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. ԼՐԱՏՈՒ. 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.

**Главный редактор**
*Акопян В. П.*

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

**Ответственный секретарь**
*Баласанян М.Г.*

**Редакционная коллегия**
*Габриелян Э.С.*
*Галоян А.А.*
*Стамболцян Р.П.*

**Редакционный совет**
*Абрамян Р.А.*
*Авдалбекян С.Х.*
*Агаджанов М.И.*
*Азнаурян А.В.*
*Алексанян Ю.Т.*
*Брехер А. (США)*
*Вартазарян Н. Д.*
*Галстян А.М.*
*Гангули А. (Индия)*
*Дини Л. (Италия)*
*Зинкович И.И. (Украина)*
*Мелик-Пашаян М.А.*
*Мирзоян Р. С. (Россия)*
*Мкртчян Л.М.*
*Оганесян Н. М.*
*Оганесян С. С.*
*Оганов Р.Г. (Россия)*
*Прохоров А. В. (Беларусь)*
*Саруханян О. В.*
*Середенин С.Б. (Россия)*
*Сисакян С. А.*
*Ханамирян Р.М.*
*Худавердян Д. Н.*
*Шекоян В.А.*

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

**Assistant Editors**
*Zilfian A. V.*
*Adamian K.G.*

**Secretary-in-Chief**
*Balasanyan M.G.*

**Editorial Board**
*Gabrielian E.S.*
*Galoyan A. A.*
*Stamboltsian R.P.*

**Editorial Advisory Council**
*Abrahamian R.A.*
*Agajanov M.I.*
*Alexanian Yu.T.*
*Avdalbekyan S.Kh.*
*Aznauryan A.V.*
*Brekher A. (USA)*
*Dini L. (Italy)*
*Galstyan H.M.*
*Ganguli A. (India)*
*Hovanissian N.M.*
*Hovanissian S.S.*
*Khanamirian R.M.*
*Khudaverdyan D.N.*
*Melik-Pashayan M.A.*
*Mirzoyan R.S. (Russia)*
*Mkrtchian L.M.*
*Oganov R. G (Russia)*
*Prokhorov A. V. (Belarus)*
*Sarukhanian H. V.*
*Seredinin S.B. (Russia)*
*Shekoyan V.A.*
*Sissakian S.H.*
*Vardazaryan N.D.*
*Zinkovich I.I. (Ukraine)*

© Издательство "Гитутюн" НАН РА
2007 г.

**Обзорные статьи**

УДК 616.127

# Dilated cardiomyopathy: etiology, pathogenesis and diagnostic evaluation

S.V. Shekoyan, N.S. Veranyan

*Department of diagnostics YSMU after M. Heratsi*
*375025, Yerevan, 2 Koryun St.*

*Keywords*: dilated cardiomyopathy, myocarditis, ventricular dilation, heart failure, hypertrophic cardiomyopathy, unclassified cardiomyopathy, specific cardiomyopathy

***Cardiomyopathies*** constitute a group of diseases in which the dominant feature is direct involvement of the heart muscle itself. They are distinctive because they are *not* the result of pericardial, hypertensive, congenital, valvular, or ischemic diseases. Although the diagnosis of cardiomyopathy requires exclusion of these etiological factors, the features of cardiomyopathy are often sufficiently distinctive—both clinically and hemodynamically—to allow a definitive diagnosis to be made [60]. A variety of schemes have been proposed for classifying the cardiomyopathies. The most widely recognized classification is that promulgated jointly by the World Health Organization (WHO) and the International Society and Federation of Cardiology (ISFC) [50]. The following types of cardiomyopathies exist: ***dilated cardiomyopathy, hypertrophic cardiomyopathy, restrictive cardiomyopathy, arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy, unclassified cardiomyopathy.*** In the WHO/ISFC classification, the cardiomyopathies are classified based on their predominant pathophysiological features; other diseases that affect the myocardium that are associated with a specific cardiac disorder or are part of a generalized systemic disorder are termed ***specific cardiomyopathies*** (in the previous WHO/ISFC classification, they were termed *specific heart muscle diseases*) [50].

***Dilated cardiomyopathy(DCMP)*** is a group of cardiac diseases of unknown etiology with a primary damage of myocardium whithout atherosclerotic disturbances of coronary arteries [5]. It is characterized by cardiac enlargement and impaired systolic function of one or both ventricles. DCMP is characterized by dilation of all chambers of heart, but in some cases dilation is mostly one-sided [39]. Although it was formerly called congestive cardiomyopathy, the term dilated cardiomyopathy is now preferred because the earliest abnormality usually is ventricular enlargement and systolic contractile dysfunction, with the signs and symptoms of congestive heart failure often (but not invariably) developing later. In an occasional patient, the predominant finding is that of contractile dysfunction with only a mildly dilated left ventricle. In the WHO/ISFC classification scheme, this variant of DCMP is placed in the unclassified cardiomyopathy group. The incidence of DCM is reported to be 5 to 8 cases per 100,000 population per year and appears to be increasing, although the true figure likely is higher as a consequence of underreporting of mild or asymptomatic cases [12]. There are also some racial differences in incidence and survival of DCMP [15]. It occurs almost three times more frequently in blacks and males than in whites and females, and this difference does not appear to be related solely to differing degrees of hypertension, cigarette smoking, or alcohol use. Survival rate in blacks and males appears to be worse than in whites and females. Although the cause is not definable in many cases, more than 75 specific diseases of heart muscle can produce the clinical manifestations of DCMP. It is likely that this condition represents a final common pathway that is the end result of myocardial damage produced by a variety of cytotoxic, metabolic, immunological, familial, and infectious mechanisms. For example, some toxic substances may lead to severe cardiac dysfunction and may produce clinical findings identical to those present in idiopathic DCM.

## Etiology and Pathogenesis

The exact cause(s) of DCMP still remains unclear. Interest has centered on some possible basic mechanisms of damage: familial and genetic factors; viral myocarditis and other cytotoxic insults; and immunological abnormalities. Familial linkage of DCMP occurs more commonly than often is appreciated. In 20% or more of patients, a first-degree relative also shows evidence of DCMP, suggesting that familial transmission is relatively frequent. Some asymptomatic relatives of patients with DCMP have subclinical left ventricular enlargement and/or dysfunction that may progress to overt symptomatic DMCP. Some authors find that in 25-30% of cases DCMP has familial character [48]. DCMP is genetically quite heterogeneous which determines heterogeneous phenotype in different patients. The most common inheritance is autosomal-dominant one. Less common is X-linked inheritance. Also autosomal-recessive and mitochondrial types exist. 8 mutant genes have been revealed as causes of DCMP, which encode the following cardiomyocyte proteins: dystrophin, taphasin, actin, desmin, laminin A and C, heavy chain of β-myosin, troponin. Mutation of some genes simultaneously cause myopathies of skeletal muscles. In 68% of inherited DCMP cases HLA DR4 genotype has been revealed, which allows to think about the possible roles of immune disorders in DCMP developing. Sarcomere protein encoding gene abnormalities are found in 10% of inherited DCMP cases. It is responsible for the early onset of the disease. In these cases diminished contractile ability of myocardium plays a substantial role in developing of cardiac failure.

There is an opinion that idiopathic dilated cardiomyopathy may be caused by viral infection. Wide speculation exists that an episode of subclinical viral myocarditis initiates an autoimmune reaction that culminates in the development of full-blown DCM. Some authors find that viral infection is responsible for about 50% of DCMP cases. Also it has been estimated that only about 15% of patients, with myocarditis progress to DCMP. In some patients who exhibit the clinical features of DCMP, endomyocardial biopsy reveals evidence of an inflammatory myocarditis. The reported frequency of evidence of an inflammatory infiltrate in DCM varieties widely and undoubtedly depends largely on patient selection and the criteria used for diagnosis; using rigorous criteria, only about 10% (or less) of patients with DCM have biopsy evidence of myocarditis. The main type of myocarditis that is considered to cause DCMP is chronic myocarditis [34]. Nevertheless, acute myocarditis also may cause DCMP, but much rarer than chronic type [3]. Viral myocarditis has poor clinical signs, therefore it is not diagnosed in time, and when DCMP develops, it is not mentioned in patient's history. Other evidence favoring the concept that DCMP is a postviral disorder includes the presence of high antibody viral titers, viral-specific RNA sequences, and apparent viral particles in patients with "idiopathic" DCMP [65]. On the other hand, the more rigorous technique of polymerase chain reaction generally has not confirmed the presence of viral remnants in the myocardium of most cardiomyopathy patients [13], although data are conflicting [20]. But there were no data about viral activity in those samples. Abnormalities of both humoral and cellular immunity have been found in patients with DCMP [46], although the findings have not been completely reproducible. There is speculation that antibodies might be the result of myocardial damage, rather than the cause. There appears to be an association with specific HLA Class II antigens (particularly DR4), suggesting that abnormalities of immunoregulation may play a role in DCMP [45] Circulating antimyocardial antibodies to a variety of antigens (including the myosin heavy chain, the β adrenoreceptor, the muscarinic receptor, laminin, and mitochondrial proteins) have been identified [53]. Additional evidence for the significance of circulating antimyocardial antibodies comes from the demonstration of short-term clinical improvement in the manifestations of heart failure in a small number of patients treated with immunoadsorption and elimination of anti-$\beta_1$-adrenergic receptor antibodies [16]. Abnormalities of various T cells, including cytotoxic T cells, suppressor T lymphocytes, and natural killer cells, have been found in some studies [9]. These immunological abnormalities may be the consequence of prior viral myocarditis. It has been postulated that viral components may be incorporated into the cardiac sarcolemma, only to serve as an antigenic source that directs the immune response to attack the myocardium. Nevertheless, the precise role of either humoral or cellular immunomodulation in the pathogenesis of DCMP remains unestablished [12]. A variety of proinflammatory cytokines such as tumor necrosis factor -α (and the related tumor necrosis factor -α converting enzyme) are expressed in DCMP and may play a role in producing contractile dysfunction; whether

viral infection, autoimmune abnormalities, or other factors induce their expression is unknown [7;52]. Similarly, the vasoconstrictor peptide endothelin is increased in decompensated DCMP and has been implicated as a cause of the heightened vascular tone that accompanies congestive heart failure [6].

A variety of other possible causes have been proposed, although none is accepted as the cause of DCMP. Thus, endocrinc abnormalities as well as the effects of chemicals or toxins have been suggested as possible etiological factors. It has been suggested that microvascular hyperreactivity (spasm) may lead to myocellular necrosis and scarring, with resultant heart failure, although this remains speculative [56]. Apoptosis, or programmed cell death, has been demonstrated in the hearts of patients with DCMP and arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy, although there is some controversy regarding the veracity of these findings in DCMP [33]. Even if true, the significance of this finding, and whether it is a primary or secondary event in the development of cardiomyopathy, remains unclear. From a clinical standpoint, the more important causes of nonidiopathic DCMP include alcohol and cocaine abuse, human immunodeficiency virus (HIV) infection [29], metabolic abnormalities, and the cardiotoxicity of anticancer drugs. Several abnormalities of the sympathetic nervous system have been demonstrated in DCMP, but they appear to be the result rather than the cause of the disease [62]. A reduction in density of membrane-associated β- adrenoreceptors is believed to be a consequence of the development of anti-β-adrenoreceptor autoantibodies. An alteration in the signal transmission pathway by which the β- adrenoreceptors stimulate the contractile apparatus (the G-protein system) has been found as well. Inhibition of this system is enhanced in DCMP patients, perhaps accounting for their depressed contractile function. An increase of the subunits of the inhibitory guanine nucleotide-binding protein (Gi) has been reported to occur in the membranes of myocytes from failing hearts [8]. This increase in Gi is associated with a striking reduction of basal adenylate cyclase activity and of the positive inotropic effects of isoproterenol and the phosphodiesterase inhibitor milrinone. These findings suggest that the increase of Gi might contribute to the reduced effects of endogenous catecholamines in DCMP [28]. The precise cause of contractile dysfunction at the cellular level in patients with DCM remains speculative. Although there are demonstrable abnormalities of cellular metabolism and calcium handling by cardiomyopathic tissue [31]. the significance of these findings is not yet clear [25].

## Pathomorphology

This reveals enlargement and dilatation of all four cardiac chambers; the ventricles are more dilated than the atria. Although the thickness of the ventricular wall is increased in some cases, the degree of hypertrophy often is less than might be expected given the severe dilatation present. The development of left ventricular hypertrophy appears to have a protective or beneficial role in DCMP, presumably because it reduces systolic wall stress and thus protects against further cavity dilatation. The cardiac valves are intrinsically normal, and intracavitary thrombi, particularly in the ventricular apex, are common. The coronary arteries usually are normal. In DCMP heart chambers enlarge to such extent that some authors call it bull's heart (cor bovinum), or total cardiac aneurism (aneurysma totale cordis). There are not specific pathohistological features. Microscopic study reveals extensive areas of interstitial and perivascular fibrosis, particularly involving the left ventricular subendocardium. Small areas of necrosis and cellular infiltrate are seen on occasion, but these typically are not prominent features. There is marked variation in myocyte size; some myocardial cells are hypertrophied, and others are atrophied. No viruses or other etiological agents have been identified with any regularity in tissue from patients with DCMP [17].

## Prognosis

Prognosis is unfavourable [4]. Pharmacothearapy in most cases is not effective, that is why heart transplantation is the only method in terminal stages of DCMP, but because of donor heart deficiency many patients die before the operation. A variety of clinical predictors of patients at enhanced risk of dying of DCMP have been identified, including the presence of a protodiastolic (S3) gallop, ventricular arrhythmias, advanced age, and specific endomyocardial biopsy features [19]. However, the predictive reliability of any single feature is not high [2], that is why it's difficult to predict the prognosis. However, greater ventricular enlargement and worse dysfunction tend to correlate with poorer prognosis [1]. There is a slight decrease in mortality during the last 25 years. There are several

causes for this–there is a new strategy of pharmacothearapy using ACE-inhibitors, β-blockers etc., electrostimlators are widely used to prevent arrhythmias. Nevertheless, even in these cases mortality remains enough high and the only radical method still remains heart transplantation [47]. Cardiopulmonary exercise testing also can provide prognostic information. Marked limitation of exercise capacity manifested by reduced maximal systemic oxygen uptake (especially when below 10 to 12 *ml/kg/min*) is a reliable predictor of mortality and is used widely as an indicator for consideration of cardiac transplantation [1]. It has been suggested that specific endomyocardial biopsy morphological findings (such as loss of intracellular myofilaments) may offer some predictive information regarding prognosis.

## Diagnostic Evaluation

### Possible Causes

In a large proportion of patients, the cause of the disease is unknown and DCMP is considered to be the final common phenotype of a hetcrogeneous group of disorders. However, a familial trait is present up to 50% of cases, indicating a major role of genetic factors. Furthermore, the risk of disease has been estimated as high as 20% in relatives of familial DCMP patients, which is significantly higher than in the normal population. Taking into account that DCMP can be clinically not evident due to its low penetrance (in particular in the young population), a reproducible and reliable method for the diagnosis of familial forms is critical in the management of the disease. In familial forms of DCMP it is essential to speak about family screening method. The screening method for familial DCMP is based on physical exam, electrocardiography, and echocardiography of first-degree relatives of affected subjects. The family screening should be followed-up every 2 to 3 years, in particular in unaffected relatives (in the absence of a molecular diagnosis), to exclude a late onset of the disease [57]. The initial diagnostic approach should exclude all potentially reversible causes of left ventricular dysfunction. Excess alcohol consumption has been reported in up to 40% of patients with IDC; obtaining a quantitative history of alcohol consumption is of paramount importance, since abstinence may result in a dramatic increase in the ejection fraction [21;23;66]. A recent viral illness, particularly one accompanied by myalgias or pericarditis, may suggest a role for myocarditis. Ischemic heart disease should be considered whenever coronary risk factors or chest pain on exertion is present. Chest pain occurs in about one third of patients and may suggest concomitant ischemic heart disease [12;49]. The demonstrated reduction in the vasodilator reserve of the coronary microvasculature in DCMP suggests that subendocardial ischemia may play a role in the genesis of chest pain that occurs despite angiographically normal coronary arteries [18]. Chest pain secondary to pulmonary embolism and abdominal pain secondary to congestive hepatomegaly are frequent in the late stages of illness. A complete family history may suggest a familial cardiomyopathy, but only echocardiography can rule out asymptomatic abnormalities in close relatives.

### The History and Physical Examination

Symptoms usually develop gradually in patients with DCMP. Some patients are asymptomatic and yet have left ventricular dilatation for months or even years. This dilatation may be recognized clinically only later when symptoms develop or when routine chest roentgenography demonstrates cardiomegaly. A relatively small number of patients develop symptoms of heart failure for the first time after recovery from what appears to be a systemic viral infection. In still others, severe heart failure develops acutely during an episode of myocarditis; although some recovery occurs, chronic manifestations of diminished cardiac reserve persist and heart failure reappears months or years later. It is important to question the patient and family carefully about alcohol consumption, because as spoken above excessive alcohol consumption is a major cause of DCMP, and its cessation may result in substantial clinical improvement [14]. Although patients of any age may be affected, the disease is most common in middle age and is more frequent in men than in women. The most striking symptoms of DCMP are those of left ventricular failure. Fatigue and weakness due to diminished cardiac output are common. Right-sided heart failure is a late and ominous sign and is associated with a particularly poor prognosis.

The physical findings reflect the severity of the left ventricular dysfunction and range from subtle signs (for example, unexplained premature ventricular beats or asymptomatic cardiomegaly) to overt decompensated heart failure. Pulsus alternans is common when severe left ventricular failure is present. Cheyne-Stokes breathing may be present and is associated with a poor

prognosis [40]. The jugular veins are distended when right-sided heart failure appears, but on initial presentation most patients do not have evidence of this [12]. Prominent *a* and *v* waves may be visible. Grossly pulsatile jugular veins with prominent regurgitant waves indicate the presence of tricuspid valvular regurgitation; this is usually a late and often ominous finding. The liver may be engorged and pulsatile. Peripheral edema and ascites are present when right-sided heart failure is advanced. Other signs of right-sided-heart failure are initially present in fewer than 50% of patients [58]. The results of precordial palpation may initially be normal, but a diffuse, laterally displaced apical impulse is noted as left ventricular dilatation increases. The second heart sound ($S_2$) is usually normally split, although paradoxical splitting may be detected in the presence of left bundle branch block–an electrocardiographic (ECG) finding that is not unusual in DCMP. If pulmonary hypertension is present, the pulmonary component of $S_2$ may be accentuated and the splitting may be narrow. Presystolic gallop sounds ($S_4$) are almost universally present and often precede the development of overt congestive heart failure [12]. Ventricular gallops ($S_3$) are the rule once cardiac decompensation occurs, and a summation gallop is heard when there is concomitant tachycardia. Systolic murmurs due to atrioventricular regurgitation are common and reflect the extent of ventricular dilatation. These murmurs almost never exceed grade 2/6 in intensity and may have unusual features. The murmur of mitral regurgitation may not be holosystolic, and the usual inspiratory increase in the murmur of tricuspid regurgitation (Carvallo's sign) is frequently absent [10].

## Paraclinical Findings

*Laboratory tests.* To identify potentially reversible causes of DCMP, several basic screening biochemical tests are indicated, including determination of levels of serum phosphorus (hypophosphatemia), serum calcium (hypocalcemia), and serum creatinine and urea nitrogen (uremia), thyroid function studies (hypothyroidism and hyperthyroidism), and iron studies (hemochromatosis). It is prudent to test for HIV as well, because this infection is an important and often unrecognized cause of congestive heart failure [29].

Cardiomegaly and pulmonary venous redistribution are generally seen on chest radiography, whereas interstitial or alveolar edema is uncommon.

*Electrocardiography.* The electrocardiogram is seldom normal but initially may show only nonspecific repolarization abnormalities. The ECG often shows sinus tachycardia when heart failure is present. Conduction abnormalities occur in over 80% of cases and include first-degree atrioventricular block, left bundle-branch block, left anterior hemiblock, and nonspecific interventricular conduction delays [51;66]. Right bundle-branch block is rare. Conduction abnormalities are more common in patients with long-standing symptoms, progress over time, and are markers of increasing interstitial fibrosis or myocytic hypertrophy [66]. Left ventricular hypertrophy, pathologic anterior QS waves, and poor R-wave progression are not infrequently observed. Anterior Q waves may be present when there is extensive left ventricular fibrosis, even without a discrete myocardial scar or evidence of coronary artery disease [12]. Atrial fibrillation, which is often poorly tolerated, develops in 20% of patients but has not been associated with a worse prognosis [14,21,22,30,37,38,42,60]. Ambulatory monitoring demonstrates the ubiquity of ventricular arrhythmias, with about half of monitored patients with DCMP exhibiting nonsustained ventricular tachycardia [12]. There is no consensus that complex or frequent ventricular arrhythmias predict sudden (presumably arrhythmic) death, although they do appear to predict *total* mortality [55]. Perhaps ventricular arrhythmias as detected on ambulatory monitoring are a marker for the extent of myocardial damage in DCMP and therefore are associated with sudden death without necessarily being its cause. In occasional cases, particularly in children, recurrent and/or incessant supraventricular or ventricular tachyarrhythmias may actually be the cause (rather than the result) of ventricular dysfunction [11;36]: In those cases, restoration of sinus rhythm or slowing of the heart rate may reverse the cardiomyopathy [41; 43]

*Echocardiography.* Echocardiography is the most useful initial diagnostic procedure. Two-dimensional and Doppler forms of echocardiography are useful in assessing the degree of impairment of left ventricular function and for excluding concomitant valvular or pericardial disease [44]. In addition to examining all four cardiac valves for evidence of structural or functional abnormalities, echocardiography allows evaluation of the size of the ventricular cavity and thickness of the ventricular walls. The findings may include left

ventricular dilatation, normal or reduced septal and free-wall thickness, and global hypokinesis [54]. Abnormal ventricular contractility is the sine qua non of IDC, and an ejection fraction below 45% is generally required for diagnosis [32;44]. Although global hypokinesis may be found, considerable variability in the extent of segmental wall-motion abnormalities is evident in up to 60% of patients because of altered regional-wall stress. Segmental rather than global hypokinesis may predict a more favorable outcome [24;26;64]. Atrial enlargement is also common but less pronounced than enlargement of the ventricles. Intracavitary thrombi are most frequently seen at the left ventricular apex. Although IDC is usually a diffuse process, we have observed left ventricular dysfunction without concomitant right ventricular involvement in 10 to 15 percent of our patients. This pattern should generally suggest ischemic heart disease rather than a primary myocardial process. Doppler study may detect clinically inaudible moderate mitral and tricuspid regurgitation [59]. Combining echocardiography with dobutamine infusion may identify patients with left ventricular dysfunction due to coronary artery disease by demonstrating provocable differences in regional wall motion and thus distinguish them from patients with idiopathic DCMP [63]. It has been suggested that thallium-201 imaging may be helpful in distinguishing left ventricular enlargement caused by DCMP from that caused by coronary artery disease [61], although there is not complete agreement on this point [12;24]. A pericardial effusion may be demonstrated on occasion.

*Endomyocardial biopsy.* Evaluation of some patients suspected of suffering from a cardiomyopathy has been facilitated by the use of endomyocardial biopsy [35]. Using a flexible bioptome, the clinician may obtain tissue samples from the right ventricle (and left ventricle when required) through a transvenous (or transarterial) approach with ease and safety. The availability of disposable transfemoral bioptomes has further facilitated endomyocardial biopsy. Two-dimensional echocardiography may help guide the placement of the bioptome and reduce or eliminate radiation exposure [27]. Endomyocardial biopsy results in a small tissue sample (average size 1 to 2 *mm*), and multiple samples (usually four or more) are required because pronounced topographical variations may be found within the myocardium. Which patients should be subjected to biopsy remains controversial, but there is general agreement that biopsy may be of benefit in certain specific situations. There is little debate as to its clinical utility in detecting infiltrative disorders of the myocardium and in monitoring for anthracycline cardiotoxicity and cardiac transplant rejection.

*Поступила 12.01.07*

## Դիլիատացիոն կարդիոմիոպաթիա՝ էթիոլոգիան, պաթոգենեզը, ախտորոշումը

Ս.Վ. Շեկոյան, Ն.Ս. Վերանյան

Դիալատացիոն կարդիոմիոպաթիան անհայտ ծագման հիվանդություն է, որի հիմքում ընկած է սրտամկանի առաջնային ախտահարումն ու սրտի խոռոչների լայնացումը: Վերջին ժամանակներս դիտվում է դիլատացիոն կարդիոմիոպաթիայով հիվանդացության աճ: Դեպքերի մոտավորապես 20%-ի մոտ ժառանգականությունը ճանաչաբեռնված է, ինչը խոսում է հիվանդության զարգացման մեջ ժառանգական գործոնի էական դերի մասին: Հաշվի առնելով, որ այս հիվանդության ժամանակ զարգանում է հարաճող սրտային անբավարարություն, որը երբեմն պահանջում է սրտի փոխպատվաստում, և այն, որ Հայաստանի Հանրապետության որոշ տարածքներում այն ունի բարձր տարածվածություն, հեղինակները գտնում են, որ անհրաժեշտ է բարձրացնել բուժանձնակազմի զգոնությունը դիլատացիոն կարդիոմիոպաթիայի նկատմամբ՝ տալով մեծ նշանակություն հիվանդների հարազատների սկրինինգային հետազոտությանը:

## Дилятационная кардиомиопатия: этиология, патогенез и диагностика

С.В.Шекоян, Н.С. Веранян

Дилятационная кардиомиопатия это заболевание неясной этиологии, в основе которого лежит первичное поражение миокарда и расширение полостей сердца. Наблюдается рост заболеваемости дилятационной кардиомиопатией. В 20% случаев наблюдается родственная связь между больными, что указывает на существенную роль наследственности в развитии дилятационной кардиомиопатии. Учитывая серьезный прогноз этой болезни, приводящий иногда к трансплантации сердца, и распространенность дилятационной кардиомиопатии в некоторых регионах Армении, авторы подчеркивают необходимость повышения бдительности медицинского персонала к этой проблеме, придавая большое значение скрининговому обследованию родственников больных.

### Literature

1. *Adams K.F. Jr., Zannad F.* Clinical definition and epidemiology of advanced heart failure, Am. Heart J., 1998, 135:S204.
2. *Anguita M., Arizon J.M., Bueno G. et al.* Clinical and hemodynamic predictors of survival in patients aged < 65 years with severe congestive heart failure secondary to ischemic or nonischemic dilated cardiomyopathy, Am. J. Cardiol., 1993, 72:413.
3. *Arbustini E., Grasso M., Porcu E., Bellini O. et al.* Healing of acute myocarditis with left ventricular assist device: morphological recovery and evolution to the aspecific features of dilated cardiomyopathy, Ital. Heart J., 2001, Jan;2(1):55-9.
4. *Bisceglia I., Tanzi P., Menichelli M.* Dilated cardiomyopathies: prognosis-determining factors, G. Ital. Cardiol., 1999, Oct;29(10):1184-9.
5. *Brigden W.* Uncommon myocardial diseases: the non-coronary cardiomyopathies, Lancet, 1957, Dec 21;273 (7008):1243-9.
6. *Bristow M.R.* Why does the myocardium fail? Insights from basic science, Lancet, 1998, 352:SI8.
7. *Bristow M.R.* Tumor necrosis factor-alpha and cardiomyopathy, Circulation, 1998. 97:1340.
8. *Bristow M.R., Feldman A.M.* Changes in the receptor-G protein-adenylyl cyclase system in heart failure from various types of heart muscle disease, Basic Res. Cardiol., 1992, 87:15.
9. *Caforio A.L.* Role of autoimmunity in dilated cardiomyopathy, Br. Heart J. 1994, 72:S30.
10. *Cannon R.O. III, Cunnion R.E., Parrillo J.E. et al.* Dynamic limitation of coronary vasodilator reserve in patients with dilated cardiomyopathy and chest pain, J. Am. Coll. Cardiol., 1987;10:1190-1200.
11. *Corey W.A., Markel M.L., Hoit B.D. et al.* Regression of a dilated cardiomyopathy after radiofrequency ablation of incessant supraventricular tachycardia, Am. Heart J., 1993, 126:1469.
12. *Dec G.W., Fuster V.* Medical progress: Idiopathic dilated cardiomyopathy, N. Engl. J. Med., 1994, 331:1564.
13. *de Leeuw N., Melchers W.J., Balk A.H. et al.* No evidence for persistent enterovirus infection in patients with end-stage idiopathic dilated cardiomyopathy, J. Infect. Dis., 1998, 178:256.
14. *Diaz R.A., Obasohan A., Oakley C.M.* Prediction of outcome in dilated cardiomyopathy, Br. Heart J., 1987;58:393-399.
15. *Dries D.L., Exner D.V., Gersh B.J. et al.* Racial differences in the outcome of left ventricular dysfunction, N. Engl. J. Med., 1999, 340:609.
16. *Felix S.B., Staudt A., Dorffel W.V. et al.* Hemodynamic effects of immunoadsorption and subsequent immunoglobulin substitution in dilated cardiomyopathy: three-month results from a randomized study, J. Am. Coll. Cardiol., 2000, 35:1590.
17. *Ferrans V.J.* Pathologic anatomy of the dilated cardiomyopathies, Am. J. Cardiol., 1989;64:Suppl:9C-11C.
18. *Figulla H.R., Gietzen F., Zeymer U. et al.* Diltiazem improves cardiac function and exercise capacity in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy: Results of the Diltiazem in Dilated Cardiomyopathy Trial, Circulation, 1996, 94:346.
19. *Fruhwald F.M., Dusleag J., Eber B. et al.* Long-term outcome and prognostic factors in dilated cardiomyopathy: Preliminary results, Angiology, 1994, 45:763.
20. *Fujioka S., Kitaura Y., Ukimura A., Deguchi H., Kawamura K. et al.* Evaluation of viral infection in the myocardium of patients with idiopathic dilated cardiomyopathy, J. Am. Coll. Cardiol., 2000 Nov. 15;36(6):1920-6.
21. *Fuster V., Gersh B.J., Giuliani ER.., Tajik A.J.. et al.* The natural history of idiopathic dilated cardiomyopathy, Am. J. Cardiol., 1981;47:525-531.
22. *Gavazzi A., De Maria R., Renosto G. et al.* The spectrum of left ventricular size in dilated cardiomyopathy: clinical correlates and prognostic implications, Am. Heart J., 1993;125:410-422.
23. *Gillum R.F.* Idiopathic cardiomyopathy in the United States, 1970-1982, Am. Heart J., 1986;111:752-755.
24. *Glamann D.B., Lange R.A., Corbett J.R., Hillis L.D.* Utility of various radionuclide techniques for distinguishing ischemic from nonischemic dilated cardiomyopathy, Arch. Intern. Med., 1992;152:769-772.

