC SIGNIFICANCE OF PHOSPHOLIPASE A ₂ ACTIVITY IN BLOOD ERYTHROCYTE MEMBRANES OF NEWBORNS WITH PYO-INFLAMMATORY DISEASES.....	126
Agadjanova E.M.	
THE ROLE OF MEMBRANE LIPID MODIFICATION PROCESSES OF LYMPHOCYTES IN ALTERATIONS OF SENSITIVITY OF OPIATE RECEPTORS AT DIABETES MELLITUS.....	130
Sahakian M.R.	
CLINICO-IMMUNOLOGICAL EFFECTIVENESS OF IMMUNOSTIMULATOR LIKOPID IN PATIENTS WITH BENIGN PROSTATE HYPERPLASIA.....	137
Airapetyan A.K.	
ON THE QUESTION OF AGE-SEX INDICES OF THE RA POPULATION MORTALITY.....	140
Gimoyan L.G.	
STROKE MORBIDITY AND MORTALITY IN ARMENIA (1985-2000).....	144
Avetissyan L.R.	
THE IMPACT OF INFORMATICS LESSONS UPON THE PUPILS' HEALTH STATE AT INTENSIVE EDUCATIONAL COLLEGE AFTER A.SHIRAKATSI.....	148
SCIENTIFIC-ORGANISATIONAL ACTIVITIES	
Mairapetyan A.Kh.	
METHODOLOGY FOR ORGANIZATION AND TACTICS OF ANTIEPIDEMIOLOGIC MEASURES ON LIQUIDATION OF THE CONSEQUENCES OF NATURAL DISASTERS (ON THE EXAMPLE OF SPITAK EARTHQUAKE).....	151
Ter-Grigoryan A.A.	
WERE THE REFORMS OF THE PUBLIC HEALTH SYSTEM NECESSARY IN THE REPUBLIC OF ARMENIA?.....	156