25. *Go L.O., Moschella M.C., Watras J. et al.* Differential regulation of two types of intracellular calcium release channels during end-stage heart failure, J. Clin. Invest., 1995, 95:888.
26. *Hare J.M., Walford G.D., Hruban R.H., Hutchins G.M.* Ischemic cardiomyopathy: endomyocardial biopsy and ventriculographic evaluation of patients with congestive heart failure, dilated cardiomyopathy and coronary artery disease, J. Am. Coll. Cardiol., 1992;20:1318-1325.
27. *Hartz A.J., Anderson A.J., Brooks H.L. et al.* The association of smoking with cardiomyopathy, N. Engl. J. Med., 1984;311:1201-1206.
28. *Hasenfuss G., Reinecke H., Studer R. et al.* Relation between myocardial function and expression of sarcoplasmic reticulum Ca(2+)-ATPase in failing and nonfailing human myocardium, Circ. Res., 1994, 75:434.
29. *Herskowitz A., Vlahov D., Willoughby S. et al.* Prevalence and incidence of left ventricular dysfunction in patients with human immunodeficiency virus infection, Am. J. Cardiol., 1993, 71:955.
30. *Ikram H., Williamson H.G, Won M., Crozier I.G, Wells E.J.* The course of idiopathic dilated cardiomyopathy in New Zealand, Br. Heart J., 1987;57:521-527.
31. *Jeck C.D., Zimmermann R., Schaper J. et al* Decreased expression of calmodulin mRNA in human end-stage heart failure, J. Mol. Cell. Cardiol., 1994, 26:99.
32. *Johnson R.A., Palacios I.* Dilated cardiomyopathies of the adult, N. Engl. J. Med., 1982;307:1051-18, 1119.
33. *Kanoh M., Takemura G., Misao J. et al.* Significance of myocytes with positive DNA in situ nick end-labeling (TUNEL) in hearts with dilated cardiomyopathy: Not apoptosis but DNA repair, Circulation, 99:2757, 1999.
34. *Kanzaki Y., Terasaki F., Okabe M., Hayashi T., et al.* Myocardial inflammatory cell infiltrates in cases of dilated cardiomyopathy as a determinant of outcome following partial left ventriculectomy, Jpn. Circ. J., 2001, Sep;65(9):797-802.
35. *Kasper E.K., Agema W.R., Hutchins G.M. et al.* The causes of dilated cardiomyopathy: A clinicopathologic review of 673 consecutive patients, J. Am. Coll. Cardiol., 1994, 23:586.
36. *Katritsis D., Leatham E., Pumphrey C. et al.* Low-energy DC catheter ablation of left atrial ectopic tachycardia that had resulted in reversible cardiomyopathy, Pacing Clin. Electrophysiol., 1993, 16:1345.
37. *Keogh A.M., Baron D.W., Hickie J.B.* Prognostic guides in patients with idiopathic or ischemic dilated cardiomyopathy assessed for cardiac transplantation, Am. J. Cardiol., 1990;65:903-908.
38. *Komajda M., Jais J.P., Reeves F. et al.* Factors predicting mortality in idiopathic dilated cardiomyopathy, Eur. Heart J., 1990;11:824-831.
39. *Landau S., Sacher H.L., Sacher M.L., Wright K., Chien A., Dietrich K.A.* Right ventricular cardiomyopathy, N. Y. State J. Med., 1992, Jul;92(7):318-21.
40. *Lanfranchi P.A., Braghiroli A., Bosimini E. et al.* Prognostic value of nocturnal Cheyne-Stokes respiration in chronic heart failure, Circulation, 199999:1435.
41. *Lazzari J.O., Gonzalez J.* Reversible high rate atrial fibrillation dilated cardiomyopathy, Heart, 1997, 77:486.
42. *Likoff M.J., Chandler S.L., Kay H.R.* Clinical determinants of mortality in chronic congestive heart failure secondary to idiopathic dilated or ischemic cardiomyopathy, Am. J. Cardiol., 1987;59:634-638.
43. *Luchsinger J.A., Steinberg J.S.* Resolution of cardiomyopathy after ablation of atrial flutter, J. Am. Coll. Cardiol., 1998, 32:205.
44. *Manolio T.A., Baughman K.L., Rodeheffer R. et al.* Prevalence and etiology of idiopathic dilated cardiomyopathy (summary of a National Heart, Lung, and Blood Institute workshop), Am. J. Cardiol., 1992, 69:1458.
45. *McKenna C.J., Codd M.B., McCann H.A. et al.* Idiopathic dilated cardiomyopathy: Familial prevalence and HLA distribution, Heart,1997, 77:549.
46. *Neumann D.A.* Autoimmunity and idiopathic dilated cardiomyopathy, Mayo Clin. Proc., 1994, 69:193.
47. *Ogasawara S., Sekiguchi M., Hiroe M., Hasumi M.et al.* Prognosis of dilated cardiomyopathy: an integrated study using a prognostic index, J. Cardiogr., Suppl., 1986;(9):87-94.
48. *Osterziel K.J., Scheffold T., Perrot A., Dietz R.* Netzwerk Myokardiale Erkrankungen. Genetics of dilated cardiomyopathy, Z. Kardiol, 2001 Jul;90(7):461-9. Review. German.
49. Report of the WHO/ISFC task force on the definition and classification of cardiomyopathies, Br. Heart. J., 1980;44:672-673.
50. *Richardson P., McKenna W., Bristow M. et al.* Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of Cardiomyopathies, Circulation, 1996, 93:841.
51. *Roberts W C , Siegel R J , McManus B M.* Idiopathic dilated cardiomyopathy: analysis of 152 necropsy patients, Am. J. Cardiol., 1987;60:1340-1355.
52. *Satoh M., Nakamura M., Saitoh H. et al* Tumor necrosis factor-alpha–converting enzyme and tumor necrosis factor-alpha in human dilated cardiomyopathy, Circulation, 1999, 99:3260.
53. *Seko Y., Takahashi N., Ishiyama S. et al* Expression of costimulatory molecules B7-1, B7-2, and CD40 in the heart of patients with acute myocarditis and dilated cardiomyopathy, Circulation, 1998, 97:637.
54. *Shah P.M.* Echocardiography in congestive or dilated cardiomyopathy, J. Am. Soc. Echocardiogr., 1988;1:20-30.
55. *Singh S.N., Fisher S.G, Carson P.E. et al.* Prevalence and significance of nonsustained ventricular tachycardia in patients with premature ventricular contractions and heart failure treated with vasodilator therapy, J. Am. Coll. Cardiol., 1998, 32:942.
56. *Siu S.C., Sole M.J.* Dilated cardiomyopathy, Curr. Opin. Cardiol., 1994, 9:337.
57. *Startari U., Taylor M.R., Sinagra G, Di Lenarda A., Mestroni L.* Dilated cardiomyopathy: etiology, clinical criteria for diagnosis and screening of the familial form, Ital. Heart J., Suppl. 2002, Apr;3(4):378-85.
58. *Stevenson L.W., Perloff J.K.* The dilated cardiomyopathies: clinical aspects, Cardiol. Clin., 1988;6:187-218.
59. *Strauss R.H., Stevenson L.W., Dadourian B.A., Child J.S.* Predictability of mitral regurgitation detected by Doppler echocardiography in patients referred for cardiac transplantation, Am. J. Cardiol., 1987;59:892-894.

60. *Sugrue D.D., Rodeheffer R.J., Codd M.B., et al.* The clinical course of idiopathic dilated cardiomyopathy: a population-based study, Ann. Intern. Med., 1992;117:117-123.
61. *Tauberg S.G., Orie J.E., Bartlett B.E. et al.* Usefulness of thallium-201 for distinction of ischemic from idiopathic dilated cardiomyopathy, Am. J. Cardiol., 1993,71:674.
62. *Tomita T., Murakami T., Iwase T. et al.* Chronic dynamic exercise improves a functional abnormality of the G stimulatory protein in cardiomyopathic BIO 53.58 Syrian hamsters, Circulation, 1994, 89:836.
63. *Vigna C., Russo A., De Rito V. et al.* Regional wall motion analysis by dobutamine stess echocardiography to distinguish between ischemic and nonischemic dilated cardiomyopathy, Am. Heart J., 1996, 131:537.
64. *Wallis D.E., O'Connell J.B., Henkin R.E. et al.* Segmental wall motion abnormalities in dilated cardiomyopathy: a common finding and good prognostic sign, J. Am. Coll. Cardiol., 1984;4:674-679.
65. *Wilensky R.L., Yudelman P., Cohen A.I. et al.* Serial electrocardiographic changes in idiopathic dilated cardiomyopathy confirmed at necropsy, Am. J. Cardiol., 1988;62:276-283.
66. *Why H.J., Meany B.T., Richardson P.J. et al.* Clinical and prognostic significance of detection of enteroviral RNA in the myocardium of patients with myocarditis or dilated cardiomyopathy, Circulation, 1994, 89:2582.

УДК 616-006

# Факторы риска рака мочевого пузыря

В.В. Бадеян

*Национальный центр онкологии МЗ РА им. В.А. Фанарджяна*

*375052, Ереван, ул Фанарджяна, 76*

*Ключевые слова:* мочевой пузырь, рак, риск, курение, диета, питание

Рак мочевого пузыря (РМП) является достаточно частой патологией, составляя примерно 2–5% от всех новообразований. В структуре онкологической заболеваемости РМП занимает 11-е место; его частота достигает приблизительно 10–15 случаев на 100 000 человек в год [10].

Считается, что РМП развивается при взаимодействии факторов внешней среды и генетической предрасположенности.

***Экзогенные факторы риска***

*Производственные вредности.* Рак мочевого пузыря является одним из первых онкологических заболеваний, для которых была надежно продемонстрирована взаимосвязь с работой на вредном производстве. Еще на рубеже XIX и XX веков была установлена повышенная частота данной патологии среди рабочих, задействованных на производстве красителей. Увеличенный риск РМП также обнаруживается у работников резиновой и текстильной промышленности [7]. Считается, что наиболее значимым звеном в патогенезе *профессионального* РМП является контакт с канцерогенами из группы ариламинов. В настоящее время уровень заболеваемости РМП, сопряженной с вредным производством, заметно снижается. Эта благоприятная тенденция связана с жестким и повсеместным внедрением правил техники безопасности, направленных на уменьшение контакта с ариламинами индустриального происхождения.

*Курение.* На фоне уменьшения производственной ариламиновой нагрузки фактический контакт с этими канцерогенами остается высоким, так как ариламины входят в состав табачного дыма. Еще несколько десятков лет назад их вклад в негативные последствия курения расценивался как умеренный по сравнению с влиянием другого продукта горения табака – полициклических ароматических углеводородов (ПАУ). Однако, начиная примерно с 80-х годов XX столетия, в развитых странах наблюдается вытеснение *крепких* сортов сигарет так называемыми *легкими* разновидностями табачных изделий (*light*, *superlight* и т.д.). Последние характеризуются низкой концентрацией смол, что приводит к уменьшенному содержанию ПАУ в табачном дыме. Однако содержание предшественников ариламинов в подобных модифицированных сигаретах не изменено; более того, курильщики склонны компенсировать *недостаточную* крепость таких сигарет более глубокой и продолжительной ингаляцией табачного дыма. Изменения в стиле курения привели к заметному увеличению роли ариламинов в канцерогенезе у человека. В частности, риск развития РМП у курильщиков примерно в 2–3 раза выше по сравнению с некурящими индивидуумами [20]. Однако некоторые авторы не находили отличий в мутационном спектре между курильщиками и некурящими, другие–поддерживают концепцию того, что опухоли, связанные с табакокурением, отличаются от не связанных с ним на молекулярном уровне [16]. В исследованиях показано, что опухоли мочевого пузыря у курильщиков имеют тенденцию к крупным размерам, более высокой стадии, мультифокальности и низкой степени дифференцировки [14].

*Хроническое воспаление.* Хроническое воспаление также является фактором риска возникновения РМП. Предполагается, что данный эффект отчасти связан с вторичными бактериаль-

ными инфекциями мочевого пузыря. Многие из условнопатогенных бактерий, активирующихся вследствие хронического цистита, способны образовывать нитрозосоединения, которые являются мощнейшими канцерогенами. Наиболее классическим примером вялотекущего воспалительного процесса является мочеполовой шистосоматоз, чрезвычайно распространенный в странах Ближнего Востока, особенно в Египте. Как упоминалось выше, данный гельминтоз избирательно увеличивает риск относительно редкой, плоскоклеточной формы РМП. В странах Европы и Северной Америки паразитарные поражения мочевого пузыря наблюдаются редко, в отличие от неспецифических циститов и мочекаменной болезни [7].

*Ятрогенные воздействия.* К сожалению, многие случаи РМП сопряжены с предшествующими лечебными мероприятиями. В частности, установка постоянных катетеров, приводящая к хроническому раздражению и воспалению уротелия, способствует образованию плоскоклеточных карцином мочевого пузыря. Другим известным ятрогенным фактором риска является терапия цитостатическими препаратами из группы циклофосфамидов. Циклофосфамиды заметно увеличивают вероятность возникновения переходноклеточных РМП, что, по-видимому, связано с их прямым мутагенным воздействием на стенку мочевого пузыря. Терапевтическое облучение органов малого таза также увеличивает риск развития РМП в 1,5–4 раза [7].

*Количество принимаемой жидкости.* Суммарное количество принимаемой жидкости подвержено выраженным колебаниям на индивидуальном и популяционном уровнях. В ряде работ исследована связь между потреблением жидкости и РМП, однако результаты их довольно противоречивы: если в одном исследовании констатировано умеренное повышение риска заболевания РМП (данные многоцентрового исследования (случай-контроль), 3000 случаев, США), то в другом (результаты исследования в рамках «Health Professional Follow-up study») – наоборот, умеренное снижение риска, ассоциированное с потреблением жидкости. С биологической точки зрения недостаточный объем принимаемой жидкости приводит к повышению концентрации канцерогенных компонентов, выделяющихся с мочой, а на клеточном уровне ингибирует активность ряда ферментов, ответственных, в частности, за инактивацию канцерогенов. Однако остается недостаточно исследованной возможность взаимодействия и взаимного влияния различных ингредиентов принимаемой жидкости и продуктов, содержащих ее. Обобщая результаты ряда исследований, авторы указывают на недостаточность информационной базы для окончательного вывода по данному вопросу [1].

*Роль питания и диеты* в карциногенезе РМП трудно переоценить, поскольку многие вещества и метаболиты, включая канцерогены, выделяются вместе с мочой. Проведенные экологические исследования показали прямую зависимость между диетой, богатой свежими фруктами и овощами, и снижением риска развития РМП. Аналогичной связи не было выявлено в отношении мяса и молока. Постоянной связи со снижением риска развития РМП не обнаружено при исследовании диеты, богатой белками и углеводами. В то же время некоторые данные свидетельствуют о предположительной связи риска развития РМП с повышенным содержанием кальция и натрия в пище [8]. В ряде исследований показана возможная, хотя и слабая связь между потреблением кофе и риском РМП при учете других факторов [21].

*Потребление жира.* В некоторых исследованиях показана корреляция потребления жира и канцерогенеза через такие механизмы, как оксидативный стресс и образование свободных радикалов. Многоцентровые исследования (случай-контроль) в Испании показали, что при повышенном потреблении жира у мужчин значительно повышался риск развития РМП (относительный риск 2,25) [11]. В более поздних исследованиях эта связь была верифицирована в зависимости от количества потребляемого жира [12]. В мета-анализе 38 статей показано снижение риска РМП при низком потреблении жира (относительный риск 0,8) [13]. Связано ли повышение риска с высокой калорийностью или с высоким потреблением жира, еще предстоит выяснить. Тем не менее следует рекомендовать снижение потребления жира как потенциальный метод профилактики рака различных локализаций.

*Калорийность диеты.* У мужчин моложе 65 лет в США высококалорийное питание было связано с высоким риском РМП [15]. Калорийность, по-видимому, влияет на развитие опухоли

через инсулиноподобный фактор роста (IGF). В исследовании у больных с повышенным уровнем IGF в плазме РМП развивался в три раза чаще [22]. Тем не менее, следует осторожно относиться к оценке этиологической роли анализа плазмы после постановки диагноза, так как это ретроспективное, а не проспективное исследование (случай-контроль).

*Полифенолы зеленого чая.* Чай – самый распространенный напиток в мире. Хотя есть множество различий и сопутствующих факторов, влияющих на частоту РМП, это заболевание реже встречается в азиатских культурах, употребляющих чай, чем в США и Западной Европе. В семьях, эмигрировавших в США из Японии, риск РМП возрастал в 2 раза через 2 поколения [2]. В исследованиях на людях подтверждено, что полифенолы зеленого чая останавливают канцерогенез, уменьшая нитрозирование и повреждение хромосом [19].

*Факторы внешней среды.* Развитие саркомы мочевого пузыря связано с некоторыми природными веществами и промышленными выбросами. В эпидемиологических исследованиях выявлена значимая связь между воздействием мышьяка и риском рака мочевыводящих путей в эндемичных очагах арсениаза в юго-западном Тайване, а также в странах с повышенным содержанием мышьяка в питьевой воде (Япония, Аргентина, Чили и Финляндия) [3]. Из-за широкого применения удобрений и пестицидов в питьевой воде часто содержатся нитраты. В выборочных исследованиях в Испании и когортных исследованиях в США показано повышение частоты РМП при высоком содержании нитратов в питьевой воде [9,18]. Более поздние исследования не подтвердили эти результаты [6,17]. Роль мышьяка и нитратов в канцерогенезе требует дальнейшего уточнения.

### *Генетические факторы риска*

*Наследственные раковые синдромы.* РМП не входит в состав основных раковых синдромов, поэтому семейная агрегация опухолей мочевого пузыря наблюдается редко. Тем не менее, существует одно исключение из правила: риск развития РМП существенно повышен у носителей мутаций, инактивирующих гены так называемой *mismatch* репарации ДНК. Подобные генетические дефекты ассоциированы с синдромом наследственного неполипозного рака толстой кишки (hereditary nonpolyposis colorectal cancer– HNPCC), который проявляется преимущественно опухолями желудочно-кишечного тракта и эндометрия. Таким образом, РМП можно расценивать как заболевание, ассоциированное с синдромом HNPCC [7].

*Нормальные вариации генома.* Установлено, что в формировании индивидуальной предрасположенности к РМП могут играть существенную роль не столько мутации, сколько нормальные вариации генетических последовательностей – генные полиморфизмы. В частности, риск развития РМП может в значительной степени зависеть от особенностей ферментных систем, метаболизирующих ариламины. Основным местом биохимических превращений ариламинов в человеческом организме является печень. Примечательно, что неблагоприятный эффект генных вариаций наблюдается преимущественно у тех людей, которые действительно подвергаются ощутимому воздействию ариламинов; к такой категории относятся, в первую очередь, курильщики. В то же время, перечисленные полиморфизмы представляются нейтральными для остальной части популяции [4, 5, 7].

Таким образом, по данным литературы, РМП чувствителен к первичной и вторичной профилактике. Показано, что природные вещества, например витамины и растительные препараты, могут обладать профилактическим действием.

По результатам доклинических и ряда клинических исследований, удается стратифицировать больных на группы повышенного риска развития заболевания, а также рецидивирования и прогрессирования опухолевого процесса. Знание основных факторов риска в ряде случаев может замедлить развитие рака мочевого пузыря у пациентов из группы высокого риска, а также снизить частоту рецидивов.

*Поступила 27.11.06*

## Միզապարկի քաղցկեղի ռիսկի գործոնները

Վ.Վ. Բադեյան

Ժամանակակից գիտական գրականության տվյալները վկայում են, որ միզապարկի քաղցկեղի ռիսկի գործոնների մասին իմացությունը թույլ է տալիս որոշ դեպքերում կանխել ուռուցքի զարգացումը, ինչպես նաև նվազեցնել ուռուցքի ախտադարձի հավանականությունը: Սակայն խոսել որևէ հստակ կանխարգելիչ մոտեցման մասին այս կամ այն ռիսկի գործոնի վերաբերյալ՝ առկա նախակլինիկական և կլինիկական հետազոտությունների հիման վրա, դեռևս հիմնավորված չէ:

## Urinary bladder cancer risk factors

V.V. Badeyan

Current scientific data show that knowledge about bladder cancer risk factors delays or prevents its development in at-risk patients, and reduces the risk of recurrence in patients with established disease. There exist several approaches to the prevention measures of bladder cancer, though none of them currently can be recommended as proven prevention strategies. Improving the accuracy of patients risk assessment is crucial for testing these strategies.

Литература

1. *Altieri A., La Vecchia C., Negri E.* Fluid intake and risk of bladder and other cancers, Eur. J. Clin. Nutr., 2003 Dec; 57 Suppl. 2: S59-68.
2. Bushman J.L. Green tea and cancer in humans: a review of the literature, Nutr. Cancer, 1998;31(3):151-9.
3. *Chiou H.Y., Chiou S.T., Hsu Y.H., Chou Y.L., Tseng C.H., Wei M.L. et al.* Incidence of transitional cell carcinoma and arsenic in drinking water: a follow-up study of 8.102 residents in an arseniasis-endemic area in northeastern Taiwan, Am. J. Epidemiol., 2001;153(5):411-S.
4. *Engel L.S., Taioli E., Pfeiffer R. et al.* Pooled analysis and meta-analysis of glutathione S-transferase M1 and bladder cancer:a HuGE review, Amer. J. Epidemiol., 2002,156, p.95-109.
5. *Golka K., Prior V., Blaszkewicz M., Bolt H.M.* The enhanced bladder cancer susceptibility of NAT2 slow acetylators towardsaromatic amines: a review considering ethnic differences, Toxicol. Lett., 2002,128, p. 229-241.
6. *Gulis G, Czompolyova M., Cerhan J.R.* An ecologic study of nitrate in municipal drinking water and cancer incidence in Trnava District, Slovakia, Environ. Res., 2002;88(3): 182-7.
7. *Jung I., Messing E.* Molecular mechanisms and pathways in bladder cancer development and progression , Cancer Control,2000, 7, p.325-334.
8. *La Vecchia C., Negri E.* Nutrition and bladder cancer, Cancer Causes Control, 1996 Jan;7(1):95-100.
9. *Morales Suarez-Varela M., Llopis Gonzalez A., Tejerizo Perez M.L.,* Ferrandiz Ferragud Concentration of nitrates in drinking water and its relationship with bladder cancer, J. Environ. Pathol. Toxicol. Oncol., 1993;12(4):229-36.
10. *Parkin D.M., Whelan S.L., Ferlay J.* et al. Cancer incidence in five continents, Vol. VII, IARC Scientific Publications, ' 143, International Agency for Research on Cancer, Lyon, 1997.
11. *Riboli E., Gonzalez C.A., Lopez-Abente G., Errezola M., Izarzugaza I., Escolar A., et al.* Diet and bladder cancer in Spain: a multi-centre case-control study, Int. J. Cancer, 1991;49(2):214-9.
12. *Steineck G, Hagman U., Gerhardsson M., Norell S.E.* Vitamin A supplements, fried foods, fat and urothelial cancer. A case-referent study in Stockholm in 1985-1987, Int. J. Cancer, 1990;45(6):1006-11.
13. *Steinmaus C.M., Nunez S., Smith A.H.* Diet and bladder cancer: a meta-analysis of six dietary variables, Am. J. Epidemiol., 2000;151(7):693-702.
14. *Thompson I.M., Peek M., Rodriguez F.R.* The impact of cigarette smoking on stage, grade and number of recurrences of transitional cell carcinoma of the bladder, J. Urol., 1987; 137(3):401-3.

15. *Vena J.E., Freudenheim, Graham S., Marshall J., Zielezny M., Swanson M. et al.* Coffee, cigarette smoking, and bladder cancer in western New York, Ann. Epidemiol., 1993;3(6): 586-91.
16. *Wallerand H., Bakkar A.A., de Medina S.G., Pairon J.C., Yang Y.C., Vordos D. et al.* Mutations in TP53, but not FGFR3, in urothelial cell carcinoma of the bladder are influenced by smoking: contribution of exogenous versus endogenous carcinogens, Carcinogenesis, 2005; 26(1):177-84.
17. *Ward M.H., Cantor K.P., Riley D., Merkle S., Lynch C.F.* Nitrate in public water supplies and risk of bladder cancer, Epidemiology, 2003; 14(2): 183-90.
18. *Weyer P.J., Cerhan J.R., Kross B C, Hallberg. G.R., Kantamneni J., Breuer G et al.* Municipal drinking water nitrate level and cancer risk in older women: the Iowa Women's Health Study, Epidemiology, 2001;12(3):327-38.
19. *Xu G.P., Song P.J., Reed P.I.* Effects of fruit juices, processed vegetable juice, orange peel and green tea on endogenous formation of N-nitrosoproline in subjects from a high-risk area for gastric cancer in Moping County, China, Eur. J. Cancer Prev., 1993;2(4):327-35.
20. *Yu M.C., Skipper P.L., Tannenbaum S.R. et al.* Arylamine exposures and bladder cancer risk, Mutat. Res., 2002, 506-507, p.21-28.
21. *Zeegers M.P., Kellen E., Buntinx F., van den Brandt P.A.* The association between smoking, beverage consumption, diet and bladder cancer: a systematic literature review, World J. Urol., 2004; 21(6):392-401.
22. *Zhao H., Grossman H.B., Spitz M.R., Lerner S.P., Zhang K., Wu X.* Plasma levels of insulin-like growth factor-1 and binding protein-3, and their association with bladder cancer risk, J. Urol., 2003;169(2):714-7.

УДК 617-089+616.12-009.72

# Влияние техники проведения операции коронарного шунтирования на развитие послеоперационного инсульта

В.Е. Манукян, А.Г. Овакимян

*Медицинский центр «Норк-Мараш»*
*375047, Ереван, ул. Арменакяна, 13*

*Ключевые слова*: коронарное шунтирование, послеоперационный инсульт, ишемическая болезнь сердца, предикторы

С момента внедрения в клиническую практику (более 35 лет назад) операция коронарного шунтирования (КШ) приобрела большую популярность и заняла прочное место в лечении ишемической болезни сердца (ИБС). По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), потребность в проведении операций КШ составляет около 1000 на 1 миллион населения в год. Большой опыт, накопленный более чем за тридцатилетний период применения операции КШ в лечении ИБС, постоянное совершенствование хирургической техники, методик анестезиологического, реаниматологического и перфузиологического пособия позволили существенно снизить риск операции и улучшить результаты хирургического вмешательства [7]. Несмотря на это, нарушения мозгового кровообращения (НМК) после сердечных операций продолжают оставаться одной из наиболее часто встречающихся проблем [7]. По данным разных авторов, частота развития НМК колеблется от 0,4 до 80% [4,39,43,44]. Клинические проявления НМК варьируют в широких пределах – от легкой неврологической дисфункции (когнитивная, координаторная и т.д), транзиторной ишемической атаки (ТИА) до грубых неврологических нарушений (инсульт, кома) [14].

Эволюция в хирургической технике, изменение демографических данных и принципов селекции больных привели к частому проведению операции КШ у больных пожилого возраста [1]. Однако именно у пациентов пожилого возраста заметно чаще развиваются разнообразные церебральные осложнения, наиболее грозным из которых является инсульт, осложняющий течение послеоперационного периода у 0,8–6,0% пациентов, перенесших операцию КШ, и сопровождающийся высокой смертностью, удлинением времени пребывания в стационаре и значительным увеличением стоимости лечения [18]. После синдрома низкого сердечного выброса послеоперационный инсульт (ПИ) является второй причиной оперативной смертности [50].

Согласно данным Ассоциации грудных хирургов (Society of Thoracic Surgeons – STS), смертность пациентов с ПИ составляет 25,6%, по сравнению с пациентами без инсульта – 2,4%. В исследовании John R. et al. [25] смертность пациентов, перенесших инсульт, составила 24,8%, средняя продолжительность пребывания в стационаре – 27,9 дней, в то время как смертность пациентов без инсульта составила всего лишь 2%, а средняя продолжительность пребывания в стационаре – 9,1 дней. Как отмечает Collins T.C. et al. [12], такие показатели, как продолжительность пребывания в отделении интенсивной терапии (ОИТ) и стационаре, являются факторами, от которых в значительной степени зависит стоимость лечения. Так, по данным Puskas J.D. et al. [37], средняя продолжительность пребывания в ОИТ пациентов с ПИ составила 11 дней, а в стационаре – 25 дней, что в среднем увеличило стоимость лечения на 15972$. Ежегодно в мире тратится от 2 до 4 млрд долларов на лечение больных с инсультом, развившимся после операции КШ [43]. Наряду с непосредственными затратами, обусловленными заболеваемостью и смертностью в результате инсульта, необходимо учитывать и непрямые расходы, связанные с инвалидизацией и потерей трудоспо-

собности. Очевидно, что плохой прогноз раннего клинического исхода пациентов с ПИ, социально-экономический ущерб, наносимый этим осложнением, делают данную проблему весьма актуальной, в связи с чем внимание многочисленных специалистов различных областей медицины направлено на выяснение этиологических факторов, разработку мер борьбы и профилактики ПИ [30,48].

Likosky D.S.et al. [30] разделяют 2 основных механизма развития инсульта после операции КШ – ишемический и геморрагический. Ишемический инсульт является следствием неадекватной тканевой перфузии, приводящей к ишемии и гибели клеток. Авторы приводят три различных механизма формирования ишемии – эмболизация из сердца, аорты или проксимальных сосудов, тромбоз экстра- или интракраниальных артерий различного диаметра и системную гипоперфузию. Геморрагический инсульт является следствием неконтролируемой гипертензии или реперфузии ранее инфарктированного участка.

Выявление периоперативных предикторов ПИ при операциях КШ стало предметом изучения многих авторов. Основными факторами риска, наиболее часто упоминающимися в различных публикациях, являются следующие: атеросклероз аорты, возраст, заболевания периферических сосудов (ЗПС), сахарный диабет (СД), артериальная гипертензия (АГ), анамнез цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ), предыдущая операция на сердце, послеоперационная мерцательная аритмия [7,16,31,39,42,43].

Атеросклероз аорты является важнейшим предиктором развития ПИ [14]. Пациенты с атеросклеротическим поражением восходящей аорты при манипуляциях на ней имеют повышенный риск атероэмболизации, которая, как было отмечено, является одним из механизмов развития ПИ [9,33]. Исключение использования искусственного кровообращения (ИК), избежание обширных аортальных манипуляций при операциях КШ на работающем сердце должны минимизировать генерацию эмболов и, по всей вероятности, уменьшить частоту развития ПИ [5,26].

Хотелось бы отметить, что идея операции аортокоронарного шунтирования (АКШ) возникла и воплотилась в клиническую практику до внедрения в клинику ИК. В 1967г. В.И. Колессов [28] сообщил о выполнении межсосудистого соустья левой внутренней грудной артерии (ВГА) с передней межжелудочковой ветвью левой коронарной артерии (КА) через левостороннюю торакотомию. Однако внедрение в клиническую практику ИК во второй половине 60-х годов на многие годы устранило из практики выполнение АКШ без ИК и породило монументальное продвижение сердечной хирургии за последние 50 лет, которое, наверное, было бы невозможным без ИК [35]. Сегодня КШ и ИК – тщательно изучаемые методики, которые находятся в постоянном развитии через научные изыскания, благодаря чему разносторонние эффекты ИК, в том числе и негативные, хорошо исследованы, нежелательные клинические последствия четко определены [5,30,37,49].

Если принять во внимание, что, несмотря на технические достижения в области ИК, главные его последствия – всеобщий воспалительный ответ организма с дисфункцией разных органов и практически неизбежные неврологические нарушения остаются непобежденными, то исключение ИК при выполнении операции КШ означает потенциальное устранение клинических и субклинических проявлений осложнений, связанных с ИК [35]. Именно эта привлекательность устранения из течения операции ИК возродила КШ на работающем сердце, а создание и внедрение в клиническую практику механических стабилизаторов в 90-х годах XX в. придали еще больший темп развития этому направлению [6,20,47].

По данным Eagle K.A. et al. [14], 30% из всего количества реваскуляризаций миокарда во всем мире осуществляется на работающем сердце, достигая 50% в некоторых странах, а в отдельных медицинских центрах – 99%. Последнее, по всей вероятности, обусловлено отсутствием селекции больных.

Увеличение количества операций реваскуляризации миокарда, выполняемых на работающем сердце, с годами породило широчайший интерес как у хирургической общественности, так и за ее пределами, и на сегодняшний день сравнение двух техник операции КШ с ИК и на работающем сердце является одним из горячо обсуждаемых проблем коронарной хирургии.

Многочисленные клинические исследования, включающие множество ретроспективных анализов, мета-анализов и рандомизированных исследований, направлены на сравнение различных аспек-

тов этих операций, и до сих пор нет исчерпывающих ответов на многочисленные вопросы относительно этих двух стратегий [45].

Два широкомасштабных нерандомизированных исследования показали достоверное снижение частоты ПИ у пациентов, прооперированных методом АКШ без ИК по сравнению с группой больных, прооперированных в условиях ИК [11,24].

В ретроспективном исследовании Racz M.J. et al. [38] проанализировали 68 000 пациентов, прооперированных в штате Нью-Йорк в период с 1997г. по 2000г. 9000 реваскуляризаций были проведены на работающем сердце. В группе АКШ без ИК доминировали пациенты пожилого возраста и женского пола, пациенты с низкой фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ), с анамнезом операции КШ и инсульта, ЗПС, гипертрофией левого желудочка (ЛЖ), атероматозным поражением аорты, сердечной и почечной недостаточностью. В группе стандартного АКШ превалировали пациенты с острым инфарктом миокарда (ИМ), кардиогенным шоком, мультисосудистым поражением КА и сужением ствола левой КА. Результаты анализа не выявили статистически достоверной разницы в частоте смертности, послеоперационного ИМ, инфекций раны, почечной и дыхательной недостаточности. Достоверно высокая частота инсульта и реоперации из-за кровотечения была в группе стандартного АКШ. Трехлетняя выживаемость пациентов в этой же группе была выше, а необходимость в повторной реваскуляризации ниже.

Reston J.T. et al. [40] для сравнения исходов операций АКШ с ИК и на работающем сердце провели мета-анализ, включающий 53 исследования (n = 46 621). Результаты мета-анализа показали, что частота инсульта, периоперативного ИМ, реоперации из-за кровотечения и инфекции раны была достоверно ниже в группе больных, прооперированных методом КШ без ИК.

В противовес этим исследованиям другие авторы в своих работах не продемонстрировали разницы в частоте развития ПИ [21,32]. Аналогичные результаты были получены Cheng W. et al. [10], которые ретроспективно проанализировали течение периоперативного периода у 2801 пациента, прооперированных в период с марта 1995г. по ноябрь 2000г. Авторы задались целью выявить влияние операции КШ без ИК на раннюю смертность и развитие ПИ. Из обследованных больных 2412 были прооперированы в условиях ИК, 389 больных – без ИК. Вид КШ определялся по усмотрению хирурга. Больные были распределены по следующим возрастным группам: более 90 лет, 80–89, 70–79, 60–69, менее 60 лет. Подытоживая результаты исследования, авторы отмечают, что операция КШ на работающем сердце не уменьшает частоту послеоперационной смертности и инсультов.

Parolari A. et al. [36] представили данные мета-анализа, включающего 9 рандомизированных исследований в период с 1990г. по 2002г. Анализ включал 558 пациентов, прооперированных в условиях ИК и 532 пациента – на работающем сердце. В заключение авторы отмечают, что достоверной разницы в частоте послеоперационной смертности, инсульта и ИМ между двумя группами нет, и исключение ИК не уменьшает частоту послеоперационных осложнений и не снижает стоимость лечения.

Ранее было отмечено, что одним из ведущих механизмов развития ПИ является атероэмболизация, и, по мнению некоторых авторов [9,33], пациенты с атеросклеротическим поражением восходящей аорты имеют повышенный риск атероэмболизации при манипуляциях на аорте с последующим развитием ПИ.

Исключение использования ИК и манипуляций, ассоциируемых с ним, при операциях КШ должны минимизировать генерацию эмболов и, вероятно, уменьшить частоту ПИ. Именно эта концепция лежит в основе развития операции КШ на работающем сердце, которая избегает обширных аортальных манипуляций и нивелирует физиологическую дисфункцию, вызванную ИК [5,26].

Так, Calafiore A.M. et al. [8] попытались выявить влияние аортальных манипуляций на частоту развития ПИ у пациентов, прооперированных по поводу болезни КА. Было изучено 4875 больных в период с 1988г. по 2000г., которых разделили на 2 группы в зависимости от методики проведения КШ. Каждая группа, в свою очередь, в зависимости от применения бокового аортального зажима была разделена на 2 подгруппы. Общая частота ПИ составила 1%, а 30-дневная смертность – 34,7%. Авторы показали, что аортальные манипуляции являются одним из 4 независимых предикторов ПИ. Другими независимыми предик-

торами ПИ в данном исследовании были: низкий сердечный выброс, наличие экстракоронарной ангиопатии, переход на ИК в течение операции КШ на работающем сердце.

Sharony R. et al. [46] задались целью выявить связь между атероматозным заболеванием аорты и частотой развития ПИ. В период с июня 1993г. по январь 2002г. было проведено 5737 операций АКШ с рутинным интраоперативным трансэзофагеальным эхографированием (ТЭЭ) аорты. У 15,9% пациентов был выявлен выраженный атеросклероз дуги или восходящей аорты. В плане периоперативных данных группы были идентичны. Часть больных были прооперированы в условиях ИК, а другая часть – на работающем сердце. Подытоживая результаты исследования, авторы обнаружили, что частота смертности и ПИ была выше в группе больных, прооперированных с ИК. В качестве независимых предикторов послеоперационной смертности в данном исследовании были выявлены следующие: операция АКШ с ИК, острый ИМ, общее количество шунтов, анамнез ЦВЗ, ЗПС и сердечная недостаточность (СН).

К стратегиям, направленным на минимализацию травмирования аорты ее пережатием, относятся не только применение однократного пережатия аорты (по сравнению с двукратным, требующим использования как поперечного, так и частичного аортального зажима), но и полное исключение манипуляций на аорте [19].

Kim K. et al. [27] задались целью выявить корреляцию между манипуляциями на аорте и исходом больных, прооперированных по поводу ИБС. Последовательно оперированные больные (n =222) с мультисосудистым поражением КА были разделены на 3 группы в зависимости от объема выполняемых аортальных манипуляций. У больных первой группы КШ на работающем сердце было проведено с полным исключением аортальных манипуляций, у больных второй группы КШ на работающем сердце было проведено с наложением проксимальных анастомозов на восходящую аорту, больные третьей группы были прооперированы в условиях ИК. Оценивая результаты исследования, авторы пришли к выводу, что достоверной разницы в отношении послеоперационной смертности, медиастинита, дыхательных осложнений и повторной операции из-за кровотечения между тремя группами не было. Частота развития ПИ, мерцательной аритмии, острой почечной недостаточности (ОПН) была достоверно ниже в группе больных, которые оперировались без ИК с полным исключением манипуляций на аорте по сравнению с двумя другими группами.

Kapetanakis E.I. et al. [26] исследовали данные 7272 пациентов, подвергнутых операции КШ в период с 1998г. по 2002г. Больные были разделены на 3 группы: у больных I группы было использовано поперечное и боковое пережатие аорты, II группы – только боковое пережатие, больные III группы были прооперированы без ИК с полным исключением аортальных манипуляций (no-touch aorta). Результаты исследования показали, что частота развития ПИ повышается с увеличением количества аортальных манипуляций.

Lev-Ran O. et al. [29] исследовали влияние эффекта полного исключения аортальных манипуляций на частоту развития тяжелых неврологических нарушений после операции КШ без ИК. Всего было прооперировано 700 пациентов с мультисосудистым поражением КА в период между 2000–2003гг. 429 больных были прооперированы с полным исключением манипуляций на аорте – I группа, 271 больной – с применением бокового аортального зажима – II группа. Для оценки степени атеросклеротического поражения аорты, которая проводилась селективно, использовалась эпиаортальная ультрасонография или пальпация. Частота выявленного атеросклеротического поражения аорты была выше в I группе. Отличия в среднем количестве наложенных шунтов в исследуемых группах не было. Частота ПИ была выше во II группе по сравнению с I группой (2,2 и 0,2% соответственно). Множественный регрессионный анализ показал, что единственным предиктором ПИ является применение бокового аортального зажима, которое повышает риск развития ПИ в 28 раз.

Проблема атеросклеротического поражения аорты приобретает еще большую актуальность у пожилых, так как высокая распространенность атеросклеротической болезни у пожилых больных обуславливает более высокий риск развития атероэмболических церебральных осложнений в течение интра- и послеоперационного периода [13,15,17,51].

Увеличение частоты послеоперационных церебральных осложнений у пожилых обусловлено

также частым наличием коморбидных заболеваний (гипертоническая болезнь, ЦВЗ, хронические обструктивные заболевания легких (ХОЗЛ), ЗПС, СД и почечная недостаточность), заболеваний сонных артерий и аорты, когнитивной дисфункции [2,34].

В другом исследовании авторы сравнили частоту развития ПИ у пациентов в возрастной группе 70 лет и старше, проделав мета-анализ, включающий все исследования, опубликованные в период с 1999г. по 2002г. в системе электронной библиотеки "Medline" [3]. Были изучены данные 4475 пациентов. 28% пациентов были прооперированы без ИК, 72% – в условиях ИК. Результаты мета-анализа показали, что техника АКШ на работающем сердце у больных в возрастной группе 70 лет и старше снижает частоту развития ПИ по сравнению с группой больных той же возрастной категории, прооперированных в условиях ИК.

В двух ретроспективных исследованиях авторы представили сравнение ранних клинических исходов больных, подвергнутых операции КШ с ИК и на работающем сердце в специфической субгруппе лациентов пожилого возраста. Преоперативные данные в обоих группах были идентичны [22,23]. В заключение авторы отмечают, что частота развития ПИ, дыхательной недостаточности, послеоперационного кровотечения, трансфузии компонентов крови, продолжительности пребывания в ОИТ и стационаре была выше в группе стандартного АКШ.

Ricci M. et al. [41] в период с 1995г. по 1999г. изучили данные 269 больных в возрасте старше 80 лет, последовательно подвергнутых операции КШ. 172 пациента были прооперированы в условиях ИК, 97 – без ИК. Результаты исследования показали, что пациенты в возрастной группе старше 80 лет, прооперированные без ИК, имеют статистически достоверно низкую частоту развития ПИ (0 и 9,3%) и других послеоперационных осложнений (14,4 и 25%) по сравнению с группой больных, прооперированных в условиях ИК.

Trehan N. et al. [49] исследовали частоту развития послеоперационных НМК у больных, подвергнутых операции АКШ в период с 1999г. по 2000г. КШ на работающем сердце проводилось селективно – только больным группы высокого риска (атероматозная аорта, почечная дисфункция, ХОЗЛ, возраст старше 80 лет и т.д). НМК были выявлены у 0,14% больных, внутрибольничная смертность зарегистрирована у 2,14% пациентов. Авторы пришли к заключению, что КШ на работающем сердце приводит к снижению частоты развития ПИ, особенно у пациентов высокого риска.

Обобщить разноречивые литературные данные относительно влияния техники операции КШ на клинический, социально-экономический исход пациентов попытались Sellke F.W. et al. [45]. В системном обзоре авторы задались целью ответить на один из самых актуальных вопросов в коронарной хирургии – какая из двух техник выполнения операций прямой реваскуляризации миокарда более предпочтительна – КШ без ИК или стандартное КШ с ИК. Было изучено множество ретроспективных анализов, мета-анализов и проспективно рандомизированных исследований.

Подытоживая результаты многочисленных исследований, можно сделать вывод, что прекрасный послеоперационный исход возможен при обоих типах операции и развитие отдельных послеоперационных осложнений зависит от множества факторов.

*Поступила 22.01.07*

## Կորոնար շունտավորման վիրաբուժական տեխնիկայի ազդեցությունը ուղեղի հետվիրահատական կաթվածի զարգացման վրա

Վ.Ե. Մանուկյան, Ա.Հ.Հովակիմյան

Հոդվածում ներկայացված է գրականության տվյալների ամփոփումը՝ նվիրված կորոնար շունտավորման վիրաբուժական տեխնիկայի ազդեցությանը ուղեղի հետվիրահատական կաթվածի զարգացման վրա:

# The impact of operative technique on stroke development rate after coronary artery bypass grafting

V.E. Manukyan, A.H. Hovakimyan

The article studies literature data regarding the impact of operative technique on the stroke development rate after coronary artery bypass grafting.

## Литература


1. *Acinapura A.J., Jacobowitz I.J., Kramer M.D. et al.* Demographic changes in coronary artery bypass surgery and its effect on mortality and morbidity, Eur. J. Cardiothorac. Surg., 1990, 4, p. 175-181.
2. *Andrew M., Baker R. et al.* Neuropsychological dysfunction after minimally invasive direct coronary artery bypass grafting, Ann. Thorac. Surg.,1998, 66, p.1611-1617.
3. *Athanasiou Th., Al-Ruzzeh Sh., Kumar P. et al.* Off-pump myocardial revascularization is associated with less incidence of stroke in elderly patients, Ann. Thorac. Surg., 2004, 77, p. 745-753.
4. *Blauth C.I.* Macroemboli and microemboli during CPB, Ann. Thorac. Surg., 1995, 59, p. 1300-1303.
5. *Borger M.A., Taylor R.L., Weisel R.D. et al.* Decreased cerebral emboli during distal aortic arch cannulation: a randomized clinical trial, J. Thorac. Cardiovasc. Surg.,1999, 118(4), p. 740-745.
6. *Borst C., Jansen E.W. et al.* Coronary artery bypass grafting without cardiopulmonary bypass and without interruption of native coronary flow using a novel anastomosis site restraining device ("Octopus"), J. Am. Coll. Cardiol., 1996, 27, p.1356-1364.
7. *Bucerius J., Gummert J.F., Borger M.A. et al.* Stroke after cardiac surgery: a risk factor analysis of 16,184 consecutive adult patient, Ann. Thorac. Surg., 2003, 75, p. 472-478.
8. *Calafiore A.M., Di Mauro M., Teodori G. et al.* Impact of aortic manipulation on incidence of cerebrovascular accidents after surgical myocardial revascularization, Ann. Thorac. Surg., 2002, 73, p. 1387-1393.
9. *Cernaianu A., Vassilidze T., Flum D. et al.* Predictors of stroke after cardiac surgery, J. Card. Surg., 1995, 10, p. 334-339.
10. *Cheng W., Denton T.A., Fontana G.P. et al.* Off-pump coronary surgery: effect on early mortality and stroke, J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 2002, 124, p. 313-320.
11. *Cleveland J.C., Shroyer A.L. et al.* Off-pump coronary artery bypass grafting decreases risk-adjusted mortality and morbidity, Ann. Thorac. Surg., 2001, 72, p. 1282-1289.
12. *Collins T.C., Daley J., Henderson W.G. et al.* Preoperative risk factors for 30-day mortality after elective surgery for vascular disease in Department of Veterans Affairs hospitals: Is race important? J. Vasc. Surg., 2001, 34, p. 634-640.
13. *D'Agostino R.S., Svensson L.G., Neumann D.J., Balkhy H.H., Williamson W.A., Shahian D.M.* Screening carotid ultrasonography and risk factors for stroke in coronary artery surgery patients, Ann. Thorac. Surg., 1996, 62, p. 1714-1723.
14. *Eagle K.A., Guyton R.A., Davidoff R. et al.* ACC/AHA 2004 Guideline Update for Coronary Artery Bypass Graft Surgery, J. Am. Coll. Cardiol., 2004, 110, p.1168-1176.
15. *Faggioli G.L., Curl G.R. Ricotta J.J.* The role of carotid screening before coronary artery bypass, J. Vasc. Surg., 1990, 12, p. 724-729.
16. *Frye R.L., Kronmal R., Schaff H.V., Myers W.O., Gersh B.J.* Stroke in coronary artery bypass graft surgery: an analysis of the CASS experience: the participants in the Coronary Artery Surgery Study, Int. J. Cardiol., 1992, 36, p. 213-221.
17. *Gardner T.J., Horneffer P.J., Manolio T.A. et al.* Major stroke after coronary artery bypass surgery: changing magnitude of the problem, J. Vasc. Surg.,1986, 3, p.684-687.
18. *Gardner T.J., Horneffer P.J., Manolio T.A. et al.* Stroke following coronary artery bypass grafting: a ten-year study, Ann. Thorac. Surg., 1985, 40, p. 574-581.
19. *Grega M.A., Borowicz L.M., Baumgartner W.A.* Impact of single clamp versus double clamp technique on neurologic outcome, Ann. Thorac. Surg., 2003, 75, p. 1387-1391.
20. *Gründeman P.F., Borst C., van Herwaarden J.A. et al.* Hemodynamic changes during displacement of the beating heart by the Utrech Octopus method, Ann. Thorac. Surg., 1997, 63(Suppl.), p. 88-92.
21. *Hernandez F., Cohn W.E., Baribeau Y.R. et al.* In hospital outcomes of off-pump versus on-pump coronary artery bypass procedures: a multicenter experience, Ann. Thorac. Surg., 2001, 72, p. 1528-1534.
22. *Hirose H., Amano A., Takahashi A.* Off-pump coronary artery bypass grafting for elderly patients, Ann. Thorac. Surg., 2001, 72, p. 2013-2019.
23. *Hoff S.J., Ball S.K., Coltharp W.H. et al.* Coronary artery bypass in patients 80 years and over: is off-pump the operation of choice? Ann. Thorac. Surg., 2002, 74, p. 1340-1343.
24. *Iaco A.L., Contini M., Teodori G. et al.* Off or on-pump bypass: what is the safety threshold, Ann. Thorac. Surg., 1999, 68, p. 1486-1489.
25. *John R., Choudhri A.F. et al.* Multicenter review of preoperative risk factors for stroke after coronary artery bypass grafting, Ann. Thorac. Surg., 2000, 69, p. 30-36.
26. *Kapetanakis E.I., Stamou S.C., Dullum M.K.C. et al.* The Impact of aortic manipulation on neurologic outcomes after coronary artery bypass surgery: a risk-adjusted study, Ann. Thorac. Surg., 2004, 78, p. 1564-1571.
27. *Kim K., Kang Ch.H., Chang W. et al.* Off-pump coronary artery bypass with complete avoidance of aortic manipulation, Ann. Thorac. Surg., 2002, 74, p.1377-1382.

28. *Kolessov V.I.* Mammary artery coronary anastomosis as method of treatment for angina pectoris, J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 1967, 54, p. 535-544.
29. *Lev-Ran O., Braunstein R., Sharony R. et al.* No-touch aorta off-pump coronary surgery: the effect on stroke, J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 2005, 129, p. 307-313.
30. *Likosky D.S., Marrin Ch.A.S. et al.* Determination of etiologic mechanisms of strokes secondary to coronary artery bypass graft surgery, Stroke, 2003, 34, p. 2830-2834.
31. *Lynn G.M., Stefanko K., Reed J.F.R., Gee W., Nicholas G.* Risk factors for stroke after coronary artery bypass, J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 1992, 104, p. 1518-1523.
32. *Magee M.J., Jablonski K.A., Stamou S.C. et al.* Elimination of cardiopulmonary bypass improves early survival for multivessel coronary artery bypass patients, Ann. Thorac. Surg., 2002, 73, p. 1196-1202.
33. *Murkin J.M., Boyd W.D., Ganapathy S. et al.* Beating heart surgery: why expect less central nervous system morbidity? Ann. Thorac. Surg., 1999, 68, p. 1498-1501.
34. *Naylor A.R., Mehta Z., Rothwell P.M., Bell P.R.F.* Carotid artery disease and stroke during coronary artery bypass: a critical review of the literature, Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg., 2002, 23, p. 283-294.
35. *Ngaage D.L.* Off-pump coronary artery bypass grafting: the myth, the logic and the science, Eur. J. Cardiothorac. Surg., 2003, 24, p. 557-570.
36. *Parolari A., Alamanni F., Cannata A., Naliato M., Bonati L., Rubini P., Veglia F., Tremoli E., Biglioli P.* Off-pump versus on-pump coronary artery bypass: meta-analysis of currently available randomized trials, Ann. Thorac. Surg., 2003, 76, p.37-40.
37. *Puskas J.D., Winston A.D., Wright C.E. et al.* Stroke after coronary artery operation: incidence, correlates, outcome, and cost, Ann. Thorac. Surg., 2000, 69, p. 1053-1056.
38. *Racz M.J., Hannan E.L., Isom O.W. et al.* A comparison of short- and long-term outcomes after off-pump and on-pump coronary artery bypass graft surgery with sternotomy, J. Am. Coll. Cardiol., 2004, 43, p. 557-564.
39. *Redmond J.M., Greene P.S., Goldsborough M.A. et al.* Neurologic injury in cardiac surgical patients with a history of stroke, Ann. Thorac. Surg.,1996, 61(1), p. 42-47.
40. *Reston J.T., Tregear S.J., Turkelson C.M.* Meta-analysis of short-term and mid-term outcomes following off-pump coronary artery bypass grafting, Ann. Thorac. Surg., 2003, 76, p. 1510-1515.
41. *Ricci M., Karamanoukian H.L., Abraham R., Von Fricken K., D'Ancona G., Choi S., Bergsland J., Salerno T.* Stroke in octogenarians undergoing coronary artery surgery with and without cardiopulmonary bypass, Ann. Thorac. Surg., 2000, 69, p.1471-1475.
42. *Ricotta J.J., Faggioli G.L., Castilone A., Hassett J.M.* Risk factors for stroke after cardiac surgery: Buffalo Cardiac-Cerebral Study Group, J. Vasc. Surg., 1995, 21, p. 359-364.
43. *Roach G.W., Kanchuger M., Mangano C.M. et al.* Adverse cerebral outcomes after coronary bypass surgery, N. Engl. J. Med., 1996, 335, 1857-1863.
44. *Salazar J.D., Wityk R.J., Grega M.A. et al.* Stroke after cardiac surgery: short- and long-term outcomes, Ann. Thorac. Surg., 2001, 72(4), p. 1195-1201.
45. *Sellke F.W., DiMaio J.M., Caplan L.R. et al.* Comparing on-pump and off-pump coronary artery bypass grafting numerous studies but few conclusions , Circulation, 2005, 111, p. 2858-2864.
46. *Sharony R., Bizekis C.S., Kanchuger M. et al.* Off-pump coronary artery bypass grafting reduces mortality and stroke in patients with atheromatous aortas: a case control study, Circulation, 2003, 108[suppl. II], p. 15-20.
47. *Shennib H., Lee A.G.L., Akin J.* Safe and effective method of stabilization for cororany artery bypass grafting on beating heart, Ann. Thorac. Surg., 1997, 63, p. 998-1002.
48. *Stamou S.C., Hill P.C., Dangas G. et al.* Stroke after coronary artery bypass. Incidence, predictors, and clinical outcome, Stroke, 2001, 32, p. 1508-1513.
49. *Trehan N., Mishra M. et al.* Further reduction in stroke after off-pump coronary artery bypass grafting: a 10-year experience, Ann. Thorac. Surg., 2001, 72, p. 1026-1032.
50. *Tuman K.J., McCarthy R.J., Najafi H., Ivankovich A.D.* Differential effects of advanced age on neurologic and cardiac risks of coronary artery operations, J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 1992, 104, p. 1510-1517.
51. *Wareing T.H., Davila-Roman V.G., Daily B.B. et al.* Strategy for the reduction of stroke incidence in cardiac surgical patients, Ann. Thorac. Surg., 1993, 55, p. 1400-1407.

УДК 616.25-001.05-089

# Прогрессия симптомов нижних мочевых путей, обусловленных доброкачественной гиперплазией предстательной железы, и основной фактор роста фибробластов

Р.Р. Бороян

*МЦ "Сурб Григор Лусаворич"*
*375056, Ереван, ул. Гюрджяна, 10*

*Ключевые слова:* доброкачественная гиперплазия предстательной железы, основной фактор роста фибробластов

Симптомы нижних мочевых путей, обусловленные доброкачественной гиперплазией предстательной железы (СНМП/ДГПЖ), медленно прогрессирующее заболевание, причем риск прогрессии у части больных выше такового у других. У большинства мужчин прогрессия СНМП/ДГПЖ проявляется ухудшением симптоматики (75 % пациентов), в то время как эпизоды острой задержки мочеиспускания наблюдаются в 12 % всех случаев прогрессии.

У нелеченных пациентов с СНМП/ДГПЖ прогрессирование болезни проявляется не только утяжелением симптоматики, но также развитием таких серьезных осложнений, как, например, острая задержка мочеиспускания (ОЗМ) или возникновением необходимости хирургического лечения. По результатам многочисленных исследований стало очевидным, что у части пациентов СНМП/ДГПЖ прогрессируют быстрее, чем у других. Следовательно, определение факторов риска прогрессии СНМП/ДГПЖ весьма важно для распознавания больных с низким, умеренным и высоким риском прогрессии, что, в свою очередь, позволит надлежащим образом подобрать индивидуально подходящую для каждого больного наиболее оптимальную стратегию лечения.

Большинство исследователей полагают, что только при наличии достоверных маркеров степени прогрессирования СНМП/ДГПЖ возможно с большой степенью точности определить прогноз прогрессии симптомов нижнего мочевого тракта, обусловленных доброкачественной гиперплазией предстательной железы, что даст возможность выбрать индивидуально для каждого пациента наиболее эффективное и приемлемое лечение. Разработаны клинические, лабораторные и инструментальные методы, которые позволяют обнаружить СНМП/ДГПЖ на ранних стадиях, однако до настоящего времени определение профиля риска прогрессии для каждого больного и прогнозирования эффективности лечения при СНМП/ДГПЖ по объективным критериям не разработано, поэтому в клинической практике учитываются лишь основные факторы риска прогрессии СНМП/ДГПЖ: объем простаты, уровень простатспецифического антигена (PSA) в крови, величина максимальной скорости мочетока (Q max), возраст, величина общей суммы баллов по Международной шкале простатических симптомов (International Prostate Symptom Score – IPSS) [8]. Среди 50-летних пациентов в медикаментозном или хирургическом лечении нуждаются 35 % [25], однако после 1-3 лет наблюдения 24 % пациентов с умеренными СНМП/ДГПЖ и не получавшим никакого лечения приходится производить хирургическое вмешательство, причем у 3 % из них – в связи с ОЗМ [29]. Несмотря на то, что α-адреноблокаторы так же, как и ингибиторы 5α-редуктазы (финастерид), облегчают течение СНМП/ДГПЖ, тем не менее, они не способны в значительной степени предотвращать прогрессирование болезни и уменьшать риск необходимости хирургического вмешательства [27]. Следует отметить, что в контролируемых исследованиях частота хирургических вмешательств в связи с прогрессированием СНМП/ДГПЖ оказывается

меньшей, чем у аналогичных пациентов в каждодневной клинической практике [21, 22]. Так, по данным пяти урологических центров Северной Америки, 24 % пациентов с умеренными и 39 % – с выраженными СНМП/ДГПЖ подверглись хирургическому вмешательству [3], тогда как в контролируемых исследованиях эти показатели значительно меньшие.

Острая задержка мочеиспускания – одно из самых тяжелых последствий ДГПЖ [20]. По результатам многочисленных исследований, у пациентов, получавших плацебо, прогрессирование СНМП/ДГПЖ приводит к ОЗМ примерно у 4 % пациентов [1, 3, 28], причем только финастерид способен уменьшить этот показатель до 1 %, тогда как α-адреноблокаторы (альфузозин, теразозин) подобным действием практически не обладают [12, 28]. Понижение риска развития спонтанной задержки мочеиспускания является важным фактором уменьшения смертности и понижения числа пациентов, нуждающихся в хирургическом лечении, причем это состояние не только обрекает пациента на страдания, но и повышает смертность при трансуретральной простатэктомии [9, 24, 26, 29].

Прогрессирование СНМП/ДГПЖ проявляется многими признаками, среди которых наиболее важными являются снижение максимальной скорости мочеиспускания (Qmax), увеличение количества остаточной мочи, нарастание баллов СНМП (IPSS), ОЗМ, возникновение необходимости операции, возрастание уровня PSA. ДГПЖ с клинической картиной встречается у каждого третьего мужчины в возрасте 60–70 лет и у каждого второго после 70 лет. Заболевание проявляется по-разному, но обычно учащением ночного и дневного мочеиспускания. Постепенно становится тоньше струя мочи, ослабевает ее напор, появляется необходимость натуживания, особенно в конце акта мочеиспускания. Со временем могут возникнуть ощущение неполного опорожнения мочевого пузыря, прерывистая струя мочи, необходимость осуществлять мочеиспускание в несколько приемов, повелительный позыв к мочеиспусканию.

Результаты нескольких больших популяционных и продолжительных клинических исследований прогрессии СНМП/ДГПЖ позволили установить, что отчетливое представление о факторах риска прогрессии позволит вовремя распознать больных с повышенным риском и оптимизировать менеджмент СНМП/ДГПЖ в соответствии с индивидуальным профилем риска прогрессии.

Наиболее полную картину урологической прогрессии СНМП/ДГПЖ у пожилых мужчин раскрыли результаты завершившихся в недавнем времени двух популяционных исследований – Olmsted County Study и Medical Therapy of Prostatic Symptoms (MTOPS). По данным этих исследований, в которые были вовлечены более 5000 рандомизировано отобранных больных в возрасте от 40 до 79 лет и оцененных путем ретроспективного анализа их медицинских анкет, степень симптоматической прогрессии СНМП/ДГПЖ (определенной как повышение балла IPSS ≥ 4 единиц) и риск развития ОЗМ в определенной мере можно предсказать по некоторым исходным показателям. В нескольких рандомизированных клинических исследованиях прогрессии СНМП/ДГПЖ (развитие ОЗМ и необходимость хирургического лечения) большой объем простаты (≥ 40 ml) и высокий уровень PSA обозначены в качестве наиболее достоверных факторов прогноза.

Особенно убедительными в этом отношении являются результаты исследования MTOPS – самого крупного и самого продолжительного по эффективности и безопасности медикаментозной терапии ДГПЖ [5, 6, 20]. Результаты исследования MTOPS позволили установить, что одним из наиболее важных факторов риска прогрессирования ДГПЖ является возрастание суммы баллов по IPSS > 4, а признаками прогрессирования болезни являются развитие ОЗМ, недержания мочи, рецидивирующей инфекции мочевых путей, уросепсиса или почечной недостаточности [16, 18]. В исследовании MTOPS наиболее выраженное уменьшение объема простаты было отмечено в группе терапии финастеридом (–16 %), в группе комбинированной терапии оно было несколько менее выраженным (–13 %), в группе терапии доксазозином, напротив, зарегистрирован значительный рост простаты за 4 года (+18 %). Комбинированная терапия за 4 года показала наибольшую эффективность в отношении улучшения симптоматики по шкале AUA–SI. В группе комбинированной терапии отмечено снижение симптомов по шкале IPSS на 7 баллов

по сравнению с исходным уровнем, финастеридом – на 5 баллов, доксазозином – на 6 баллов и на фоне приема плацебо – на 4 балла [16-18]. Снижение риска прогрессирования ДГПЖ составило 67 % в группе комбинированного лечения, 39 % – доксазозином и 34 % – финастеридом. Риск развития ОЗМ снизился соответственно на 79, 31 и 67 %, риск оперативного лечения вследствие прогрессирования ДГПЖ снизился соответственно на 69, 8 и 64 %. Монотерапия доксазозином замедляла прогрессирование заболевания, снижала риск развития ОЗМ и необходимости инвазивных вмешательств, но не снижала достоверно средний риск развития каждого из этих осложнений [16-18]. В этих исследованиях не было выявлено ни одного наиболее надежного маркера риска прогрессирования болезни: риск прогрессирования клинической симптоматики и необходимость хирургического лечения определялась большим объемом предстательной железы, высоким уровнем PSA, низкой величиной Qmax и большим объемом остаточной мочи, высокий же уровень PSA был признан показателем высокого риска развития острой задержки мочеиспускания [20, 21, 28]. Согласно результатам исследования MTOPS, высокий исходный уровень PSA и большой объем простаты являются важнейшими факторами риска прогрессирования СНМП/ДГПЖ [15, 17].

По результатам исследования MTOPS сделано заключение, согласно которому в режиме монотерапии при СНМП/ДГПЖ только применение ингибиторов 5α-редуктазы (финастерид) способно значительно подавлять прогрессирование болезни и предупреждать острую задержку мочи и хирургическое вмешательство [28].

В исследование Olmsted County Study (США) было вовлечено 2115 рандомизировано отобранных больных в возрасте от 40 до 79 лет и оцененных путем ретроспективного анализа их медицинских анкет и наблюдавшихся в среднем на протяжении 8,3 лет [11]. Среди прочих параметров рассматривались симптоматическая прогрессия (определенная как повышение балла IPSS ≥ 4 единиц) и развитие ОЗМ. В этом исследовании выяснилось, что у пациентов с СНМП/ДГПЖ в возрасте от 40 до 79 лет, наблюдавшихся в среднем на протяжении 8,3 лет, частота развития ОЗМ составила 0,7 % в год [10]. Было выявлено, что у большинства обследуемых пациентов в течение 9 лет болезнь прогрессировала ухудшением симптоматики. У 943 обследуемых (5,69 %/год) наблюдалось нарастание суммарного балла IPSS ≥ 4 единиц [14], в то время как у 124 мужчин (0,59 %/год) наблюдались эпизоды ОЗМ [10].

В исследовании Olmsted County Study выявлена зависимость прогрессирования СНМП от Qmax и объема простаты [10], причем корреляция установлена у мужчин в возрасте 50–60 лет. Тем не менее, по заключению авторов этого исследования, величина IPSS и объем простаты являются второстепенными факторами риска прогрессии СНМП/ДГПЖ.

В исследовании Proscar Long Term Efficacy & Safety Study (PLESS), проведенном с вовлечением 3040 мужчин с СНМП/ДГПЖ, у пациентов, получавших вместо финастерида (5мг/день) плацебо, происходит увеличение объема (V) простаты на 14 % в течение 4 лет [15], причем в группе пациентов, получавших плацебо, по сравнению с группой пациентов, получавших финастерид, риск прогрессии с развитием ОЗМ выше на 57%, на 55% выше вероятность необходимости хирургического лечения, на 51 % выше комбинированный риск развития ОЗМ и необходимости хирургического вмешательства.

Несмотря на множество проведенных крупномасштабных исследований, до настоящего времени остаются разногласия по оценке факторов риска прогрессирования СНМП/ДГПЖ.

Помимо популяционных и клинических исследований большой интерес представляют исследования, изучавшие мнение урологов о прогрессии СНМП/ДГПЖ [5, 22]. В рамках исследования было опрошено 472 уролога из 47 стран, большинство из которых (93 %) подтвердили прогрессирующий характер СНМП/ДГПЖ, а также факт более быстрой прогрессии у одних больных по сравнению с другими (99 %), причем повышенное количество остаточной мочи рассматривалось ими в качестве главного фактора риска прогрессии и возможного инструмента для выделения пациентов с высокой вероятностью риска прогрессии в клинической практике. Второе исследование охватило 119 европейских урологов из 27 стран. Так же, как и в предыдущем исследовании, объем остаточной мочи–300 мл был указан в качестве главного фактора прогрессии (96 % опрошенных), затем следовали Qmax < 10 мл/сек

886 %) и суммарный балл IPSS≥ 20 (75 %). Возраст > 70 лет и низкий балл качества жизни (QOL) рассматривались как среднезначимые факторы, в то время как большой объем простаты (> 60 мл) и небольшая масса детрузора (> 80 мл) – в качестве малозначимых факторов риска прогрессии [5, 6, 22].

Большинство урологов в качестве основных задач менеджмента больных с СНМП/ДГПЖ указали на улучшение качества жизни, облегчение симптоматики и предотвращение осложнений. Уменьшение количества остаточной мочи, обструкции и объема простаты рассматриваются ими как менее важные аспекты.

Результаты исследований по изучению и идентификации наиболее важных факторов риска прогрессирования СНМП/ДГПЖ, проведенных за последние годы, не дали окончательного ответа на вопрос – какие факторы риска прогрессирования болезни являются предикторами выбора того или иного способа лечения, в том числе и хирургического [2].

По мнению многих урологов, однако, наиболее важным предиктором степени прогрессирования СНМП/ДГПЖ является именно степень эффективности проводимого лечения. Об основании этого мнения, согласно которому ответы на лечение являются более надежными предикторами развития ОЗМ, свидетельствуют не только результаты исследования MTOPS, но и, особенно, результаты исследований, проведенных Emberton M. и соавт. [7, 8], в которых ухудшение течения СНМП/ДГПЖ (увеличение IPSS, по крайней мере, на 4 балла) при лечении альфузозином сопровождалось повышением риска развития ОЗМ, тогда как исходные показатели имели значительно меньшую предиктивную ценность.

Рассматривая современные данные значимости различных факторов риска прогрессирования заболевания у пациентов с СНМП/ДГПЖ, можно сделать заключение о крайней противоречивости мнений различных авторов по этой проблеме и отсутствии надежных критериев и маркеров, с помощью которых можно было бы у каждого пациента с ДГПЖ точно определить индивидуальный профиль риска прогрессирования заболевания и в соответствии с этим назначить наиболее оптимальное лечение.

Вместе с тем исследования, проведенные в течение последних лет, с очевидностью выявили, что при СНМП/ДГПЖ в крови пациентов существенно возрастает концентрация основного фактора роста фибробластов (bFGF), вовлеченного в патогенез ДГПЖ [30], который может явиться маркером степени прогрессии СНМП/ДГПЖ.

Простата является андрогензависимым органом, однако андрогены оказывают митогенное действие на простатические эпителиальные клетки опосредовано [13], причем в этих процессах важную роль играет взаимодействие между эпителиальными и стромальными клетками через паракринные и аутокринные факторы. Ключевую роль в митогенных эффектах андрогенов играет именно bFGF, впервые выделенный из простаты в 1980 году и являющийся представителем семейства различных протеинов, а также обладающий мощным митогенным действием относительно простатических эпителиальных и стромальных клеток [13].

Роль основного фактора роста фибробластов в развитии ДГПЖ не ограничивается лишь их воздействием на пролиферацию клеточных структур. Так, bFGF и сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) являются важнейшими ангиогенными факторами в простате, причем микроваскуляризация простаты при ДГПЖ является андрогензависимым процессом, в котором андрогены запускают механизмы синтеза bFGF и VEGF [4] и тем самым стимулируют ремоделирование простаты и ее рост [23].

Практическая значимость установления роли основного фактора роста фибробластов в патогенезе ДГПЖ имеет особое значение, поскольку величина его концентрации в крови пациентов может явиться надежным предиктором степени прогрессии СНМП/ДГПЖ и эффективности назначенного пациенту медикаментозного лечения.

*Поступила 13.02.07*

## Շագանակագեղձի բարորակ հիպերպլազիայով պայմանավորված ստորին միզուղիների ախտանիշների զարգացումը և ֆիբրոբլաստերի աճի հիմնական գործոնը

Ռ.Ռ. Բորոյան

Ստորին միզուղիների ախտանիշները, որոնք պայմանավորված են շագանակագեղձի բարորակ հիպերպլազիայով (ՍՍՈՒՄ/ՇԲՀ), դանդաղ զարգացող հիվանդություն է, ըստ որում որոշ հիվանդների մոտ դրա զարգացման ռիսկն ավելի բարձր է քան մյուսների մոտ:

Հոդվածում ներկայացված են համաշխարհային գրականության տվյալներ ՍՍՈՒՄ/ՇԲՀ-ի զարգացման վերաբերյալ, քննարկվում է ֆիբրոբլաստերի աճի հիմնական գործոնի (bFGF) դերը այդ հիվանդության զարգացման մեջ:

## Progression of the lower urinary tracts symptoms caused by benign prostatic hyperplasia and basic fibroblast growth factor

R.R. Boroyan

The lower tracts symptoms caused by benign prostatic hyperplasia (LUTS/BPH) is a slowly progressing disease, the risk of which is higher in some patients than in others. The article presents a literature review concerning progression of LUTS/BPH and the analysis of the role of basic factor of the growth of fibroblasts (bFGF) in the pathogenesis of the disease.

### Литература

1. *Andersen J.T., Nickel J.C., Marshall V.R., Schulman C.C., Boyle P.* Finasteride significantly reduces acute urinary retention and need for surgery in patients with symptomatic benign prostatic hyperplasia, Urology, 1997; 49:839-845.
2. *Anderson J.B., Roehrborn C.G, Schalken J.A., Emberton M.* The progression of benign prostatic hyperplasia: examining the evidence and determining the risk, Eur. Urol., 2001 Apr; 39(4):390-9.
3. *Barry M.J., Fowler F.J. Jr., Bin L., Pitts J.C. 3rd., Harris C.J., Mulley A.G. Jr.* The natural history of patients with benign prostatic hyperplasia as diagnosed by North American urologists, J. Urol., 1997 Jan; 157(1):10-4; discussion 14-5.
4. *Deering R.E., Bigler S.A., Brown M., Brawer M.K.* Microvascularity in benign prostatic hyperplasia, Prostate, 1995 Mar;26(3):111-5.
5. *Djavan B., Remzi M., Erne B., Marberger M.* The pathophysiology of benign prostatic hyperplasia, Drugs Today (Barc.), 2002 Dec; 38(12):867-76.
6. *Djavan B., Barkin J.* Novel therapeutic strategies for managing BPH progression, Eur.Urol., Suppl. 2, 2003: 20-26
7. *Emberton M.* Definition of at-risk patients: dynamic variables, BJU Int., 2006 Apr;97, Suppl 2:12-5; discussion 21-2.
8. *Emberton M.* The hallmarks of BPH progression and risk factors, Eur. Urol., 2003, Suppl. 2: 2-7.
9. *Higgins P.M., French M.E., Chadalavada V.S.R.* Management of acute retention of urine: a reappraisal, Br. J. Urol., 1991; 67:365-368.
10. *Jacobsen S.J., Jacobsen D.J., Girman C.J., Roberts R.O., Rhodes T., Lieber M.M.* Acute urinary retention in community-dwelling men: 9-year follow-up of the Olmsted County study of urinary symptoms and health status among men, J. Urol., 2003; 169 (Suppl):365 [Abstract 1364].
11. *Jacobsen S.J., Jacobson D.J., Girman C.J., Roberts R.O. et al.* Lieber MM. Natural history of prostatism: risk factors for acute urinary retention, J. Urol., 1997 Aug; 158(2):481-7.
12. *Jardin A., Bensadoun H., Delauche-Cavallier M.C., Attali P. BPH-ALF Group* Alfuzosin for treatment of benign prostatic hypertrophy, Lancet, 1991; 337:1457-1461.
13. *Lee C., Cockett A., Cussenot O. et al.* Regulation of prostate growth. In: Chatelain C., Denis L., Foo JKT. et al. (eds). Fifth International Consultation on Benign Prostatic Hyperplasia. Plymouth, United Kingdom: Health Publications; 2001, p. 81-106.
14. *Lieber M.M., Jacobsen D.J., Giman C.J., Roberts R.O., et al.* Incidence of lower urinary tract symptom progression in community-dwelling men: 9-year follow-up of the Olmsted County study of urinary symptoms and health status among men, J. Urol., 2003; 169(Suppl):366 [Abstract 1369].

6. *McConnell J.D., Bruskewitz R., Walsh P. et al* For the PROSCAR Long-Term Efficacy and Safety Study (PLESS) Group. The effect of finasteride on the risk of acute urinary retention and the need for surgical treatment among men with benign prostatic hyperplasia, N. Engl. J. Med., 1998; 338(9);557–563.
7. *McConnell J.D., Miller G., Lieber M., Bain R., Kusek J.* For the MTOPS Investigators.Baseline Patient Characteristics in the NIH BPH Trial, The Journal of Urology, 1997, 157:31.
8. *McConnell J.D., Roehrborn C.G., Bautista O.M., Andriole G L. Jr.et al.* Medical Therapy of Prostatic Symptoms (MTOPS) Research Group. The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia, N. Engl. J. Med., 2003 Dec 18; 349(25):2387-98.
9. *McConnell J.D., Roehrborn C.G, Milam D., Lieber M., Burrows P.K.* For the MTOPS Research Group. Relationship Between Serum PSA And TRUS Measured Total And Transition Zone Volume of the Prostate In Men With BPH In The MTOPS Trial, The Journal of Urology, 1999, 159:360.
10. *McConnell J.D., Roehrborn C.G* Patient selection and symptom evaluation. In: Chisholm G.D., ed. Handbook on benign prostatic hyperplasia, New York: Raven Press, 1994:33-51.
11. *McConnell J.D.* For the MTOPS Research Group. The long term effect of doxazosin, finasteride and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia, N. Engl. J. Med., 2003;349:2385-96.
12. *McConnell J.D.* The long-term effects of medical therapy on the progression of BPH: results from the MTOPS trial, J.Urol., 2002; 167 (Suppl. 4): 265 [Abstract 1042].
13. McNicholas T. LUTS, the case is altered, Eur.Urol., Suppl. 2002; 1 (9): 28-35.
23. *Mirone V., Fusco F., Verze P., Schulman C., Debruyne F., Imbimbo C.* Androgens and benign prostatic hyperplasia, Eur. Urology, 2005 (Suppl. 5): 410-417.
24. *Oesterling J.E.* Benign prostatic hyperplasia: a review of its histogenesis and natural history, Prostate, Suppl. 1996; 6:67-73.
25. *Powell P.H., Smith P.J.B., Feneley R.C.L.* The identification of patients at risk from acute retention, Br. J. Urol., 1980; 52:520-522.
26. *Roehrborn C.G, Oesterling J.E., Auerbach S. et al.* The Hytrin Community Assessment Trial study: a one-year study of terazosin versus placebo in the treatment of men with symptomatic benign prostatic hyperplasia, Urology, 1996; 47:159-168.
27. *Somers W.J., Mora M.J., Mason M.F., Padley R.J.* The natural history of benign prostatic hypertrophy: incidence of urinary retention and significance of AUA symptom score, J. Urol., 1996; 155: Suppl: 586A-586A.
28. *The MTOPS Research Group.* The impact of medical therapy on the clinical progression of BPH: results of the MTOPS trial. Abstract presented at American Association Annual Meeting, 2002.
29. *Wasson J.H., Reda D.J., Bruskewitz R.C., Elinson J., Keller A.M., Henderson W.G* A comparison of transurethral surgery with watchful waiting for moderate symptoms of benign prostatic hyperplasia, N. Engl. J. Med., 1995; 332:75-79.
30. *Бороян Р.Р.* Симптомы нижних мочевых путей, обусловленные доброкачественной гиперплазией предстательной железы: патогенез, прогрессия и менеджмент – взгляд на будущее. Ереван, 2006.

УДК 616·69-02:616·85

# Эректильная дисфункция у мужчин при неврозах

С.В. Акопян

*Кафедра сексопатологии и репродуктологии ЕрГМУ им. М.Гераци*
*375025, Ереван, ул. Корюна, 2*

*Ключевые слова*: эректильная дисфункция, неврозы, сексуальное здоровье

Одной из актуальнейших проблем современной сексопатологии в последние десятилетия является проблема взаимосвязи неврозов и эректильной дисфункции у мужчин. Впервые сведения о наличии нарушений потенции у мужчин при неврозах появились в конце XIX века. O.Beard (1885г.) первым предложил термин *половая неврастения*. Р.Крафт-Эбинг (1890г.) описал сексуальные расстройства при истерии и меланхолии. В последующем большинство авторов описывали сексуальные нарушения исключительно термином *половая неврастения*.

Многие современные исследователи проблемы неврозов придерживаются того мнения, что подавляющее большинство половых расстройств возникает именно на фоне неврозов [1,5,14,15,18,22–26,28]. Следует отметить, что внимание исследователей в основном концентрируется на функционально-психогенных сексуальных расстройствах, возникающих под влиянием психических травм, поражающих непосредственно сексуальную сферу, а возможность развития импотенции на фоне уже существующего невроза при этом не учитывается [13,17,27,28].

В рамках нейродинамической концепции неврозов И.П.Павлова в 70–80-е годы XX века возникает большой интерес исследователей к проблеме взаимосвязи неврозов и эректильной дисфункции. Однако по мере увеличения числа соответствующих работ значительно возросли противоречия, касающиеся распространенности, клиники и механизмов нарушений потенции у больных неврозами.

Частота сексуальных расстройств среди мужчин, обращающихся по поводу невроза, по данным различных авторов, колеблется от 12 до 78% [2,9,16,17]. Столь значительное расхождение можно объяснить неоднородностью методологических подходов и разнообразием применяемых различными исследователями классификаций. Например, ряд авторов [20,21] все случаи неврозов с половыми нарушениями выделяют в самостоятельную форму заболевания (*сексуальные неврозы*) или же рассматривают импотенцию на фоне невроза как своеобразную разновидность неврастении (*сексуальная неврастения*) [22]. В ряде других работ, посвященных данной проблеме [10,16,19], расстройства потенции чаще всего рассматривались как проявления психастении (психопатии). И.М.Порудоминский (1957г.) среди причин функциональной импотенции перечисляет: неврастению, истерию, психастению, невроз навязчивых состояний и сексуальный невроз. С.А.Торосян (1961г.) относит к ним еще и реактивный невроз с ипохондрическим синдромом и реактивную депрессию.

Тем не менее, несмотря на несопоставимость нозологических оценок и неоднородность методологических подходов, все же существует единое мнение, состоящее в том, что сексуальные нарушения у мужчин при неврозах вызываются психогенными факторами и поэтому носят исключительно функционально-психогенный характер.

Таким образом, в рамках нейродинамической концепции неврозов (апробированная на животных и не учитывающая личность больного, характер межличностных отношений в семье, особенности половой конституции, возраст и т. п.) сложнейшая клиника нарушений мужской потенции при неврозах превратилась в крайне упрощенную, механистическую модель. Многие авторы не только не замечают ее противоречивости, но и не видят основного–глубокого различия в патогенезе половых нарушений у больных различными неврозами. Поэтому в ряде исследований, посвященных данной проблеме, приводится односторонняя трак-

товка клинических фактов, а механизмы возникновения нарушений потенции у больных неврозами объясняются только функциональным нарушением кортикальной деятельности и нейродинамическим рассогласованием *раздражительного и тормозного процессов* с последующим вовлечением в патологический процесс *спинальных половых центров* [5–7,9]. Ряд авторов [16,24] полагает, что для гиперстенической формы неврастении характерны повышенная возбудимость половой сферы, выражающаяся усиленным половым влечением, частыми спонтанными эрекциями и преждевременной эякуляцией, частыми эротическими сновидениями и ночными поллюциями. По мнению А.М.Свядоща [21], повышенная возбудимость, свойственная гиперстенической форме неврастении, приводит к растормаживанию полового влечения и тем самым облегчает возникновение эрекции.

При гипостенической форме неврастении большинство исследователей [1,4,6,16] выявили понижение либидо, снижение эрекции и ускоренную эякуляцию. Предполагается, что это является результатом *запредельного торможения* на фоне истощения *возбудительного и тормозного процессов* в коре головного мозга, а также функционального истощения *спинальных половых центров* и появления парабиоза в высшей нервной деятельности.

Однако результаты исследований нарушений потенции при неврастении не всегда однозначны и нередко противоречивы. Так, допускается [6], что при гипостенической форме неврастении наряду с торможением может наблюдаться и перевозбуждение эякуляционной функции с преждевременной эякуляцией с достаточно сильной эрекцией. Однако, казалось бы, что при гипостенической форме неврастении (при преобладании *активного торможения*) следовало ожидать обратной реакции.

По утверждению другого автора [4], и для гиперстенической, и для гипостенической формы неврастении характерно ослабление эрекции с преждевременной эякуляцией. Однако такая однотипность симптоматики, когда и при *усилении процессов возбуждения* (гиперстеническая форма) и при *усилении процессов торможения* (гипостеническая форма) наблюдаются ускоренная эякуляция и слабость эрекции, свидетельствует лишь о недостаточности объяснения причин эректильной дисфункции только с позиций нейродинамической концепции.

Есть мнение, что для больных истерическим неврозом с фобическим синдромом характерны высокий уровень либидо и хорошая эрекция, а низкая частота копулятивных актов у этих лиц объясняется лишь неадекватным сексуальным поведением женщин [5,7,31]. В свою очередь, у больных истерическим неврозом с астеническим и астеноипохондрическим синдромами причиной половых нарушений является чувство сексуальной недостаточности, приводящее к урежению частоты половых актов, хотя либидо и хорошая эрекция остаются у этих больных на достаточно высоком уровне.

В то же время при истерическом неврозе у мужчин констатируется не только перевозбуждение, но и торможение половой функции [23]. Высказывалось предположение, что торможение половой функции в этих случаях развивается по механизму, заключающемуся в *условной желательности* импотенции для больного [16]. Имеются сведения о том, что патофизиологической основой угнетения либидо и оргазма при этом является торможение безусловных половых рефлексов [6,8]. Указанное торможение развивается по механизму *условной желательности* половой слабости и наблюдается у больных, разочаровавшихся в браке, но не переживающих тяжело собственные неудачи, так как у них имеется желание освободиться от уз брака [2,7].

Таким образом, *условная желательность* при истерии – это условнорефлекторный механизм: временные или случайные нарушения половой функции, избавляющие больного от необходимости проводить половой акт с нежеланной партнершей, закрепляются благодаря образованию условного рефлекса. Возможно, что сексуальные расстройства при истерическом неврозе развиваются по эгоцентрической схеме: требование беспрерывного преклонения перед собственной персоной без взаимной отдачи, как правило, рано или поздно утомляет и отталкивает партнера [8].

В отдельных работах [10,12] отрицается возможность развития гиперсексуальности у мужчин при истерическом неврозе, а допускается лишь ослабление полового влечения. Последнее объясняется преобладанием подкорки над ослабленной корковой деятельностью, в результате чего

адекватные сексуальные раздражители становятся сверхсильными и вызывают *запредельное торможение* [9]. Существует и противоположное мнение, согласно которому при истерическом неврозе усиливается корковая сигнальная компонента и угнетается подкорковая и спинальная регуляция, в результате чего и возникают слабость эрекции и ускоренная эякуляция [3].

Перевозбуждение половой функции у больных неврозом навязчивых состояний сопровождается значительным повышением полового влечения, навязчивыми сексуальными устремлениями, эротоманией, мастурбацией и частыми эротическими сновидениями с поллюциями [5,16,20].

Таким образом, по данным литературы наблюдается парадоксальное положение: больным неврозами с нарушением потенции приписывается сексуальная активность [5,7,16,21]. Однако существует мнение, согласно которому половые расстройства у мужчин при неврастении обусловлены астеническими, ипохондрическими и вегетативными проявлениями невроза, которые сопровождаются снижением полового влечения и ведут к уменьшению сексуальной активности [1].

Действительно, трудно допустить, чтобы при развитии неврастении могло наблюдаться усиление сексуальности больных. Напротив, с первых же дней развития неврастении наступает дезактуализация сексуальной активности, сопровождающаяся резким снижением либидо и потенции [11]. Одновременно происходит уменьшение всех внешних проявлений половой функции: урежаются и даже полностью исчезают спонтанные эрекции, эротические сновидения и ночные поллюции.

Более того, в литературе последних лет [2,10,18,27,29] появляются высказывания о том, что не только при неврастении, но и при других формах неврозов нарушения потенции у мужчин проявляются исключительно в виде постоянного снижения либидо и половой активности. Наряду с этим хорошо известно, что более или менее выраженная гипестезия (вплоть до анестезии) полового чувства характерна для любых тяжелых душевных переживаний, и поэтому половое влечение при субдепрессивных состояниях чаще всего снижено или отсутствует, а половой акт совершается редко и не без труда, не принося соответствующего удовлетворения [23].

Это мнение подтверждено при обследовании больных неврозами мужчин с помощью метода структурного анализа сексуальных расстройств [8,11]. У всех обследованных выявлены снижение интенсивности или даже полное отсутствие полового влечения, чувство неуверенности при попытке интимной близости, ослабление или отсутствие адекватных и спонтанных эрекций, ускоренная эякуляция. Аналогичные данные получены при исследовании интерорецептивно-психогенной копулятивной дисфункции [20], причиной которой в 21,4% случаев явились невротические нарушения.

Таким образом, результаты клинических исследований по данной проблеме весьма неоднозначны и противоречивы. Наряду с этим в литературе последних десятилетий все чаще появляются высказывания различных авторов о том, что для понимания патогенеза сексуальных расстройств важно учитывать физиологические, психологические и социальные патогенные факторы в их единстве [2,18,25,26,30,31]. Используя метод структурного анализа сексуальных расстройств у мужчин, многие авторы [8,11,25] рассматривают эти расстройства при различных заболеваниях не с позиции нарушения в одном звене регуляции, а с выделением всех поврежденных и вовлеченных в патологический процесс структур. Подобное изучение всей системы в целом надо признать наиболее удачным, поскольку в рамках целостного организма со сложной иерархической системой регуляции половой функции трудно представить изолированное повреждение одного из уровней регуляции без вовлечения в процесс других систем обеспечения функции [2,18].

Факторами, предрасполагающими к появлению эректильной дисфункции, следует считать наследственную отягощенность, органическую предиспозицию, слабую половую конституцию, особенности возраста, нарушения в деятельности вегетативной нервной системы, воспалительные изменения в половых органах, нейрогормональные отклонения в симпатико-адреналовой системе, наличие акцентуированных черт личности, межличностную дисгармонию супругов и др.

Таким образом, обзор литературных данных показывает, что к настоящему времени накоплено немало сведений об эректильной дисфункции у мужчин, больных неврозами. Эти сведения зачастую противоречивы, что и вызывает необходи-

ность их детального сопоставления и систематизации, а также свидетельствует о том, что ряд вопросов этой проблемы нуждается в уточнении и дальнейших исследованиях.

*Поступила 25.12.06*

## Էրեկտիլ ֆունկցիայի խանգարումները նևրոզներով տառապող տղամարդկանց մոտ

Ս.Վ. Հակոբյան

Ամփոփ տեսության մեջ ներկայացված են նևրոզներով տառապող տղամարդկանց սեռական ֆունկցիայի խանգարումների մասին վերջին տեղեկությունները: Գրականության տվյալներում հայտնաբերված են հակասություններ և տարակարծիքներ: Եզրակացվում է, որ տվյալ հիմնախնդրի մի շարք կետեր կարիք ունեն ճշգրտման և հետագա հետազոտման:

## Erectile dysfunctions in men suffering with neurosis

S.V. Hakobyan

In the review the latest information concerning male erectile dysfunction with neurosis is presented. Some contradictions are revealed in the literature. The conclusion is made that some points of this problem need further research in future.

### Литература


1. *Агарков С.Т., Агаркова Т.Е.* Общемедицинские проблемы терапевтической практики. Таллин, 1983, с. 84–103.
2. Андрология. Мужское здоровье и дисфункция репродуктивной системы (пер. с англ.). Под ред. Э.Нишлага, Г.Бере. М., 2005, 554 с.
3. *Бродовский Л.Т.* Особенности личности и половые нарушения у больных алкоголизмом. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Донецк, 1981, 26с.
4. *Бузиашвили Ш.С.* Современные проблемы сексопатологии. Киев, 1986, с. 35–36.
5. *Буртянский Д.Л., Кришталь В.В., Смирнов Г.В.* Основы клинической сексологии и патогенетической психотерапии. Саратов, 1987, 348 с.
6. *Вагнер Г., Грин Р.* Импотенция: физиология, психология, хирургия, диагностика и лечение (пер. с англ.). М., 1985, 567 с.
7. *Варшаловская Е.Б.* Клиническая и психологическая характеристика больных неврастенией и истерическим неврозом мужчин в связи с задачами оценки их сексуальной сферы. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Л., 1986, 28 с.
8. *Васильченко Г.С.* Частная сексопатология. М., 1983, т. 2, с. 180–190.
9. *Вейн А. М.* Болезни нервной системы. М., 1982, т. 2, с. 365–376.
10. *Галеев Р.С., Анохин Ю.А.* Актуальные вопросы сексопатологии. М., 1986, с. 79–80.
11. *Голобурда А.В.* Структурный анализ нарушений потенции у мужчин при неврозах. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Харьков, 1984, 24 с.
12. *Завадская С.С., Гольдман В.А.* Актуальные вопросы сексопатологии. М., 1986, с. 95–96.
13. *Имелинский К.* Сексология и сексопатология (пер. с польск.). М., 1986, 387 с.
14. *Канделаки А.Т.* Клинические особенности невротических и неврозоподобных состояний с первичными и вторичными нарушениями сексуальной сферы у мужчин. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Тбилиси, 1985, 24 с.
15. *Карвасарский Б.Д.* Психотерапия. М., 1985, 425 с.
16. *Корик Г.Г.* Половые расстройства у мужчин. Л., 1973, 246 с.
17. *Кратохвил С.* Терапия функциональных сексуальных расстройств (пер. с чеш.). М., 1985, 425 с.
18. *Кришталь В.В., Григорян С.Р.* Сексология. М., 2002, 879с.
19. *Липгарт И.К., Агарков С.Т.* Частная сексопатология /Под ред. Г.С. Васильченко. М., 1987, т. 2, с. 202–205.
20. *Липгарт Н.К., Стукалова Л.А., Вии И.М. и др.* Неврозы и сексуальные расстройства. Воронеж, 1985, 325 с.
21. *Свядощ А.М.* Неврозы. М., 1982, 358 с.
22. *Тополянский В.Д., Струковская М.В.* Психосоматические расстройства. М., 1986, 245 с.
23. *Ушаков Г.К.* Пограничные нервно-психические расстройства. М., 1987, 204 с.

24. *Andrews F., Abbey A., Halman L.* Is fertility-problem stress different? The dynamics of stress in fertile and infertile couples, Fertil. Steril., 1992, 57:13–121.
25. *Arentewicz G., Schmidt G.* Sexuell gestorte Beziehungen. Springer, Berlin, Heidelberg New York, 1993.
26. *Band D.A., Edelmann R.J., Avery S. et al.* Correlates of psychological distress in relation to male infertility, Br. J. Health Psychol., 1998, 3:245–256.
27. *Edelmann R.J, Connolly K.J.* Psychological aspects of infertility, Br. J. Med. Psychol., 1986, 59:209–219.
28. *Fischer C., Rohde A., Klaften R. et al.* Einstellung zu Sexualitat, Schwan-gerschaft und Geburt bei mannlichen Patienten einer Kinderwunschsprechstunde, Z. Med. Psychol., 1996 4:1 1985.
29. *Gagel D.E., Ulrich O., Pastor V.S. et al.* Psychosoz Aspekte von Fruchtbarkeitsstorungen, Huber, Berlin, 19 p. 113–125.
30. *Garel M., Salobir C., Blondel B.* Psychological consequen of having triplets: a 4-year follow-up study, Fertil. Ste 1997, 67:1162–1165.
31. *MacLeod J., Gold R.Z., McLane C.M.* Correlation of the m and female factors in human infertility, Fertil. Steril., 19 6:112.

УДК 616.89

# Սեռական ցանկության վերաբերյալ ժամանակակից պատկերացումները և դրանց կլինիկական գնահատումը

Ն. Ռ. Ներսիսյան

*ԵՊԲՀ սեքսոպաթոլոգիայի և ռեպրոդուկտոլոգիայի կուրս*
*375025, Երևան, Կորյունի փ. 2*

*Բանալի բառեր.* սեռական ցանկություն, սեռական մոտիվացիա, սեռական հարաբերություն, սեռական ցանկության խանգարում, լիբիդո

Այսօր գիտագործնական սեքսոլոգիայում շրջանառում են *սեռական ցանկության (լիբիդոյի)* վերաբերյալ պատկերացումներ, որոնց համաձայն սեռական ցանկությունը սուբյեկտիվ հոգեկան ապրում է կամ վիճակ, երբ հետաքրքրություն է առաջանում սեքսուալ օբյեկտների և ակտիվությունների նկատմամբ կամ դրսևորվում է սեքսուալ օբյեկտներ փնտրելու և սեքսուալ ակտիվությունների մեջ ընդգրկվելու ցանկություն, կարիք կամ մղում [25]: Ընդ որում պետք է նշել, որ սեռական ցանկությունը, սեռական գրգռումը և սեռական ակտիվությունը կարող են զուգակցվել [23]:

Սեռական ակտիվությունը դեռևս չի նշանակում, որ կա այդ ակտիվության ցանկություն, և հակառակը՝ սեռական ձեռնպահությունը ոչ միշտ է արտացոլում սեռական ցանկության բացակայությունը: DSM-IV-ի [10] համաձայն սեռական ցանկությունը պետք է բերի սեռական ակտիվության: Այնուհանդերձ հետազոտությունների արդյունքում պարզվել է [7,9] և ինչպես վկայում են մեր կլինիկական դիտարկումները, սեռական ցանկության խանգարումների դեպքում շատ կանայք սեռական հարաբերություն են ունենում առանց այդ ցանկության, ուրիշները, սեռական ցանկություն ունենալով հանդերձ, ակտիվորեն խուսափում են սեռական կյանքից, հրաժարվում սեռական մերձեցման առկա հնարավորությունից:

Ինչպես նշում է Գ. Ս.Վասիլչենկոն [3], լիբիդոն համակարգային երևույթ է, որն ընդգրկում է երկու բաղադրիչ՝ էներգետիկ (նյարդահումորալ) և հոգեկան (սեռական դոմինանտ): Էներգետիկ բաղադրիչը պատանեկան հիպերսեքսուալության շրջանից հետո սովորաբար հանդես է գալիս իբրև ընդհանուր ֆոն՝ առանց հատուկ սեքսոլոգիական երանգների, որն ընկալվում է իբրև հոգեֆիզիոլոգիական կոմֆորտի վիճակ: Հոգեկան բաղադրիչը պայմանավորում է հատուկ սեքսոլոգիական երանգները՝ լիբիդոյին հաղորդելով որոշակի ուղղություն: Էներգետիկ բաղադրիչի գործունեությունը պայմանավորված է անատոմիոֆիզիոլոգիական կառույցներով, սեռական դոմինանտը համակարգային պատկերացում է՝ որն ընդգրկում է ինչպես բնածին, այնպես էլ ձեռք բերովի մեխանիզմներ (կեղևային, պայմանական-ռեֆլեկտոր): Ուխտոմսկին նշում է. «սեռական դոմինանտի հետևում թաքնված են և՛ կեղևի, և՛ ենթակեղևի, և՛ երկարավուն ուղեղի, և՛ ողնուղեղի, և՛ հորմոնալ, և՛ անոթային կենտրոնների գրգռման մեխանիզմներ» [5]: Այսպիսով՝ Գ. Ս. Վասիլչենկոն գտնում է, որ նյարդահումորալ բաղադրիչի հետ մեկտեղ լիբիդոն ունի նաև կեղևային (պայմանական ռեֆլեկտոր) բաղադրիչ: Ահա թե ինչու սեքսուալ ձեռնպահության և մի շարք զուտ իրավիճակային գործոնների ազդեցության տակ լիբիդոյի ուժգնությունը ենթակա է փոփոխման:

Ֆունկցիոնալ համակարգերի տեսությունն [1,2] օգտագործելով Վասիլչենկոն ենթադրում է, որ սեռական դոմինանտը և լիբիդոյի նյարդահումորալ բաղադրիչը միավորված են մեկ ֆունկցիոնալ համակարգի մեջ: Ըստ Անոխինի՝ յուրաքանչյուր ֆունկցիոնալ համակարգի հիմնական մասերը երկուսն են՝ աֆերենտ սինթեզի ապարատը և գործողության արդյունքի ակցեպտորի ապարատը: Սեռական հարաբերության սկզբում գործի են դրվում աֆերենտ սինթեզի բաղկացուցիչ մասերը: Դրանք չորս աղբյուրից աֆերենտ

հոսող գրգիռներ են՝ երկու ներքին (մոտիվացիա, հիշողություն), երկու արտաքին (իրավիճակ, գրգիռ): Աֆերենտ հոսքերի փոխադարձ ազդեցությունների հետևանքով տեղի է ունենում սեռական հարաբերություն ունենալու որոշման սինթեզ՝ *այո* կամ *ոչ*: Եթե որոշումը *այո* է և սեռական հարաբերությունը տեղի է ունենում, ապա միանում է ֆունկցիոնալ համակարգի երկրորդ բլոկը՝ գործողության արդյունքի ակցեպտորը: Սրա դերը կատարված սեռական հարաբերության գնահատումն է և բացասական գնահատականի դեպքում՝ որը գրանցվում է, երբ կա անհամապատասխանություն նախապես սպասվածի և իրական արդյունքի միջև, այդ անհամապատասխանությունը շտկող մեխանիզմների միացումը:

Վասիլչենկոն գտնում է, որ աֆերենտ սինթեզին մասնակցող մոտիվացիոն գրգիռները կազմում են կոպուլյատիվ ցիկլի նյարդահումորալ բաղադրիչը, քանի որ մոտիվացիան կապված է օրգանիզմի հոմեոստատիկ հավասարակշռության խախտման հետ (սեռական գրգռված վիճակ), որի վերականգնմանն էլ ուղղված է օրգանիզմի ողջ գործունեությունը [4]:

Աֆերենտ սինթեզի մյուս երեք աղբյուրները մտնում են կոպուլյատիվ ցիկլի հոգեկան բաղադրիչի մեջ: Ըստ էության հոգեկան բաղադրիչը բուն սեռական ցանկության փուլն է, քանի որ հենց այս փուլում է գիտակցվում սեռական ցանկությունը: Այս ենթադրությունից տրամաբանորեն բխում է, որ սեռական ցանկությունը (հոգեկան բաղադրիչը) ունի երեք բաղադրիչ՝ հիշողություն, իրավիճակ և գրգիռ: Հիշողությունը այստեղ վերաբերում է ոչ միայն անցյալում տեղ գտած փորձառությանը, այլ նաև տարբեր աղբյուրներից սեռական հարաբերության մասին ստացած տեղեկությանը, որի հիման վրա անհատը սպասվող հարաբերության մասին կանխատեսումներ է կատարում:

Մենք համամիտ ենք Գ. Ս. Վասիլչենկոյի պատկերացումների հետ այնքանով, որ նա մեծ տեղ է տալիս նյարդահումորալ մեխանիզմներին և միևնույն ժամանակ շեշտում հոգեկան գործունեության դերը լիբիդոյի առաջացման մեջ: Սեռական գրգռվածությունը, ի հայտ գալով օրգանիզմի նյարդահումորալ մեխանիզմների ակտիվացման շնորհիվ, ստեղծում է այդ գրգռվածությունից ձերբազատվելու պահանջմունք: Սակայն հայտնի է, որ պահանջմունքի գոյությունն ինքնին բավարար չէ գործողություն կատարելու համար: Հարկավոր է այդ գործողությանը մղող հզոր ուժ, որն էլ հենց սեռական հարաբերություն ունենալու մոտիվացիան է: Տղամարդկանց համար սեռական գրգռվածությունից ազատվելու միտքը և դրան ուղեկցող հուզական լարվածությունն արդեն իսկ սեռական հարաբերություն ունենալու բավարար մոտիվացիա է: Սակայն կանանց սեռական գրգռվածության առկայությունը (որը կարող է ամենևին էլ սուբյեկտիվ դիսկոմֆորտ չառաջացնել), դեռևս բավարար չէ, որպեսզի դրա հիման վրա ձևավորվի սեքսուալ մոտիվացիան: Դեռ ավելին, կանանց սեռական գրգռման սուբյեկտիվ զգացողությունը անմիջական կապ չունի գենիտալ գրգռման հետ [32]:

S. B. Levine-ի պատկերացմամբ [19, 20] սեռական ցանկությունը ընդգրկում է երեք էական բաղադրիչ՝

– կենսաբանական բաղադրիչ, որը հիմնված է սեռական ցանկության առաջացման նյարդահումորալ մեխանիզմների վրա: Սրա ապացույցը գենիտալ ինքնաբուխ կամ էնդոգեն գրգռումների առկայությունն է;

– իմացական-կոգնիտիվ բաղադրիչ, որն արտացոլում է հասարակության մեջ առկա սեքսուալ նորմերը և սպասումները;

– սեռական հարաբերության մոտիվացիա, որը սեռական ակտիվությանը մղող դրդապատճառն է:

Levine-ի մոտեցումը, ինչպես և Գ. Ս. Վասիլչենկոյինը, ընդգծում է զույգային դինամիկ գոյացությունների դերը, այնուհանդերձ, այն ունի կարևոր նշանակություն սեռական ցանկության համակարգային պատկերացման գործում, քանի որ առանձնացնում է սեքսուալ դրդապատճառների առկայությունը և դրանց մղող ուժը դեպի սեռական ակտիվություն:

Ըստ Levine-ի սեռական ցանկություն ունենալու համար հարկավոր է վերոնշյալ երեք բաղադրիչների ներկայությունը, չնայած դրանց միաժամանակյա գոյությունը պարտադիր չէ: Որպեսզի սեքսուալ դրդապատճառը մղի սեռական ակտիվության, բարդ մեխանիզմներ պիտի գործի դրվեն, որոնք ենթակա են տվյալ իրավիճակում որոշակի անհատական և զույգային գործոնների ազդեցության:

Եթե վերոնշյալ երեք գործոնները կազմում են սեռական ցանկության կորիզը, ապա խոսելով

սեռական ցանկության խանգարումների մասին, կարելի է ենթադրել, որ խոսքը գնում է երեք բաղադրիչներից որևէ մեկի, կամ նրանց միջև համաձայնության բացակայության մասին: Օրինակ, սեռական ցանկության նվազումը կարող է բացատրվել կոգնիտիվ բաղադրիչի և սեքսուալ դրդապատճառի միջև կապի բացակայությամբ, երբ սեքսուալ կոգնիտիվ բաղադրիչը չի համապատասխանում սեռական մերձեցմանը դրդող ներքին պահանջմունքին և սեռապես ակտիվ լինելու կամքին դեմ է:

Սեռական ցանկության և սեռական դրդապատճառների տարբերակումը ավելի համընդգրկուն է արտացոլում խնդրի էությունը, քանի որ թույլ է տալիս առանձնացնել սեռական ցանկության, դրդապատճառների և սեռական վարքի ինքնուրույն գոյությունը և գործունեությունը: Այս տեսանկյունով սեռական ցանկությունը ոչ թե *սուբյեկտիվ ապրում* է, այլ *ինտերսուբյեկտիվ ապրում*, քանի որ ցածր կամ բարձր ցանկությունը հաստատվում է սեփական *եսի* մեկ այլ ինքնուրույն ձևի հետ հարաբերության մեջ [27]:

Սեռական ցանկության և սեռական դրդապատճառների տարբերակումը կարևոր կլինիկական նշանակություն ունի և պետք է պատշաճ գնահատական ստանա: Մեր կարծիքը համընկ-

արդյունավետության որոշ դեպքեր կապված են այն հանգամանքի հետ, որ այցելուները դժվարանում են գիտակցել և ընդունել սեռական ցանկություն ունենալու մոտիվացիաները, հոգեկանի առավել խորքային մակարդակում այս դրդապատճառները գուցե չեն ստանում հուզական ամրապնդում: Այս է պատճառը, որ բուժման հանդեպ բարձր պատրաստակամություն դրսևորելով հանդերձ այցելուները չեն կատարում բուժական հանձնարարությունները:

Այս տեսակետին համամիտ են և այլ հեղինակներ [15], որոնք գտնում են, որ սեռական մոտիվացիայի փուլը պետք է առանձնացվի իբրև սեռական ցիկլի ինքնուրույն փուլ:

կոգնիտիվ բաղադրիչը վերաբերում է հասակակիցների և հասարակության կողմից ընդունված բարոյական նորմերին և սպասումներին: Այս բաղադրիչները ձևավորում են սեռական վարքի *արտաքին մոտիվացիան*: Ընդ որում ոչ միշտ են այդ բաղադրիչները արտացոլում ներքին սեռական պահանջմունքները, որոնք ձևավորում են սեռական ակտիվության *ներքին մոտիվացիան*: Վերջինս իրագործվում է ներքին սեքսուալ մոտիվների շնորհիվ, որոնք և ապահովում են սեռական հարաբերությունում ընդգրկվելու ներքին կամեցողությունը:

Այլ հետազոտողների կողմից նույնպես փորձեր են կատարվել սեռական ցանկության կոնցեպտը ներկայացնել կոգնիտիվ երևույթների լեզվով (սեռական պատկերացումներ, սեռական սպասումներ, սեռական երևակայություններ), որոնք անմիջական կապ չունեն սեռական ակտիվության հետ: Այս հեղինակների ենթադրությամբ, նշյալ երևույթները ներկայացնում են սեռական ապրումների մոտիվացիոն կողմը և կարող են անուղղակի չափանիշ ծառայել սեռական ցանկության չափման համար [26, 28], անգամ եթե որոշ դեպքերում չկա համապատասխանություն սեռական ցանկության սուբյեկտիվ ընկալման և սեռական ակտիվության միջև: Այս վերջինը կարող է միջանձնային հարաբերությունների հետ կապված լինել և հետագա հետազոտությունների կարիք ունի:

Սեռական ցանկությունը իբրև հուզական սիրո դրսևորում և դրանց միջև առկա փոխկապակցվածությունը արծարծված է բազում քննարկումներում՝ անտիկ դիցաբանությունից սկսած մինչև համաշխարհային գրականության, փիլիսոփայության, կրոնի, կլինիկական և սոցիալ հոգեբանության, մարդկային հարաբերությունները ուսումնասիրող բազմաթիվ այլ հեղի-

գեբանության ժամանակակից պատկերացումներով սիրո զգացմունքը սերտորեն կապված է սեռական ցանկության հետ [8, 22]:

Այս դիտարկումները իրենց հաստատումն են գտել վերջերս կատարած հետազոտություններում [24]: Հետազոտության նպատակն է եղել ուսումնասիրել սեռական ցանկության և սեռական ակտիվության դերը սիրահարված զույգերի հարաբերություններում և պարզել, թե դրանցից ո՞րն է առավել ամուր կապված սիրո զգացմունքի հետ, ինչպիսին է դրանց ազդեցությունը զույգի հարաբերությունների պահպանման գործում: Հեղինակը հանգել է այն եզրակացության, որ սեռական ցանկությունը ավելի ամուր է կապված սիրո զգացմունքի հետ, քան սեռական ակտիվությունը, «սեռական ակտիվությունը սիրո զգացմունքի ինտեգրալ բաղադրիչ չէ, ինչպիսին սեռական ցանկությունն է» [24]:

Ինչքան մեծ է սեռական ցանկությունը զուգընկերոջ նկատմամբ, այնքան քիչ հավանական է նրանց հարաբերությունների խզումը: Իսկ երբ չկա այդպիսի ցանկություն, զուգընկերները մտածում են նոր հարաբերություններ սկսելու մասին կամ կասկածի են առնում իրենց զուգընկերոջը հավատարիմ մնալու ձգտումը: Եվ վերջապես, ինչքան բարձր է սեռական ցանկության մակարդակը, այնքան մեծ է հարաբերությունների պահպանման հավանականությունը:

հետ ամենամոտ կապ ունեցող սեռականության դրսևորումն է. «Մասնավորապես, սեռական ցանկությունը նշանակալի դրական կորելյացիա ունի հուզական սիրո, բայց ոչ հաշվարկային սիրո հետ: Ի հավելումն, սեռական ակտիվությունը ամենևին կապված չէ վերոնշյալ երկու տեսակի սիրային ապրումների հետ»:

են այն իմաստով, որ երկարատև հարաբերությունների հիմքում ընկած է հուզական սիրո առկայությունը: Սեռական ցանկության խանգարումները հայտնվում են այն ժամանակ, երբ մարում է սիրո զգացումը: Այնուհանդերձ, որոշ զույգեր անգամ այս պարագայում պահպանում են սեռական հարաբերությունների հարաբերական հաճախականությունը, քանի դեռ ցանկությունների անհամապատասխանությունը կոնֆլիկտային չի դարձել: Մեր այցելուները նույնպես նշում են, որ իրենց հարաբերությունների սկզբում սեռական ցանկությունն ավելի բարձր էր, քան ներկայում, երբ անցել է սկզբնական սիրահարվածության զգացումը:

Սեռական ցանկությունը և սեռական վարքը, որոնք առաջանում են միջանձնային շփումների ընթացքում համակարգային երևույթներ են, որը լիովին հասկանալու համար պետք է հաշվի առնել յուրաքանչյուր անհատի ակտիվ մասնակցությունը իր մոտիվացիոն մշակումներում:

ներից կենտրոնականը, որը նպաստում է զուգընկերոջ նկատմամբ սեռական ցանկություն ունենալուն՝ անձի ինքնատարբերակման մա-

երկու հիմնարար կենսական ուժերի տարբերակման, զարգացման և հավասարակշռման կարողությունը: Դրանք են՝ այլ մարդկանց միանալու, նրանց հետ շփվելու ցանկությունը և ինքնուրույն մնալու, սեփական կյանքը ինքնուրույն տնօրինելու ցանկությունը: Սրանք մարդկային երկու հզոր մղումներ են՝ միավորումը, համախմբումը և բռնակալությունից խուսափումը: Ինքնատարբերակման կարողության կարևոր դրսևորումը ֆիզիկապես և հոգեպես այլ անձանց հետ կապված լինելով հանդերձ ինքնա-

մեծ ներդրում ունի միջանձնային հարաբերություններում սեռական ցանկության առաջացման գործում անձնային գործոնի կարևորության հաստատման մեջ [18]:

Համակարգային տեսանկյամբ խնդիրը դիտարկելով, պետք է հասկանալ, որ սեռական ցանկությունը բարդ սոցիալ կառույց է, որը ձևավորվում է ինտերակտիվ հարաբերությունների ընթացքում՝ ինտիմ և սեռական ապրումների փորձի և դրան տրվող նշանակության հիման վրա:

Մեր տեսանկյունով հոգեթերապևտիկ բուժման հիմնական նպատակներից մեկն է բացահայտել, թե ինչ իմաստներ է կրում *սեռական դրդապատճառը* տվյալ անձի մոտ և դրանց ձևափոխումը, ինչը կարող է բերել սեռական ցանկության վերաիմաստավորմանը, ի սկզբանե դրան տրված հոգեբանական նշանակության փոխարեն, չդիտարկելով սեռական ցանկությունը որպես արտաքին և իրավիճակային գործոններից կախվածություն ունեցող երևույթ: Եթե ներքին սեքսուալ մոտիվը աճում է դրական ուղղությամբ կամճի նաև սեռական ցանկությունը:

Գոյություն ունեն *նվազած սեռական ցանկության* հասկացության մի քանի տեսական մոտեցումներ, որոնք տարբեր մեկնաբանություններ են տալիս, թե ինչ է սեռական ցանկությունը:

DSM-IV-ի համաձայն նվազած սեռական ցանկության ախտորոշիչ չափանիշներն են՝

1. Սեռական երևակայության և ցանկության մշտական կամ ժամանակ առ ժամանակ առաջացող սակավություն կամ բացակայություն: Սակավության կամ բացակայության որոշումը կայացնում է բժիշկը՝ գնահատելով այն գործոնները, որոնք նորմայում ի զորու են ազդելու սեքսուալ ֆունկցիայի վրա, ինչպիսիք են՝ տարիքը, կենսական որոշակի պայմանները:

2. Խանգարումը առաջացնում է արտահայտված անհանգստություն կամ միջանձնային խնդիրներ:

3. Սեռական դիսֆունկցիան հետևանք չէ որևէ

նյութի ուղղակի ազդեցության (չարաշահման) կամ որևէ այլ հիվանդության:

Բժիշկը պետք է տարբերակի խանգարման տեսակը՝ առաջնային է, թե երկրորդային, համընդհանուր է, թե իրավիճակային, հոգեբանական է, թե պայմանավորված խառը գործոններով: Տարբերակումը պետք է նմանապես անց կացվի սեքսուալ ավերսիայից, որը բնորոշվում է իբրև ֆոբիկ ավերսիա կամ խուսափում սեռական կապից, որը անհանգստություն է պատ-

և վերլուծել են խնդրի շուրջ առկա գիտական գրականության, հետազոտությունների և կլինիկական փորձի տվյալները: Նրանք վերլուծության են ենթարկել կանանց սեռական դիսֆունկցիաները՝ համընդհանուր համաձայնության հիմքերով սահմանելու և դասակարգելու նպատակով հրավիրված գիտաժողովի տվյալները: Մշակված դասակարգման մեջ պիտի հաշվի առնվեր հոգեբանական և օրգանական ծագումնաբանությամբ խանգարումները, մշակվեին սեռական խանգարումով կանանց հետազոտման և բուժման ուղեցույցներ, պարզաբանվեր կանանց սեռականության անհայտ կողմերը և հետազոտական առաջնությունները: Նրանք առաջարկել են «կանանց սեռական դիսֆունկցիաների նոր ախտորոշիչ և դասակարգման համակարգ՝ հիմնված ինչպես ֆիզիոլոգիական, այնպես էլ հոգեբանական և անձնային դիսքրեսի չափանիշների վրա [6], որն արտացոլում է խնդրի ամենաիրատեսական և ամբողջական

առաջարկում են կնոջ սեռական դիսֆունկցիայի մոդել, որն առաջնություն է տալիս այնպիսի գործոններին, ինչպիսիք են ստանձնած ամուսնական պարտավորությունը և հաջող աֆեկտիվ շփումը կանանց սեռական ցանկության հոգեֆիզիոլոգիական մեխանիզմներում:

ռական ցանկության խանգարումները պահանջում են *բազմատարր* բուժական մոտեցում, որը հաշվի է առնում, որ «ցածր մղում գոյություն չունի ինքնստինքնյան, այն խառնիճաղանջ կերպով միահյուսված է ծնողական ընտանիքում սեռի և սեռականության շուրջ տիրող մտքերի և զգացմունքների, անձնական մոտիվացիաների և սեփական կերպարի, իբրև որոշակի սեքսուալությամբ և զգայականությամբ օժտված անձի ներկայիս վարքաձևերի հետ... յուրաքանչյուր առանձին դեպքի համար էական տարրերի գնահատման պրոտոկոլի մշակմանը ուղղված հետագա հետազոտությունները մեծ ներդրում կունենան»:

Մեր հիմնական նպատակներից մեկը ներկայացվող խնդրի համակարգային պատկերացմանը ինչ-որ բանով օժանդակելն է՝ շեշտը դնելով հարաբերությունների մեկնաբանության և այցելուների սեռական փորձին վերաբերող որոշակի պատմություններ վրա, որոնք վերաբերում են հատկապես հոգեսեռական զարգացման ընթացքում տեղ գտած աղավաղումներին, հուզական խանգարումներին, սեքսուալ կոմունիկացիային, սեքսուալ ինքնավստահությանը և մարմնի նկատմամբ վերաբերմունքին: Այս ամենի հիման վրա կմշակվի անհատական բուժման պլան՝ համատեղ մշակելով առավել ֆունկցիոնալ պատմություններ, որը ուղեցույց կլինի այցելուի հետագա սեռական կյանքում:

*Поступила 02.02.07*

## Современные представления о половом влечении и их клиническая оценка

Н. Р. Нерсисян

Статья посвящена обзору литературы по современным представлениям о половом влечении (либидо) и их клинической оценке. Подчеркнута роль личностных и системных факторов в образовании полового влечения. Сексуальная мотивация рассматривается как отдельная фаза сексуального цикла, которая предшествует фазе полового влечения. Автор считает, что главной целью психотерапии нарушений полового влечения должно быть обнаружение сексуальной мотивации у данного пациента и ее переоценка. Сексуальное влечение ни в коем случае не должно рассматриваться как явление, зависящее только от внешних воздействий и ситуационных факторов.

## Contemporary concepts on sexual desire and their clinical assessment

N.R. Nersisyan

The analysis of contemporary concepts of sexual desire is presented. It is considered that personal and systemic factors have important roles in experiencing sexual desire. Sexual motivation is included in the human sexual response cycle as a distinct phase which is followed by the sexual desire phase. The author suggests that the main goal of psychotherapeutic interventionin case of low sexual desire should be the discovery and transformation of the "sexual motive," which could lead to the resignification of sexual desire as something of its own, not as a behavior dependent on external or circumstantial factors.

### Литература

1. *Анохин П. К.* Биология и нейрофизиология условного рефлекса. М., 1968.
2. *Анохин П. К.* Узловые механизмы функциональной системы как аппарата саморегуляции. В кн.: Очерки по физиологии функциональных систем. М., 1975.
3. *Васильченко Г. С.* Общая сексопатология. Руководство для врачей, М., 2005.
4. *Судаков К. В.* Биологические мотивации. М., 1971.
5. *Ухтомский А. А.* Принцип доминанты. В кн.: Новое в рефлексологии и физиологии нервной системы. М.-Л., 1925.
6. *Basson R., Berman J., Burnett A., Derogatis L., Ferguson D., Fourcroy et al.* Report of the international consensus development conference on female sexual dysfunction: definitions and classifications, The Journal of Urology, 2000, 163: 888-893.
7. *Beck J.* Gayle Hypoactive Sexual Desire Disorder: An Overview. Journal of Consulting and Clinical Psychology, 1995, 63: 919-927.
8. *Cajiao Crenshaw T. L.* The alchemy of love and lust: How our sex hormones influence our relationships. Pocket Books, 1997.
9. *Davies S., Katz J., Jackson J. L.* Sexual desire discrepancies: Effects on sexual and relationship satisfaction in heterosexual dating couples, Archives of Sexual Behavior, 1999, 28:553-67.
10. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (DSM-IV), The American Psychiatric Association, Washington, DC:, January 1995.
11. *Erikson E.H.* Childhood and society. New York: Norton, 1964.
12. *Fisher H.* A natural history of mating, marriage, and why we stray: Anatomy of love. New York, 1992.
13. *Freud S.* Sexuality and the psychology of love. A Touchstone Book, 1997.
14. *Fromm E.* The art of loving. New York, 1956.
15. *Hurlbert D., Hurlbert M., Apt C., Pierce A.* Sexual compatibility and the sexual desire-motivation relation in females with hypoactive sexual desire disorder, Behavior Modification, 2000, 24:325-347.
16. *Kaplan H. S.* The sexual desire disorders: dysfunctional regulation of sexual motivation. New York, 1995.
17. *Kaplan H. S., Klein F. D.* Sexual aversion, sexual phobias and panic disorder. New York, 1987.
18. *Kemberg* In: Principles and Practice of sex therapy Lieblum S. and R. Rosen, Eds., New York, 2000.
19. *Levine S. B.* The nature of sexual desire: a clinician's perspective, Arch. Sex. Behav., 2003; 32:279 -285.
20. *Levine S. B.* Reexploring the concept of sexual desire, Journal of Sex & Marital Therapy, Vol. 28, 1, January-February 2002.
21. *LoPiccolo J., Pridal C.* Multielement Treatment of Desire Disorders: Integration of Cognitive,Behavioral, and Systemic Therapy. In: Principles and practice of sex therapy, ed. S. Leiblum, R. Rosen, 3d ed., New York, 2000, 57-81.
22. *Paz O.* Amor y erotismo, Semana, 15 March 1994, p.58-63.
23. *Regan P. C., Berscheid E.* Gender differences in beliefs about the causes of male and female sexual desire, Personal Relationships, 1995, 2: 345-358.
24. *Regan P. C.* Of lust and love: Beliefs about the role of sexual desire in romantic relationships, Personal Relationships, 1998, 5: 139-157.
25. *Regan P. C.* The role of sexual desire and sexual activity in dating relationships, Social Behavior and Personality, 2000, 28: 51-60.
26. *Regan P. C.* Hormonal correlates and causes of sexual desire: A review, The Canadian Journal of Human Sexuality, 1999, 8: 1-16.
27. *Salgado C.* An integrative approach for the treatment of hypoactive sexual desire in women, North Miami Beach, Florida, May, 2003 , 9-10.
28. *Sherwin B.B.* Estrogen and cognitive functioning in women, Endocrine Reviews, 2003, 24 (2): 133-151.
29. *Snarch D.* Constructing the sexual crucible: An integration of sexual and marital therapy. New York, 1991.
30. *Snarch D.* Inside the sexual crucible: The search for intimacy, Family Therapy Networker, 1993, March-April, p.40-48.
31. *Snarch D.* Sexual-marital therapy with mature couples, Family Therapy News, 26(3), p.21-23.
32. *Willibrord C.M., Schultz Wiejmar* Vaginal plenthysmography in women with dyspareunia, Journal of Sex Research, May, 1998.

УДК 615.3-002

# Влияние мази из семян лоха узколистного на процесс регенерации ожоговой раны в эксперименте

М.Г. Баласанян *, А.Г. Жамгарян *, Г.В. Ягджян **, Д.С.Григорян ***, О.В.Шамахян * **

**Кафедра фармацевтической химии*
***Кафедра пластической реконструктивной хирургии и микрохирургии ЕрГМУ им. М.Гераци*
**** Центр травматологии, ортопедии, ожогов и радиологии*

*375025, Ереван, ул. Корюна, 2*

*Ключевые слова*: лох узколистный, ожоговая травма, ранозаживляющее действие

Важным направлением в терапии ожоговых ран с целью купирования воспаления и стимулирования процесса ранозаживления, несомненно, является местное применение веществ с антиоксидантным действием [7]. Этим объясняется эффективность применения средств, содержащих флавоноиды, как соединений фенольного происхождения с выраженной антиоксидантной активностью [5, 14].

Хорошо известно, что термическая травма вызывает выброс цитокинов и простагландинов, в результате чего усиливается взаимодействие между лейкоцитами, тромбоцитами и клетками эндотелия [6]. При этом активация лейкоцитов, в первую очередь полиморфноядерных, и тромбоцитов ведет к увеличению образования активных форм кислорода и азота, что приводит к повреждению эндотелиоцитов микроциркуляторного русла и нарушению проницаемости капилляров. Проявляется дисбаланс между активностью радикалопродуцирующей и антиоксидантной систем, в результате чего накапливаются свободные радикалы, что сопровождается резкой интенсификацией процессов ПОЛ как в зоне паранекроза, так и в прилегающих тканях. Все эти нарушения являются причиной формирования зон вторичного некроза и увеличения глубины поражения тканей [5, 10, 14].

Флавоноиды с наличием в их молекулах фенольной гидроксильной группы легко окисляются при взаимодействии со свободными радикалами, проявляя высокую скавенджерную способность. Кроме того некоторые флавоноиды [15] усиливают действие эндогенных антиоксидантов, а также ингибируют активность фермента ксантиноксидазы, тем самым предотвращая образование супероксид радикала. Более того, флавоноиды обладают также и способностью нейтрализовать один из самых мощных повреждающих ткани агентов – пероксинитрит радикал, который образуется при взаимодействии оксида азота со свободными радикалами. Приведенные данные полностью обосновывают широкое применение при лечении ожоговых ран, наряду с синтетическими средствами, препаратов различных лекарственных растений с высоким содержанием флавоноидов.

В проведенных нами ранее исследованиях [1, 2, 12] было показано, что семена лоха узколистного (*Elaeagnus angustifolia L.*), обладая высоким содержанием флавоноидов, проявляют довольно выраженную противовоспалительную и обезболивающую активность. Эти данные явились основой для исследования эффективности мази на основе экстракта из семян лоха узколистного как средства, стимулирующего процессы регенерации при ожоговых травмах.

## Материал и методы

Сбор плодов *Elaeagnus angustifolia L.* был проведен в Аштаракском марзе в период октябрь-ноябрь 2004 г. Идентификация сырья лоха узколистного проводилась согласно макро- и микроскопическому анализу.

*Получение мази.* 5г сухого экстракта, полученного по ранее описанному методу [3], растирали с небольшим количеством воды (несколько капель) до получения густой массы. При постоянном перемешивании частями добавляли 45 г эмуль-

сионной мазевой основы типа SS –4 до получения однородной массы. Полученную мазь хранили при 4-5°С.

Исследования ранозаживляющей активности проводились на 28 белых беспородных крысах-самцах массой 180–200г, разделенных на 2 группы по 14 крыс в каждой. У первой группы крыс отмечали сроки отторжения струпа и заживления ран, а у второй – на 4, 7, 10 и 14-е сутки определяли pH раневой поверхности и проводили бактериологическое исследование раневого отделяемого.

С целью моделирования термического ожога к депилированной коже крыс под эфирным наркозом прикладывали нагретую прямоугольную пластину, в результате чего животные получали контактный ожог IIB-IIIA степени. Полученная ожоговая площадь не превышала 16% поверхности тела крысы. У первой группы крыс использовалась пластина размером 2х4см, которая прикладывалась к боковой поверхности туловища крысы сначала справа (контрольный участок), а после повторного нагрева – слева (участок наблюдения). У второй группы животных пластина размером 3х4см, разогретая до 200°С, прикладывалась к депилированной коже в центре спинной части туловища. Начиная со вторых суток после получения ожога, дважды в день проводилась аппликация мази на ожоговый струп участка наблюдения, а на контрольный участок наносилась мазевая основа SS – 4 эмульсионного типа (Al-Fayasel Laboratories, Amman-Jordan).

Определение ранозаживляющей активности мази проводилось оценкой изменений площади раневой поверхности контрольного и участка наблюдения с применением метода планиметрии по модифицированной технике Garros et al. [11, 13] с помощью компьютерной графической программы Adobe® Photoshop CS [9].

Для проведения бактериологического исследования раневого отделяемого стерильным ватным тампоном брали мазок с поверхности раны, после чего тампон помещали в стерильную маркированную пробирку и отправляли в бактериологическую лабораторию. Для выявления микроорганизмов кишечной группы проводились посевы на питательную среду «агар-Эндо», золотистого стафилококка – на желточно-солевой агар, а грибков – на среду «Самуро».

На 4, 7, 10 и 14-е сутки эксперимента определялся pH раневой (ожоговой) поверхности с помощью pH-метра мультитест ИПЛ-112 (Семико).

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью электронной таблицы Microsoft Excel 2000 [4]. Достоверность отличия опытных данных от контрольных значений рассчитывалась с использованием t-критерия Стьюдента.

## Результаты и обсуждение

Анализ данных, полученных при оценке площади поверхности ожоговой раны, позволил выявить (рис.1) ранозаживляющую способность мази из

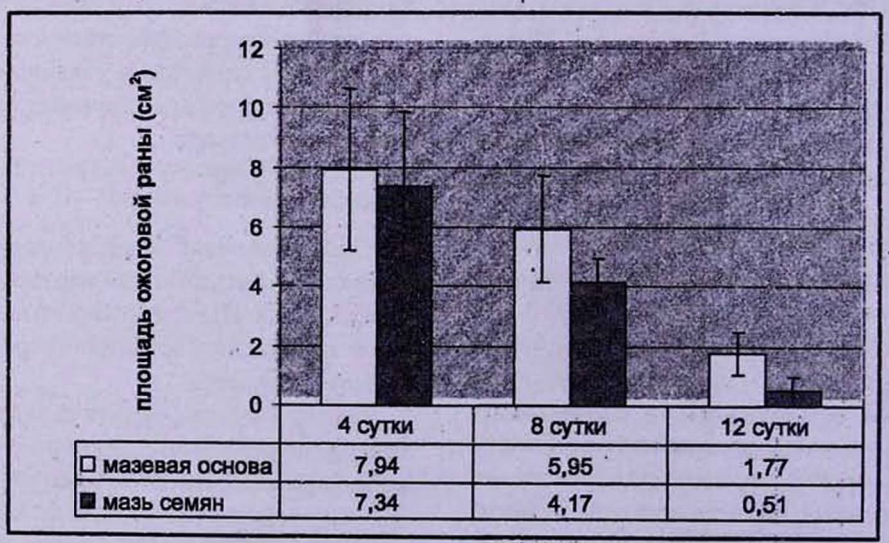



Рис. 1. Площадь поверхности ожоговой раны при применении мази экстракта семян лоха узколистного

экстракта семян лоха узколистного. Так, у всех животных участки ожоговой раны, подвергнутые действию мази, заживали раньше контрольных участков. При этом на 4-е сутки изменения площади ожоговой раны по сравнению с контрольным участком не отмечалось. Однако уже на 8-е и 12-е сутки наблюдалось статистически достоверное уменьшение поверхности ожоговой раны по сравнению с контролем на 29,8% ($p<0,05$) и 71,2% ($p<0,01$) соответственно.

С целью выявления процессов, лежащих в основе ранозаживляющей способности мази семян лоха узколистного, нами была проведена серия экспериментов по исследованию антибактериальной активности, а также определению изменений pH поверхности раны в условиях термического ожога.

*Таблица*

*Влияние мази экстракта семян лоха узколистного на микрофлору раневого отделяемого в различные сроки исследования (+ - скудный, ++ -умеренный, +++ - обильный рост)*

| Микробная флора | 4-е сутки | | 7-е сутки | | 10-е сутки | | 14-е сутки | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | контр. | преп. | контр. | преп. | контр. | преп. | контр. | преп. |
| *Proteus vulgaris* | - | + | + | - | + | + | - | + |
| *Staphylococcus aureus* | - | - | + | + | + | ++ | ++ | ++ |
| *Staphylococcus epidermidis* | ++ | +++ | + | + | - | - | - | - |
| *Escherichia coli* | - | ++ | ++ | ++ | + | + | + | + |
| *Klebsiella* | + | - | - | + | + | - | + | - |
| *Pseudomonas aeruginosa* | - | - | - | ++ | - | + | + | + |

Результаты микробиологического исследования раневого отделяемого показали, что на контрольном участке высевалась различная микробная флора (таблица). Наиболее часто, особенно на 7, 10 и 14-е сутки, определялся *Staphylococcus aureus и Escherichia coli.* В единичных наблюдениях высевались *Proteus vulgaris, Staphylococcus epidermidis, Klebsiella, Pseudomonas aeruginosa*, у двух крыс была выявлена даже грибковая флора.

В группе животных, которым проводилась аппликация мази, не удалось обнаружить заметного снижения количества колоний в раневом отделяемом. При сопоставлении полученных нами результатов с литературными данными оказалось, что поиск антимикробной и антифунгальной активности у семян лоха узколистного не был увенчан успехом и в исследованиях других авторов [16].

Совершенно иные результаты были получены при определении pH раневой поверхности в различные сроки экспериментального ожога. Как свидетельствуют полученные данные (рис.2), применение мази экстракта семян лоха узколистного на 4-е и 7-е сутки не приводит к заметному изменению pH, однако уже на 10-е и 14-е сутки отмечается статистически достоверное ($p<0,05$) снижение pH раневой поверхности по сравнению с контролем на 0,15 и 0,2 единицы соответственно.

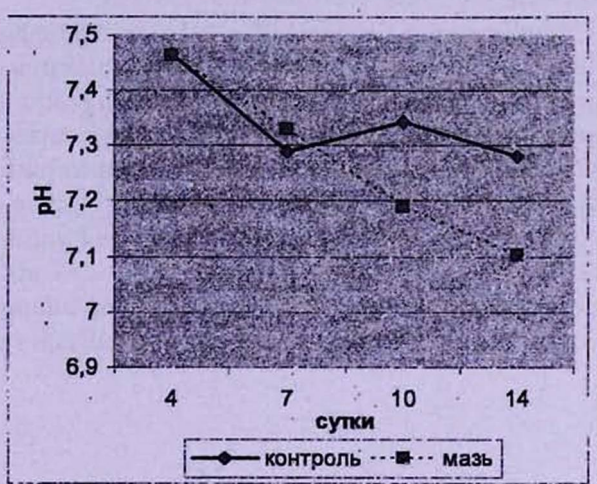



Рис. 2. Изменение pH раневой поверхности в различные сроки экспериментального ожога у крыс

Объяснить отмеченное отклонение pH тем, что, как уже отмечалось ранее, экстракт семян лоха узколистного сам по себе имеет кислую реакцию среды (pH=5), в связи с содержанием в нем свободных органических кислот, было бы не правомочно, поскольку снижение pH раневой поверхности в условиях применения мази не наблюдается ни на 4-е, ни на 7-е сутки эксперимента.

Таким образом, полученные в результате

эксперимента данные свидетельствуют о наличии у мази из экстракта семян лоха узколистного ранозаживляющей активности. Указанная активность, по-видимому, обусловлена наличием в мази флавоноидных фракций, которые, как было представлено ранее, обладают выраженной антиоксидантной активностью и тем самым снижают риск окислительных повреждений клеток и тканей, способствуя более быстрому заживлению термических ран. При этом в описанном эффекте немаловажным явилась способность мази снижать pH раневой поверхности, поскольку, согласно литературным данным [8], снижение pH положительно сказывается на течении раневого процесса, способствуя регенерации тканей после ожоговых травм.

Полученные данные позволяют предложить применение мази на основе сухого экстракта семян лоха узколистного в составе различных комплексных препаратов при лечении ожоговых травм.

*Поступила 21.02.07*

## Փշատ ենղատերևի սերմերից ստացված քսուքի ազդեցությունը այրվածքային վերքերի ռեգեներացիոն պրոցեսի վրա փորձարարական պայմաններում

Մ.Գ. Բալասանյան, Ա.Գ.Ժամհարյան, Գ.Վ.Յաղջյան, Դ.Ս.Գրիգորյան, Հ.Վ.Շամախյան

Հետազոտվել է փշատ ենղատերևի սերմերից ստացված քսուքի վերք լավացնող ազդեցությունը թերմիկ այրվածքների վրա փորձարարական պայմաններում: Պարզվել է, որ քսուքը արագացնում է այրվածքների ռեգեներացիան, ինչն արտահայտվում է վերքի մակերեսի փոքրացմամբ հետազոտման 8 և 12-րդ օրը համապատասխանաբար 29,8 ($p<0,05$) և 71,2%-ով՝ ($p<0,01$) ստուգիչ խմբի համեմատ: Նշված ազդեցությունը պայմանավորված է հավանաբար բույսում ֆլավոնոիդների բարձր տոկոսային պարունակությամբ, որոնք հանդիսանում են հզոր հակաօքսիդանտային միջոց: Ստացված ազդեցության մեխանիզմների բացահայտման ընթացքում պարզվել է, որ սերմերից ստացված քսուքը չի ցուցաբերում հակամանրէային ակտիվություն, սակայն փոքրացնում է այրվածքային մակերեսի pH-ը, ստեղծելով բարենպաստ պայմաններ վերքի լավացման համար:

## Influence of ointment from Elaeagnus angustifolia seeds on the process of regeneration in burn injury in experiment

M.G. Balasanyan, A.G.Zhamharyan, G.V. Yaghdjyan, D.S. Grigoryan, H.V. Shamakhyan

The regeneration ability of the ointment from Armenian flora silver berry (Elaeagnus angustifolia) seeds in conditions of thermal burn has been studied. The carried out experiments evident that the area of surface was decreased on the 8th and 12th days after inducing thermal burn by 29,8 % ($p<0,05$) and 71,2% ($p<0,01$) consequently compared with control group. It has been found out that the ointment reduces pH of burn surface without causing any changes in bacterial flora. It is concluded that the regeneration activity of plant may be mediated by flavonoids.

## Литература


1. *Баласанян М.Г., Вардазарян Н.Д., Жамгарян А.Г., Хуршудян К.Л.* Противовоспалительная активность экстракта семян лоха узколистного. Мед. наука Армении НАН РА, 2006, 4, с. 33-39.
2. *Жамгарян А.Г.* Исследование влияния различных факторов на экстракцию дубильных веществ и флавоноидов из разных частей плодов лоха узколистного. Лекарства и медицина, 2005, 1, с. 63-66.
3. *Жамгарян А.Г., Баласанян М.Г.* Исследование антиноцицептивной активности экстрактов из различных частей плодов лоха узколистного. Мед. наука Армении НАН РА, 2005, 2, с. 22-25.
4. *Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н.* Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. Киев, 2000, с. 320.
5. *Легеза В.И., Галенко-Ярошевский В.П., Зиновьев Е.В. и др.* Влияние новых раневых покрытий на заживление термических ожогов кожи при острой лучевой болезни. Бюл. эксперим. биологии и медицины, 2004, т. 138 (9), с.351-355.
6. *Михальчик Е.В., Иванова А.В., Ануров М.В., Титкова С.М., Пеньков Л.Ю., Коркина Л.Г.* Профилактическое и лечебное действие комплексного антиоксидантного препарата при ожоговой травме у крыс. Бюл. эксперим. биологии и медицины, 2004, т. 138 (9), с.299-301.
7. *Перетягин С.П., Дмитриев Д.Г., Вишков С.А., Стручков А.А.* Открытое наблюдательное многоцентровое исследование эффективности и безопасности раневого покрытия "Воскопран" (салфетки). Русский медицинский журнал, 2003, т. 11, 21, с. 28-31.
8. *Фесенко В.П., Кривошеин Ю.С., Могилястый А.А.* Экспериментальное обоснование применения мирамистина для лечения гнойных ран в условиях нарушенного периферического кровообращения. Ж. Вестник научных исследований, 1995, 6, с. 15-19.
9. Adobe Systems Inc. San Jose, CA, USA. 2003.
10. *Dincer Avlan, Hakan Taskinlar, Lilufer Tamer, Handan Camdaviren, Hakan Ozturhan, Candan Ozturk, Selim Aksoyek.* Protective effect of trapidil against oxidative organ damage in burn injury, Burns, 2005, 31, p. 859-865.
11. *Garros I.D., Campos A.C., Tambara E.M.* Extract from Passiflora edulis on the healing of open wounds in rats: morphometric and histological study, Acta Chir. Bras., 2006, 21, p.55-65.
12. *Hosseiny J., Semnanian S., Javan M.* Antinociceptive and anti-inflammatory effects of Elaeagnus angustifolia fruit extract, J. of Ethnopharmacology, 2000, 72, p. 287-292.
13. *Hsu O.K., Gabr E., Steward E. et al.* Pharmacologic enhancement of rat skin flap survivai with topical oleic acid, Plast. Reconstr. Surg., 2004;113(7):2048-54.
14. *Jureta W. Horton* Free radicals and lipid peroxidation mediated injury in burn trauma: the role of antioxidant therapy, Toxicology, 2003, 189, p. 75-88.
15. *Robert J. Nijveldt, Els van Nood, Danny E.C. van Hoorn, Petra G. Boelens, Klaske van Norren, Paul A.M. van Leeuwen* Am. J. of Clin. Nutrition, 2001., 74, 4, p. 418-425.
16. *Shahidi Bonjar G.H., Aghighi S., Karimi Nik A.* Antibacterial and antifungal survey in plants used in indigenous herbal-Medicine of south east regions of Iran, J. of Biol. Sci., 2004, 43, p. 405-412.

УДК 577.1+612.82

# Տաճականի նյարդապաշտպանիչ ազդեցությունները սակավաշարժության պայմաններում

Ա.Ս. Հովհաննիսյան

*Մ. Հերացու անվ. ԵՊԲՀ, դեղաբանության ամբիոն*

*375025, Երևան, Կորյունի 2*

*Բանալի բառեր.* սակավաշարժություն, գլխուղեղի կեղև, ճարպերի գերօքսիդացում, տաճական

Բջջում ազատ ռադիկալների և օքսիդիչների գերառաջացումը բերում է թաղանթների ամբողջության խախտմանը, բջջակմախքի վնասմանը և ԴՆԹ-ի մասնատումների ու մուտացիաների առաջացմանը: Սակայն ԴՆԹ վերանորոգող համակարգերի շնորհիվ ազատ ռադիկալների առաջացրած վնասները համուղղվում են, վնասված սպիտակուցները և ճարպաթթուները քայքայվում, իսկ նրանց փոխարեն սինթեզվում են նորերը: Այս ամենի արդյունքում բջիջը վերականգնում է իր գործունեությունը [14]:

Հյուսվածքներում ազատ ռադիկալներն ու նրանց ածանցյալները ցածր կոնցենտրացիաներով առաջանում են նաև նորմալ պայմաններում և մասնակցում են անոթային տոնուսի, թթվածնի խտության ընկալման և նրա միջոցով հսկվող գործընթացների, տարբեր քաղանթային ընկալիչներից ազդանշանների հաղորդման, բջջի օքսիդավերականգնիչ հոմեոստազի կարգավորման կարևորագույն ֆիզիոլոգիական պրոցեսներին [27]: Սակայն այն դեպքում, երբ ազատ ռադիկալների առաջացումը գերազանցում է բջջի հակաօքսիդանտային պաշտպանությունը, առաջանում են անդարձելի վնասումներ, որոնք բերում են բջջի մահվան [5, 11]:

Ինչպես հայտնի է, ազատ ռադիկալների գերառաջացումն ու ճարպերի գերօքսիդացման (ՃԳՕ) պրոցեսների խթանումը համարվում է ցանկացած սթրեսային հիվանդության պարտադիր օղակներից մեկը [4]: Ընդ որում, հարկ է նշել, որ օրգանիզմում օքսիդացիոն գործընթացների հանդեպ առավել մեծ զգայունություն է դրսևորում նյարդային հյուսվածքը, հատկապես՝ գլխուղեղի կեղևը: Այս առումով, առանձնահատուկ ուշադրության կարող են արժանանալ հիպոկինետիկ սթրեսը (քաղաքակիրթ երկրներում համարվում է ժամանակակից կենսակերպի հատուկ դրսևորում) և նրա պայմաններում ՃԳՕ գործընթացների ինտենսիվության տեղաշարժերը գլխուղեղի կեղևում: Հարկ է նշել, որ գլխուղեղի կեղևում ազատ ռադիկալների առաջացման և ՃԳՕ ռեակցիաների տեղաշարժերի զարգացմանը կարող են նպաստել նաև սակավաշարժության (ՍՇ) պայմաններում դիտվող ուղեղային արյան շրջանառության խանգարումները [10]:

Ներկայումս սթրեսային ազդեցությունների հզոր աճի պայմաններում առողջության պահպանման նպատակով լայնորեն կիրառում են սննդային հավելումներ և բուսական ծագում ունեցող դեղանյութեր: Վերջիններից հատուկ ուշադրության կարող է արժանանալ գինկգո բիլոբայի մզվածք Egb 761-ը (տաճական): Այն հանդիսանում է խիստ ստանդարտացված, կենսաֆլավոնոիդներով հարուստ դեղանյութ, որն օժտված է արտահայտված հակաօքսիդանտային և ուղեղային արյան շրջանառությունը բարելավող ազդեցություններով [6, 8, 9, 16, 23, 29]:

Ելնելով վերը նշվածից՝ տվյալ հետազոտության նպատակն է հանդիսացել ուսումնասիրել ՍՇ պայմաններում ՃԳՕ պրոցեսները գլխուղեղի կեղևում և պարզաբանել դրանց, ինչպես նաև տեղային ուղեղային արյունահոսքի (ՏՈՒԱ) տեղաշարժերի վրա տաճականի քողած հնարավոր համուղղիչ ազդեցությունները:

## Նյութերը և մեթոդները

Փորձերը կատարվել են 130-150գ զանգվածով 180 արու առնետների վրա: Առնետները բաժանվել են 3 խմբի, որոնք գտնվել են համապատասխանաբար 15-, 30- և 45-օրյա ՍԾ պայմաններում: Յուրաքանչյուր խումբն իր հերթին բաժանվել է 3 ենթախմբի: Առաջին ենթախմբի առնետները գտնվել են նորմալ վիվարիումի պայմաններում: Երկրորդ ենթախմբի առնետները գտնվել են ՍԾ պայմաններում: Երրորդ ենթախմբի առնետներին, որոնք գտնվել են ՍԾ պայմաններում, ամեն օր ենթաորովայնային ուղիով ներարկվել է տանական 15մգ/կգ/օրական դեղաչափով:

ՏՈՒԱ-ը որոշվել է նեմբուտալային անզգայացման տակ (40 մգ/կգ)՝ լազերային դոպլեր ֆլոումետրի օգնությամբ: ՍԾ յուրաքանչյուր շրջանից հետո առնետները ենթարկվել են գլխատման, անջատվել է գլխուղեղի կեղևը և անմիջապես սառեցվել հեղուկ ազոտում: Հյուսվածքներից պատրաստվել են 5%-անոց հոմոգենատներ, որոնք այնուհետև ցենտրիֆուգվել են 0-4°C-ի պայմաններում: Ստացված վերնատանտային հեղուկները օգտագործվել են հետագա կենսաքիմիական ցուցանիշների որոշման նպատակով: Առնետների գլխուղեղի կեղևում NADPH-կախյալ (ՆԿԳ) և ասկորբատկախյալ (ԱԿԳ) օքսիդացման ինտենսիվությունը որոշվել է ըստ Ա.Լ. Արչակովի և համահեղինակների [2]: Մալոնային երկալդեհիդի (ՄԵԱ) և ընդհանուր քիոլային խմբերի (ԸՔԽ) մակարդակը որոշվել է համապատասխանաբար ըստ Տ. Խոշիոկայի [28] և Լինդսեյ Ա. Մեդլակի [25]: ՍՕԴ-ի, կատալազի և գլուտաթիոն ռեդուկտազի (ԳՌ) ակտիվությունները համապատասխանաբար որոշվել են համաձայն Մ. Նիշիկիմիի [18], Տ.Տ. Բերեզովի [1] և Ռ.Ե. Պինտոյի [22]: Սպիտակուցի մակարդակը որոշվել է ըստ Լոուրիի [15]:

Բոլոր տվյալները բերված են M±SD տեսքով: Խմբերի միջև վիճակագրորեն հավաստի փոփոխությունների առկայությունը որոշվել է ըստ Man–Whitney U և ըստ Wilcoxon թեսթերի, $p<0.05$-ի դեպքում խմբերի միջև փոփոխությունը ընդունվել է որպես վիճակագրորեն հավաստի:

## Արդյունքները և դրանց քննարկումը

Ինչպես հայտնի է, ԿՆՀ-ը խաղում է վճռորոշ դեր սթրեսային ռեակցիաների դրսևորման և կարգավորման մեջ: Ընդ որում, սթրեսային ազդեցությունների առաջնային ազդանշանի դերում հանդես է գալիս ճարպերի գերօքսիդացման ռեակցիաների խթանումը [4]: Սակայն հարկ է նշել, որ յուրաքանչյուր սթրեսային ազդակ բնութագրվում է ԿՆՀ-ի վրա թողած ազդեցության իր առանձնահատկություններով: Տվյալ հետազոտության արդյունքում պարզվեց, որ հիպոկինետիկ սթրեսը ՍԾ 15-, 30- և 45-րդ օրերին, համեմատած ազատ հսկիչ խմբի հետ, բերում է ՆԿԳ զգալի խթանմանը համապատասխանաբար 81,55, 45,85 և 70,76%-ով (աղ. 1): ԱԿԳ ինտենսիվությունը փոփոխության է ենթարկվում և նվազում է ՍԾ 30- և 45-րդ օրերին համապատասխանաբար 35,85 և 38,59%-ով: Ազատ ռադիկալների առաջացմանը բերող նշված համակարգերի ակտիվության փոփոխությունները կարելի է բացատրել գլխուղեղի կեղևի ֆունկցիոնալ ակտիվության և հիպոկինետիկ սթրեսի նյարդահումորալ տեղաշարժերով: Այսպես. ՍԾ առավելապես սոմատոսենսոր բաղադրիչի հետևանքով զգալիորեն ընկնում է գլխուղեղի զգայաշարժիչ կեղևի ֆունկցիոնալ ակտիվությունը, որն էլ իր հերթին կրերի նրանում նյութափոխանակության մակարդակի և ԱԵՖ-ի սինթեզի նվազմանը: Վերջինիս հետևանքով ՍԾ ընթացքում աստիճանաբար կխախտվի միտոքոնդրիումների թաղանթների կառուցվածքային ամբողջականությունը, որն էլ կանդրադառնա ԱԿԳ պրոցեսների վրա: Մյուս կողմից, միտոքոնդրիումների ֆունկցիոնալ ակտիվության նվազման հետևանքով կդիտվի $NADH/NAD^+$ և $NADPH/NADP^+$ հարաբերությունների մեծացում, որն էլ կրերի ՆԿԳ-ն խթանմանը [24]: ՆԿԳ պրոցեսների ինտենսիվացումը կարող է պայմանավորված լինել նաև ՍԾ պայմաններում արյան մեջ ստերոիդ հորմոնների մակարդակի տատանումներով: Դա կարելի է բացատրել գլյուկոկորտիկոիդների՝ ցիտոքրոմ P450-ի էքսպրեսիան խթանող ազդեցությամբ [26]:

Քանի որ ՆԿԳ խթանման պատճառ կարող է լինել նաև օջախային իշեմիայի հետևանքով իշեմիկ օջախ ներթափանցած նեյտրոֆիլների ակտիվացումն ու նրանցում շնչական «պայթյունի» զարգացումը [20], մեր հաջորդ քայլը եղավ ՍԾ պայմաններում գլխուղեղի կեղևում տեղային ուղեղային արյունահոսքի ուսումնասիրումը:

*Աղյուսակ 1*

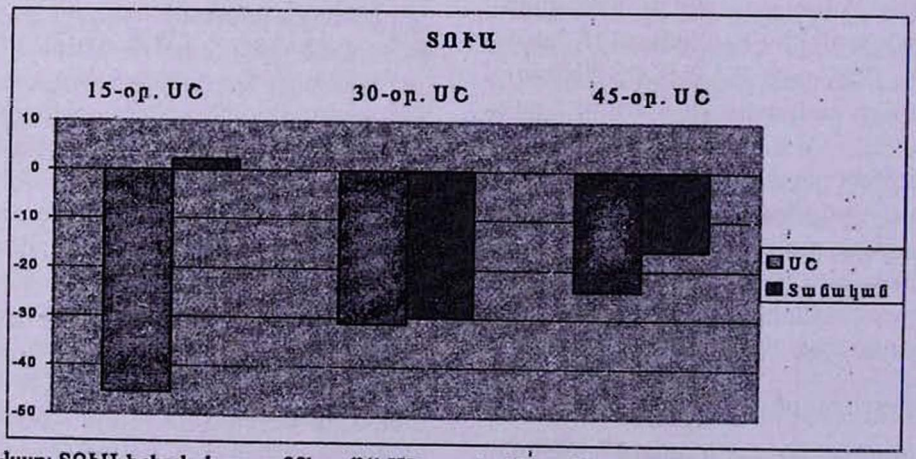
*ՍԾ պայմաններում ՆԿԳ և ԱԿԳ ինտենսիվության և ՄԵՍ-ի մակարդակի փոփոխությունները գլխուղեղի կեղևում (M±SD)*

| Խումբ | | ՆԿԳ | | ԱԿԳ | | ՄԵՍ | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | (ՆՄ/մգ) | % | (ՆՄ/մգ) | % | (ՆՄ/մգ) | % |
| Ազատ հսկիչ | | 14,09±1,31 | 0 | 28,84±2,51 | 0 | 0,88±0,04 | 0 |
| 15-օր. ՍԾ | ՍԾ հսկիչ | 25,58±0,77* | 81,55 | 27,52±4,04 | -4,58 | 0,71±0,03* | -19,32 |
| | Տանական | 22,89±4,20* | 62,46 | 20,65±3,14** | -28,4 | 0,68±0,18 | -22,73 |
| 30օր. ՍԾ | ՍԾ հսկիչ | 20,55±0,49* | 45,85 | 18,50±0,98* | -35,85 | 0,29±0,04* | -67,05 |
| | Տանական | 20,80±1,42* | 47,62 | 31,40±9,47* | -8,88 | 0,43±0,03** | -51,14 |
| 45-օր. ՍԾ | ՍԾ հսկիչ | 24,06±1,28* | 70,76 | 17,70±1,74* | -38,63 | 0,29±0,06* | -67,05 |
| | Տանական | 23,15±3,21* | 64,3 | 25,49±1,61** | -11,62 | 0,94±0,31* | 6,82 |

* - P<0.05 համեմատած ազատ հսկիչ խմբի հետ

• - P<0.05 համեմատած համապատասխան ՍԾ-ն հսկիչ խմբի հետ

Կատարված հետազոտությունների արդյունքում պարզվեց (Նկար), որ 15-, 30- և 45-օրյա ՍԾ պայմաններում դիտվում է գլխուղեղի կեղևի ՏՈՒԱ-ի զգալի նվազում համապատասխանաբար 45,44, 31,25 և 24,25%-ով: Կեղևային ուղեղային արյունահոսքի նվազումը նշված պայմաններում կարելի է բացատրել հիպոկինետիկ սթրեսի բաղադրիչներով: Ընդ որում, քանի որ հուզական բաղադրիչը հատկապես ցայտուն է դրսևորվում ՍԾ սկզբնական շրջանում, դրանով էլ հենց պայմանավորվում է այս փուլում օջախային արյունահոսքի առավել արտահայտված նվազումը: Հաշվի առնելով ՍԾ պայմաններում ՆԿԳ գործընթացների և ՏՈՒԱ-ի տեղաշարժերի դինամիկան՝ կարելի է ենթադրել, որ վերջիններս կարող են լինել ֆերմենտատիվ ուղիով ՃԳՕ խթանման հնարավոր մեխանիզմներից միայն մեկը, բայց՝ ոչ վճռորոշը: Ընդ որում, ազատ ռադիկալային և ՏՈՒԱ-ի տեղաշարժերը կարող են փոխպայմանավորել միմյանց՝ ստեղծելով արատավոր օղակ [17]:




Նկար: ՏՈՒԱ-ի փոփոխությունները (%) ՍԾ պայմաններում և տանականի ազդեցության տակ

Այսպիսով, ՍԾ-ը բերում է ՆԿԳ համակարգի ֆունկցիոնալ ակտիվության զգալի մեծացմանը, ՏՈՒԱ-ի նվազմանը՝ ստեղծելով բարենպաստ պայմաններ ՃԳՕ գործընթացների խթանման համար: Սակայն ազատ ռադիկալները ներգրավվում են ախտաբանական գործընթացների մեջ այն դեպքում, երբ նրանց առաջացումը գերազանցում է հակաօքսիդանտային համակարգի պաշտպանական հնարավորությունները:

ՍՕԴ-ը պաշտպանում է ազատ ռադիկալներից՝ դիսմուտացնելով թաղանթները և կենսաբանական կառույցները վնասող սուպերօքսիդ անիոն ռադիկալը: Մեր կողմից կատարված հետազոտությունների արդյունքում պարզվեց, որ 15-, 30- և 45-օրյա ՍԾ-ը, ազատ հսկիչ խմբի հետ համեմատած, բերում է ՍՕԴ-ի ակտիվության նվազմանը համապատասխանաբար 8,78, 29,73 և 42,57%-ով: ՍՕԴ-ի ակտիվության նման նվազումը կարող է ունենալ հարմարվողական նշանակություն և պայմանավորված լինել ԱԿԳ ինտենսիվության նվազմամբ: Բացի այդ, այստեղ կարևոր դեր կարող է խաղալ նաև NADPH-կախյալ ուղիով ազատ ռադիկալների գերառաջացման հետևանքով ՍՕԴ-ի ակտիվացերծումը կամ քայքայումը [13]:

Կատալազը հակաօքսիդանտային ֆերմենտ է, որը պատասխանատու է ջրածնի գերօքսիդի զգալի քանակների վնասազերծման համար: Կատալազի ոչ ակտիվ վիճակից ակտիվ վիճակի անցնելու համար պահանջվում է NADPH: Քանի որ կատալազը հիմնականում տեղակայված է և գործում է պերօքսիսոմներում [12], ՍԾ պայմաններում նրա ակտիվության բարձրացումը (77,78, 16,67 և 55,56%-ով համապատասխանաբար ՍԾ 15-, 30- և 45-րդ օրերին՝ համեմատած ազատ հսկիչ խմբի հետ) կարող է բացատրվել ԱԿԳ խթանմամբ, ինչպես նաև վերականգնված աղենինդինուկլեոտիդների մակարդակի բարձրացմամբ:

Թիոլային խմբերը խաղում են առանցքային դեր բջջի՝ գերօքսիդացման դեմ տարվող պաշտպանությունում [4]: Ուսումնասիրությունները ցույց տվեցին, որ 15-, 30- և 45-օրյա ՍԾ պայմաններում գլխուղեղի կեղևում դիտվում է ԸԹԽ-ի մակարդակի զգալի բարձրացում համապատասխանաբար 10,1, 18,18 և 19,19%-ով՝ ազատ հսկիչ խմբի հետ համեմատած: ԸԹԽ-ի մակարդակի նշված բարձրացումը ՍԾ պայմաններում կարելի է բացատրել գլխուղեղի կեղևում ՃԳՕ ընկճմամբ:

ԳՌ-ը համարվում է ներբջջային վերականգնված գլուտաթիոնի մակարդակի պահպանմանը մասնակցող կարևորագույն ֆերմենտը: Այն հիմնականում գտնվում և գործում է NADPH-կախյալ ուղիով ազատ ռադիկալների առաջացման համար պատասխանատու կենտրոնների մոտ: Կատարված հետազոտությունների արդյունքում հայտնաբերվեց, որ ՍԾ 15-, 30- և 45-րդ օրերին, ազատ հսկիչ խմբի հետ համեմատած, տեղի է ունենում ԳՌ-ի ակտիվության զգալի նվազում համապատասխանաբար 20,51, 44,87 և 26,92%-ով: ԳՌ-ի ակտիվության նշված տեղաշարժերը կարելի է բացատրել ՍԾ պայմաններում դիտվող ԸԹԽ-ի մակարդակի և ՆԿԳ ինտենսիվության տեղաշարժերով (աղ. 2):

ՍԾ պայմաններում պրո- և հակաօքսիդանտային համակարգերի բաղադրիչների հետ տեղի ունեցող վերը նշված փոփոխությունների արդյունքում գլխուղեղի կեղևում ՃԳՕ ինտենսիվությունը պարզաբանելու նպատակով մեր կողմից նրանում որոշվել է ՄԵԱ-ի մակարդակը: Վերջինս հանդիսանում է ՃԳՕ երկրորդային արգասիք և բազմաթիվ գիտնականների կողմից ընդունվում է որպես ՃԳՕ ինտենսիվության ցուցանիշ: Մեր կողմից կատարված փորձերի արդյունքում պարզվեց, որ 15-, 30- և 45-օրյա ՍԾ-ը գլխուղեղի կեղևում բերում է, ազատ հսկիչ խմբի հետ համեմատած, ՄԵԱ-ի մակարդակի նվազմանը համապատասխանաբար 19,32, 67,05 և 67,05%-ով: Հավանաբար, ՍԾ պայմաններում գլխուղեղի կեղևում ստեղծվում է նոր օքսիդավերականգնիչ հավասարակշռություն, որն ուղղված է նյարդային հյուսվածքի օպտիմալ գործունեության և արյունամատակարարման պահպանմանը:

ՍԾ հետևանքով զարգացող վերը նշված տեղաշարժերը կանխելու նպատակով մեր կողմից ուսումնասիրվել է սակավաշարժության հետ միաժամանակյա տաճականի ամենօրյա ներմուծումների արդյունավետությունը:

Տվյալ հետազոտության արդյունքում հայտնաբերվեց, որ նյարդապաշտպանիչ հատկություններով օժտված տաճականի ամենօրյա կիրառումը ՍԾ պայմաններում զգալիորեն կանխում է ՏՈՒԱ-ի նվազումը (ՍԾ 15-րդ օրը ամբողջությամբ է կանխում, իսկ 45-րդ օրը՝ 33,48%-ով): Տաճականի նշված ներգործությունը

կարելի է բացատրել նրա հակասթրեսային, սիրտ-անոթային, հակաօքսիդանտային և սինապսային նյարդակարգավորիչ ազդեցություններով [19]: Պարզվեց նաև, որ նրա ազդեցության տակ ՆԿԳ պրոցեսները վիճակագրորեն հավաստի փոփոխության չեն ենթարկվում, սակայն ՍԾ 15-րդ օրը տանականը 28,4%-ով ընկճում է ԱԿԳ-ը, համեմատած ազատ հսկիչ խմբի, իսկ 30- և 45-րդ օրերին համապատասխանաբար 75,23 և 69,92%-ով զգալիորեն կանխում է նրա նվազումը (աղ. 1): Ինչպես հայտնի է, ազատ ռադիկալային «սկավենջեր» հատկությամբ օժտված միացությունները հավասարաչափ ընկճում են խթանված և՛ ԱԿԳ-ը, և՛ ՆԿԳ-ը: Քանի որ ՆԿԳ պրոցեսներն այստեղ զգալի փոփոխության չեն ենթարկվում, ապա կարելի է եզրակացնել, որ տանականը նպաստում է ՆԿԳ համակարգի ֆունկցիոնալ ակտիվության մեծացմանը: Դա կարող է պայմանավորված լինել տանականի ազդեցության տակ ցիտոքրոմ P450-ի խթանմամբ և/կամ NADPH-կախյալ օքսիդոռեդուկտազների ակտիվության բարձրացմամբ [7]:

*Աղյուսակ 2*

*ՍԾ պայմաններում հակաօքսիդանտային համակարգի ակտիվության փոփոխությունները գլխուղեղի կեղևում (M±SD)*

| Խումբ | | ՍՕԳ (ԱՄ/մգ սպիտ.), % | Կատալազ (ԱՄ/մգ հյուս.), % | ԳՌ (մՄ NADPH/ր/մգ սպիտ.), % | ԸԹԽ (մՄ/ մգ սպիտ.), % |
|---|---|---|---|---|---|
| Ազատ հսկիչ | | 1,48±0,03 | 0,18±0,01 | 0,78±0,09 | 0,99±0,08 |
| 15-օր. ՍԾ | ՍԾ հսկիչ | 1,35±0,03*<br>-8,78↓ | 0,32±0,06*<br>77,78↑ | 0,62±0,08*<br>-20,51↓ | 1,09±0,07*<br>10,1↑ |
| | Տանական | 2,63±0,5**<br>77,7 | 0,18±0,01*<br>0 | 0,59±0,02*<br>-24,36 | 0,65±0,03**<br>-34,34 |
| 30-օր. ՍԾ | ՍԾ հսկիչ | 1,04±0,18*<br>-29,73 | 0,21±0,03<br>16,67 | 0,43±0,07*<br>-44,87 | 1,17±0,16*<br>18,18 |
| | Տանական | 0,96±0,06*<br>-35,14 | 0,23±0,03*<br>27,78 | 0,66±0,15*<br>-15,38 | 1,20±0,19<br>21,21 |
| 45-օր. ՍԾ | ՍԾ հսկիչ | 0,85±0,18*<br>-42,57 | 0,28±0,01*<br>55,56 | 0,57±0,03*<br>-26,92 | 1,18±0,14*<br>19,19 |
| | Տանական | 0,92±0,21*<br>-37,84 | 0,28±0,02*<br>55,56 | 0,55±0,10*<br>-29,49 | 1,04±0,19<br>5,05 |

* - P<0.05 համեմատած ազատ հսկիչ խմբի հետ

• - P<0.05 համեմատած համապատասխան ՍԾ-ն հսկիչ խմբի հետ

ԱԿԳ վրա տանականի թողած ընկճող ազդեցությունը կարելի է բացատրել նրա հակաօքսիդանտային հատկություններով: Երկարատև ՍԾ պայմաններում տանականի ազդեցության տակ ԱԿԳ խթանումը կարող է պայմանավորված լինել միտոքոնդրիումների գործունեության և, ընդհանրապես, բջջի նյութափոխանակության վրա նրա թողած դրական ազդեցություններով: Բացի այդ, այստեղ կարող է տեղի ունենալ նաև ԱԿԳ համակարգում ազատ ռադիկալներ գոյացնող կենտրոնների խթանված էքսպրեսիա:

Մտացված տվյալներից պարզվեց, որ ՍԾ պայմաններում տանականը ՍՕԳ-ի ակտիվության վրա զգալիորեն ազդում է միայն ՍԾ 15-րդ օրը և բերում է 77,7%-ով նրա ակտիվության բարձրացմանը՝ համեմատած ազատ հսկիչ խմբի: Տանականի նշված ազդեցությունը կարելի

է բացատրել սեփական սուպերօքսիդդիսմուտազային հատկություններով [21], ինչպես նաև գենային համակարգի վրա նրա թողած ներգործություններով [29]: Հետագայում, ՍԾ 15-րդ օրից հետո, հավանաբար, տանականի նշված ազդեցության հանդեպ զարգանում է ֆարմակոկինետիկ տոլերանտություն:

Տանականի ամենօրյա ներմուծումները ՍԾ 15-րդ օրը ամբողջությամբ կանխում են կատալազի ակտիվացումը, սակայն ՍԾ 30-րդ օրը 27,78%-ով, համեմատած ազատ հսկիչ խմբի, բերում են նրա ակտիվացմանը: Դա կարող է պայմանավորված լինել ՆԿԳ համակարգի, ինչպես նաև գենային և/կամ սպիտակուցային մակարդակով կատալազի էքսպրեսիայի վրա նրա թողած ներգործություններով:

Պարզվեց նաև, որ ՍԾ 30-րդ օրը տանականը 65,72%-ով վիճակագրորեն հավաստի կանխում է ԳՌ-ի ակտիվազերծումը: Սա կարելի է բացատրել ՃԳՕ և ԸԹԽ-ի մակարդակի, ինչպես նաև գենային մակարդակով ԳՌ-ի էքսպրեսիայի վրա տանականի թողած ազդեցություններով: Ինչ վերաբերում է ԸԹԽ-ի մակարդակին, ապա հայտնաբերվեց, որ ՍԾ 15-րդ օրը տանականը զգալիորեն՝ 34,34%-ով, իջեցնում է այն, համեմատած ազատ հսկիչ խմբի հետ, սակայն շարունակվող ՍԾ պայմաններում կանխում է ԸԹԽ-ի մակարդակի տատանումները (աղ. 2):

ՍԾ պայմաններում պրո- և հակաօքսիդանտային համակարգերի ակտիվության վրա տանականի վերը նշված ներգործությունների հետևանքով ՃԳՕ ինտենսիվության փոփոխությունները պարզաբանելու նպատակով գլխուղեղի կեղևում որոշվել է նաև ՄԵԱ-ի մակարդակը: Ստացված արդյունքները ցույց տվեցին, որ ՍԾ15- և 45-րդ օրերին տանականը ամբողջությամբ, իսկ 30-րդ օրը 23.73%-ով կանխում է ՍԾ պայմաններում դիտվող ՄԵԱ-ի մակարդակի տատանումները (աղ. 1):

Այսպիսով, սակավաշարժությունը գլխուղեղի կեղևում բերում է ճարպերի գերօքսիդացման գործընթացների զգալի ընկճմանը, ինչպես նաև օջախային արյունահոսքի արտահայտված նվազմանը: Այս պայմաններում տանականի ամենօրյա կիրառումը թողնում է հիմնականում կարգավորիչ ազդեցություն պրո- և հակաօքսիդանտային համակարգերի ակտիվության վրա և կարող է առաջարկվել սակավաշարժության պայմաններում գլխուղեղի կեղևում դիտվող ճարպերի գերօքսիդացման գործընթացների տեղաշարժերի և ուղեղային արյան շրջանառության խանգարումների համուղղման համար:

*Поступила 06.03.07*

## Нейропротективные эффекты танакана в условиях гипокинезии

А.С. Оганесян

Целью данной работы явилось исследование процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в коре головного мозга при гипокинезии, а также возможности коррекции сдвигов активности этих процессов и локального мозгового кровотока танаканом. Данные наших исследований показывают, что гипокинезия приводит к активации NADPH-зависимого ПОЛ и одновременно к снижению аскорбатзависимого ПОЛ в коре головного мозга. При этом активность супероксиддисмутазы и глутатионредуктазы снижается, а активность каталазы и количественное содержание общих тиоловых групп повышается. В результате данных изменений уровень малонового диальдегида снижается в коре головного мозга. Ежедневное применение танакана в условиях гипокинезии значительно предупреждает понижение локального мозгового кровотока. Оказывая мультимодальное, преимущественно регулирующее действие на активность про- и антиоксидантных систем, танакан значительно корректирует сдвиги уровня малонового диальдегида. Указанные фармакологические эффекты танакана могут успешно применяться для коррекции сдвигов процессов ПОЛ и локального мозгового кровотока в коре головного мозга в условиях гипокинезии.

## Neuroprotective effects of tanakan under conditions of hypokinesia

A.S. Hovhannisyan

The investigation of lipid peroxidation (LPO) processes during hypokinesia (HK) and the possible effects of tanakan on HK-induced decrease of blood flow and ability of the drug to regulate LPO processes in cerebral cortex was the aim of this study. It has been revealed that HK leads to significant reduction of local cerebral blood flow (lCBF), to the stimulation of NADPH-dependent LPO processes, and inhibition of ascorbate-dependent LPO. Activities of superoxide dismutase and glutathione reductase are decreased, but catalase activity and total SH group levels are increased during HK. In result of these changes malondialdehyde (MDA) levels are decreased in cerebral cortex. Tanakan significantly prevents the reduction of lCBF. During HK it acts on pro- and antioxidant systems' activities by multimodal way, mainly normalizing them, and prevents the changes in MDA levels. These effects of tanakan can be effectively used for prevention and normalization of lCBF and LPO in cerebral cortex in hypokinetic conditions.

Литература

1. *Березов Т.Т., Буробина С.С., Волкова Л.В.* и др. Руководство к лабораторным занятиям по биологической химии. М.,1976.
2. *Владимиров Ю.А., Арчаков А.И.* Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. М.,1972.
3. *Гусев Е.И., Скворцова В.И.* Ишемия головного мозга. М., 2001.
4. *Зозуля Ю.А., Барабой В. А., Сутковой Д. А.* Свободнорадикальное окисление и антиоксидантная защита при патологии головного мозга. М., 2000.
5. *Chan P.H.* Reactive oxygen radicals in signaling and damage in the ischemic brain, J. Cereb. Blood Flow Metab., 2001, Vol.21, p.2-14.
6. *Chen J.X., Zeng H., Chen X., Su C.Y., Lai C.C.* Induction of heme oxygenase-1 by Ginkgo biloba extract but not its terpenoids partially mediated its protective effect against lysophosphatidylcholine-induced damage, Pharmacol. Res., -2001 Jan., Vol.43(1), p.63-9.
7. *Clive Page, Michael Curtis et al.* Integrated pharmacology. Mosby, 2002.
8. *Diamond B.J., Shiflett S.C., Feiwel N. et al.* Ginkgo biloba extract: mechanisms and clinical indications, Arch. Phys. Med. Rehabil., 2000, Vol.81(5), p.668-78.
9. *Gohil K., Packer L.* Bioflavonoid-rich botanical extracts show antioxidant and gene regulatory activity, Ann. Nyas., 2002, Vol. 957, p.1-8.
10. *Hakopian V.P., Kocharyan A.G., Manukyan A.H.* Cerebral and peripheral blood flow at the hypokinesia conditions. // 2nd European congress of pharmacology. Drugs against disease to improve quality of life: gateway to the 21st Century through EPHAR symposia, Fundamental and clinical pharmacology, Budapest, Hungary, 1999, 3-7 July, Vol.13 (suppl. 1), p.W70.
11. *Halestrap A.P., Ker P.M., Javadov S. et al.* Elucidating the molecular mechanism of the permeability transition pore and its role in reperfusion injury of the heart, Biochim. Biophys. Acta.,1998, Vol.1366, p.79-94
12. *Kim S.H., Won S.J., Sohn S., Kwon H.J., Lee J.Y., Park J.H., Gwag B.J.* Brain-derived neurotrophic factor can act as a pronecrotic factor through transcriptional and translational activation of NADPH oxidase, J. Cell. Biol., 2002, Vol.159, p.821–831.
13. *Lalini Ramanathan, Seema Gulyani, et al.* Sleep deprivation decreases superoxide dismutase activity in rat hippocampus and brainstem, Neurochemistry, 2002, Vol.13, 11, 7 August, p.1387-1390.
14. *Lars Edvinsson, Diana N.Krause.* Cerebral Blood Flow and Metabolism. Lippincott Williams & Wilkins, 2000.
15. *Lowry O., Rosenbrough N., Farr. A.* Protein measurement with the Folin phenol reagent, J. Biol. Chem.,1952, Vol.193(1), p.265-275.
16. *Lugasi A. et al.* Additional information to the in vitro antioxidant activity of Ginkgo biloba L, Phytother. Res.,1999 Mar., Vol. 13:2, p. 160-2.
17. *Manukyan A.H.* The possible mechanisms of the cerebral blood flow changes in hypokinesia condition., Cerebrovascular diseases. 7th Meeting of the European Society of Neurosonology and Cerebral Hemodinamics. Bern, Switzerland, 2002, 13(suppl.4), p.29
18. *Nishikimi M., Rao N., Yagi K.* The occurrence of superoxide anion in the reaction of reduced phenazine methosulfate and molecular oxygen, Biochim. Biophys. Res. Commun., 1972, Vol.46(2), p.849-853.
19. *Oken B.S., Storzbach D.M., and Kaye J.A.* The Efficacy of ginkgo biloba on cognitive function in Alzheimer disease, Archives of Neurology, 1998, Vol.55, p. 1409-1415.
20. *Peter Lipton* Ischemic Cell Death in Brain Neurons, Physiol. Rev., 1999, Vol. 79, p.1431-1568.
21. *Pincemail J., Dupuis M., Nasr C., Hans P., Haag-Berrurier M., Anton R., Deby C.* Superoxide anion scavenging effect and superoxide dismutase activity of Ginkgo biloba extract, Experientia,1989 Aug. 15, Vol. 45(8), p.708-12.

22. *Pinto R.E., Bartery W.* The nature of the sex –linked differences in glutathione peroxidase and aerobic oxidation of glutathione in male and female rat liver, Biochem. J., 1969, Vol.115, p.449-456.
23. *Rimbach G., Gohil K., Matsugo S., Moini H., Saliou C., Virgili F., Weber S.U., Packer L.* Induction of glutathione synthesis in human keratinocytes by Ginkgo biloba extract (EGb761), Biofactors, 2001, Vol.15(1), p.39-52
24. *Roy S., Sen C.K. et al.* Modulation of cellular reducing equivalent homeostasis by alpha-lipoic acid. Mechanisms and implications for diabetes and ischemic injury, Biochemical Pharmacology, 1997, Vol.53, p.393-399.
25. *Sedlak J., Lindsay K.N.* Protein-Bound, and nonprotein sulfhydryl groups in tissue with Ellman's reagent, Analyt. Biochem., 1968, Vol.25, p.192.
26. *Waxman D.J.* P450 gene induction by structurally diverse xenochemicals: central role of nuclear receptors CAR, PXR and PPAR, Arch. Biochem. Biophys., 1999, Vol.369, p.11--23.
27. *Wulf Droge* Free radicals in the physiological control of cell function, Physiological Reviews, 2002, Vol.82, 1, p.47-95.
28. *Yoshioka T., Kawada K., Shimoda T., Mori M.* Lipid peroxidation in maternal andf cord blood and protective mechanism against activated oxygen toxicity in the blood, Amer. J. Obstet. and Gynecol., 1979, Vol.135(3), p.372-376.
29. Young-Joon Surh, Lester Packer, Oxidative stress, Inflammation, and Health. Teilor & Francis, Boca Raton, London – New York – Singapore, 2005, p. 9-17.

УДК 615.2 : 515

# Оценка действия пирацетама на состояние процессов фосфорилирования АДФ и аккумуляции кальция в митохондриях сердца в условиях гипокинезии

Л.Г. Жамгарян

*Кафедра фармакологии ЕрГМУ им. М.Гераци*

*375025, Ереван, ул. Корюна,2*

*Ключевые слова:* гипокинезия, пирацетам, кальций, фосфорилирование АДФ, митохондрии, сердце

Изучение влияния гипокинезии (ГК) на организм установило взаимосвязь между степенью и продолжительностью ограничения двигательной активности (ОДА) и процентом роста смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в современном обществе [12]. Установлено, что продолжительная ГК, представляющая собой состояние хронического стресса, приводит к нарушению синтеза АТФ в митохондриях миокарда, что отрицательно сказывается на деятельности сердечно-сосудистой системы [2]. Это дает основание считать, что энергетический обмен является одним из ведущих факторов, определяющих формирование индивидуальной резистентности организма [5].

Исследование процессов биоэнергетической адаптации сердца при различных стрессорных воздействиях показывает, что одним из основных показателей энергетического состояния могут считаться процессы фосфорилирования АДФ и транспорта кальция в митохондриях миокарда [4].

Поиск средств фармакологической коррекции, нормализующих нарушенные биоэнергетические процессы в митохондриях, показывает эффективность применения пирацетама при различных нарушениях энергетического обмена в сердце [1,11].

Целью данного исследования явилась оценка эффективности действия пирацетама на процессы фосфорилирования и транспорта $Ca^{2+}$ в митохондриях сердца в различные сроки ГК.

## Материал и методы

Эксперименты проводились на 45 белых беспородных крысах-самцах массой 180 – 200г. ГК моделировалась помещением крыс в индивидуальные клетки-пеналы. Животные были разделены на следующие группы:

1. Интактные крысы в качестве общего контроля:
2. Контрольные крысы, которым в течение 10 дней ежедневно внутрибрюшинно (в/б) вводили пирацетам в дозе 100мг/кг массы.
3. Животные, находящиеся в состоянии ГК 15, 30 и 45 суток без введения препарата.
4. Экспериментальные животные, находящиеся в условиях ГК и получавшие в/б пирацетам в дозе 100мг/кг массы за десять дней до наступления соответствующего срока ГК. Животных забивали на 15, 30 и 45-е сутки ГК.

Митохондрии из ткани сердца выделяли методом дифференциального центрифугирования [8]. Инкубационная среда имела следующий состав: 0,1М сахарозы; 60мМ KCl; 1,5мМ $K_2HPO_4$; 1,5мМ Трис*HCl; pH~7,45±0,10, а субстрат окисления – сукцинат в концентрации 10мкМ.

Процессы фосфорилирования АДФ оценивались по $H^+$-поглощающей способности митохондрий после добавления 400 мкМ АДФ. Измерения pH и концентрации $Ca^{2+}$ проводились в одной и той же пробе [10]. Показания регистрировались после каждой добавки: субстрата, суспензии митохондрий, а также при титровании раствором кальция хлорида (по 120, 200 и 240 нМ). Кальциевая

емкость оценивалась по суммарному поглощению $Ca^{2+}$ из среды. Одновременная регистрация измерений с помощью электродов проводилась на двух pH-метр/иономерах pIONeer-45 фирмы Radiometer Analytical. Временная регистрация изменения концентрации $Ca^{2+}$ в буфере осуществлялась путем соединения прибора соответствующим кабелем с компьютером, где с помощью компьютерной программы IONFile проводилась автоматическая запись данных, позволяющая получать графическое изображение изменения концентрации $Ca^{2+}$ в инкубационной среде Ca-селективным электродом. Концентрацию митохондриального белка определяли методом Лоури [14].

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы Microsoft Office Excel 2003. Достоверность полученных данных оценивалась с помощью t-критерия Стьюдента.

## Результаты и обсуждение

Результаты по изучению процессов поглощения $H^+$ митохондриями сердца в различные сроки ГК и у контрольных животных представлены в табл.1. О синтезе АТФ в митохондриях мы судим косвенно по поглощению $H^+$, так как согласно Ленинджеру при добавлении АДФ к суспензии митохондрий при pH~7,4 происходит связывание протонов в соотношении приблизительно 1:1, т.е. можно утверждать, что поглощенное количество протонов эквивалентно количеству синтезированного АТФ [3].

Как видно из представленных данных, в условиях ГК во все исследуемые сроки происходит статистически достоверное уменьшение $H^+$-связывающей функции митохондрий. Так, исходя из полученных результатов, на 15, 30 и 45-е сутки ГК продукция АТФ уменьшается соответственно на 41,2; 51,4 и 49,5%.

*Таблица 1*

*Влияние пирацетама в дозе 100 мг/кг массы на поглощение $H^+$ при добавлении 400мкМ АДФ (в мкМ $H^+$/мг белка$_{мит}$) митохондриями сердца интактных и опытных крыс, находящихся в различных сроках гипокинезии (M± m)*

| Группа | Без препарата | При введении пирацетама |
|---|---|---|
| Интактные | 279,8 ± 14,0 (6) | 171,6±11,77** (4) |
| ГК 15 суток | 164,55 ± 10,5** (7) | 383,75±10,7** (4) |
| ГК 30 суток | 136,01 ± 10,5** (6) | 222,26±21,8* (6) |
| ГК 45 суток | 141,38 ± 19,5** (6) | 142,47±16,9** (6) |

*Примечание.* Достоверность изменений рассчитана относительно интактной группы, * $p < 0,05–0,01$; ** $p < 0,001$

Таким образом, судя по данным о $H^+$-связывающей способности суспензии митохондрий в присутствии АДФ, можно сказать, что в митохондриях сердца выявляются выраженные изменения в синтезе АТФ, причем степень сдвигов зависит от продолжительности действия ОДА.

Причинами подобных изменений могут быть изменения нейрогуморальной регуляции организма, приводящие к сдвигам в содержании катехоламинов и кортикостероидов, а также повышению уровня неэстерифицированных жирных кислот в крови в условиях ГК, что создает комплекс метаболических сдвигов, приводящих к разобщению и подавлению процессов окислительного фосфорилирования в митохондриях миокарда [9,15].

Введение пирацетама в указанной дозе контрольной группе крыс вызывает подавление $H^+$-связывающей способности митохондрий, однако в условиях ГК действие препарата проявляет противоположную направленность. Так, на 15-е сутки ГК введение пирацетама приводит к резкому усилению поглощения $H^+$ суспензией митохондрий,

которое превышает нормальный уровень поглощения $H^+$ на 37,2%, а по сравнению с соответствующим сроком возрастает на 133,2%. Однако на 30-е сутки ГК препарат хотя и оказывает стимулирующее действие, повышая $H^+$-связывающую способность митохондрий по сравнению с показателем данного периода на 63,4%, однако последний остается статистически достоверно низким по сравнению с интактной группой. Из данных видно, что на 45-е сутки ГК влияния препарата не наблюдается.

Для более полной оценки выявленных изменений ниже приведена скорость поглощения $H^+$ митохондриями сердца при добавлении 400мкМ АДФ в инкубационную среду.

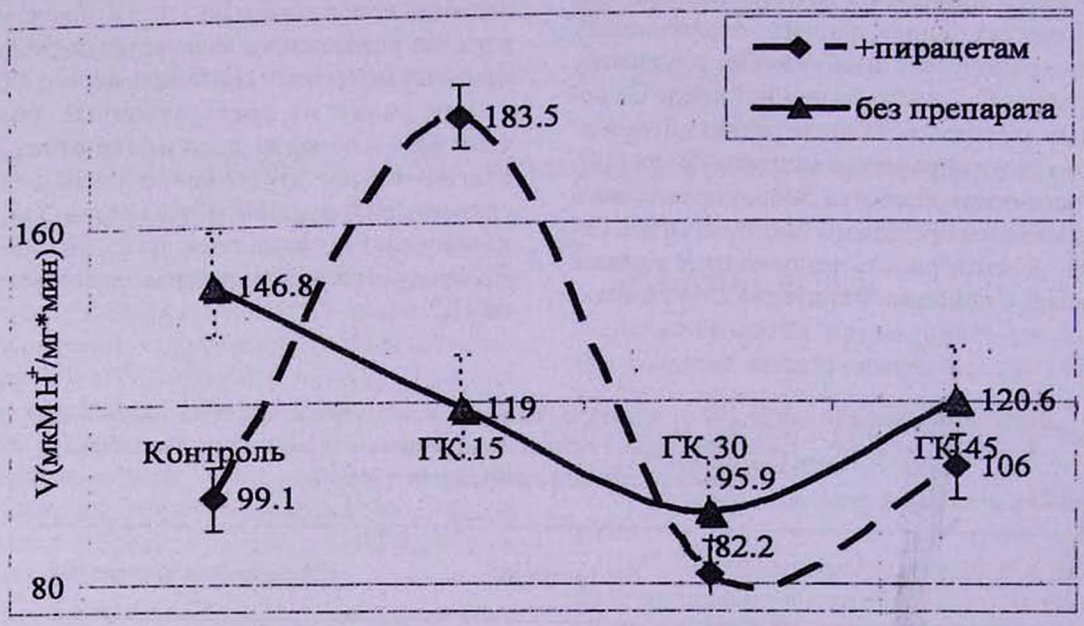



*Рисунок.* Влияние пирацетама в дозе 100 мг/кг массы на скорость поглощения $H^+$ при добавлении 400мкМ АДФ (в мкМ $H^+$/мг белка$_{мит}$*мин) митохондриями сердца интактных и опытных крыс, находящихся в различных сроках гипокинезии

Из рисунка видно, что скорость процессов связывания $H^+$ митохондриями в условиях ГК уменьшается, причем наиболее выраженно на 30-е сутки, когда отмечается самый низкий показатель связывания протонов. Из динамики изменений скорости поглощения $H^+$ на фоне введения пирацетама видно, что только на 15-е сутки отмечается резкое увеличение скорости связывания $H^+$ митохондриями сердца, в то время как в контроле и на 30-е и 45-е сутки показатель скорости остается ниже нормы ($p<0,01$).

Таким образом, можно предположить, что механизмы, ответственные за поддержание адекватного синтеза АТФ в митохондриях сердца при ГК и на фоне введения пирацетама, истощаются по мере продолжительности ОДА.

В настоящее время доказано, что существует определенная взаимосвязь между процессами энергетического метаболизма и кальциевым гомеостазом, при которой вне зависимости от типа ткани перегрузка цитозоля и митохондрий ионами кальция запускает целый каскад биохимических изменений, приводящих к нарушению энергообразования, в частности синтеза АТФ [13]. Нужно отметить, что кальциевая перегрузка митохондрий считается важнейшей первопричиной апоптотических изменений в миокарде [6,7].

Учитывая тесную взаимосвязь между транспортом $Ca^{2+}$ и процессами энергообразования в митохондриях, для выяснения возможных причин подавления синтеза АТФ и механизмов действия пирацетама в условиях ГК, была определена $Ca^{2+}$-аккумулирующая способность митохондрий сердца у интактных и экспериментальных крыс, находящихся в различных сроках ГК.

*Таблица 2*

*Изменения количественных показателей $Ca^{2+}$-аккумулирующей способности (мкМ$Ca^{2+}$/мг белка$_{мит.}$) при введении пирацетама в дозе 100мг/кг массы в митохондриях интактных и опытных крыс, находящихся в различных сроках гипокинезии (M± m)*

| Группа | Без препарата | При введении пирацетама |
|---|---|---|
| Интактные | 8,05±0,38 (6) | 7,41±0,15 (4) |
| ГК 15 суток | 0,42±0,07* (7) | 2,72±0,36* (4) |
| ГК 30 суток | 0,58±0,09* (6) | 1,33±0,02* (6) |
| ГК 45 суток | 1,04±0,13* (6) | 0,55±0,01* (6) |

* $p < 0,001$

Экспериментальные данные по изучению $Ca^{2+}$-аккумулирующей способности митохондрий сердца, представленные в табл.2, показывают, что во все исследуемые сроки ГК происходит резкое подавление захвата $Ca^{2+}$. Однако по мере увеличения продолжительности ГК аккумуляция $Ca^{2+}$ митохондриями сердца проявляет тенденцию к увеличению. Результаты исследований показывают, что при введении пирацетама у контрольных животных изменения $Ca^{2+}$-аккумулирующей способности митохондрий не наблюдается. Однако, несмотря на то что на 15-е и 30-е сутки ГК уровень поглощения $Ca^{2+}$ остается значительно ниже контрольного, по сравнению с соответствующими сроками происходит значительное повышение $Ca^{2+}$-аккумулирующей способности митохондрий сердца в 6,5 и 2,3 раза соответственно, что также проявляется и на $H^+$-связывающей способности митохондрий, т.е. на синтезе АТФ.

На основании приведенных выше исследований можно прийти к выводу, что ГК приводит к резкому снижению синтеза АТФ, в особенности на 30-е сутки, в то время как $Ca^{2+}$-аккумулирующая способность митохондрий сердца во все сроки ГК резко подавляется. Введение препарата в/б в указанной дозе стимулирует синтез АТФ на 15-е и 30-е сроки ГК, однако не оказывает выраженного положительного воздействия на $Ca^{2+}$-аккумулирующую способность митохондрий сердца в прослеживаемые сроки ОДА.

*Поступила 06.03.07*

## Սակավարժության պայմաններում պիրացետամի ազդեցության գնահատականը առնետների սրտի միտոքոնդրիումներում ԱԴՖ-ի և կալցիումի կուտակման պրոցեսների վրա

Լ.Գ. Ժամհարյան

Ստացված տվյալները ցույց են տալիս, որ սակավաշարժության պայմաններում առնետների սրտի միտոքոնդրիումներում տեղի են ունենում ԱԴՖ-ի և կալցիումի կուտակման պրոցեսների խորը խանգարումներ: Այդ պրոցեսների տեղաշարժերի արտահայտվածությունը պայմանավորված է ինչպես սակավաշարժության ժամկետով, այնպես էլ երկարատևությամբ: Պիրացետամի ներմուծումը սակավաշարժության ավելի վաղ շրջանում բերում է սրտի միտոքոնդրիումներում էներգետիկ նյութափոխանակության բարելավմանը, սակայն կալցիումի կուտակման պրոցեսը այդ դեպքում մնում է բավականին ցածր նորմայի մակարդակից:

## Estimation of the action of piracetam on ADP synthesis and calcium accumulation in heart mitochondria under conditions of hypokinesia

L.G. Zhamharyan

The obtained data have shown sharply decreasing phosphorylation of ADP and calcium accumulation processes in heart mitochondria under conditions of hypokinesia. Shifts in the changes depend on the terms, as well as the duration of restricted movement activity.

Administration of piracetam in 100mg/kg dose can stimulate mitochondrial energy production, but it isn't succeful for calcium accumulation correction by heart mitochondria in different periods of hypokinesia.

### Литература

1. *Аведисова А.С., Ахапкин Р.В., Ахапкина В.И., Веригo Н.И.* Пирацетам в свете современных исследований (анализ зарубежных исследований). Рос. психиатр. журнал, 2001, 1, с. 46-53.
2. *Коваленко Е.А.* О проблеме гипокинезии в современной медицине. В сб.: Гипокинезия. Медицинские и психологические проблемы. Тез. докл. конференции. М.,1997, с.35-36.
3. *Ленинджер А.* Митохондрия. М., 1966, с. 315.
4. *Литвицкий П.Ф.* Патогенные и адаптативные изменения в сердце при его регионарной ишемии и последующем возобновлении коронарного кровотока. Патологическая физиология и экспериментальная терапия, 2002, 2, с. 2-12.
5. *Лукьянова Л.Д.* Роль биоэнергетических нарушений в патогенезе гипоксии. Патологическая физиология и экспериментальная терапия, 2004, 2, с. 2-11.
6. *Меерсон Ф.З.* Патогенез и предупреждение стрессорных и ишемических повреждений сердца. М., 1984, с. 272.
7. *Постнов Ю.В.* Недостаточность образования АТФ в связи с кальциевой перегрузкой митохондрий как источник повышения артериального давления при первичной гипертензии. Кардиология, 2005, 10, с.4-11.
8. *Прохорова М.Н.* Методы биохимических исследований. Л., 1982.
9. *Соцкий О.П., Карапетян В.А., Лорян И.Ж., Жамгарян Л.Г.* Влияние длительной гипокинезии на уровень катехоламинов, серотонина и активность митохондриальной сукцинатдегидрогеназы миокарда и печени белых крыс. Мед. наука Армении НАН РА, 2004, т. XLIV, 1, с. 21-26.
10. *Тугай В.А., Усатюк П.В.* Одновременная регистрация изменений концентрации $Ca^{2+}$ и pH при изучении процессов транспорта кальция в саркоплазматическом ретикулуме. Укр. биохимический журнал, 1979, т. 51, 5, с. 508-510.
11. *Цорин И.Б., Чичканов Г.Г.* Влияние пирацетама на деятельность, функциональное состояние и кровоснабжение ишемизированного миокарда. Материалы 4-ой международной конференции "Биологические основы индивидуальной чувствительности к психотропным средствам", 2006, с. 78.
12. *Booth W. Frank, Chakravarthy V. Manu, Gordon E. Scott, and Spangenburg E. Espen. J.* Waging war on physical inactivity: using modern molecular ammunition against an ancient enemy, J. Appl. Physiol., 2002, 93.,p.3-30.
13. *Dong Z., Saikumar P., Weinberg J.M., Venkatachalam M.A.* Calcium in cell injury and death, Ann. Rev. Pathol. Mech. Dis., 2006, 1, p. 405-434.
14. *Lowry O.H., Rosebrough N.J., Farr A.L., Randall R.J.* J. Biol. Chem., 193, 1951, p.265-275.
15. *Ventura-Clapier R., Garnier A., Veksler V.* Energy metabolism in heart failure, J. Physiol., 2003, Vol.555, p.1-13.

УДК 615+616.12

# Факторы оксидативного повреждения крови больных эссенциальной гипертонией

Т.Г.Узунян[1], Р.Г.Бороян[1], М.А.Симонян[2]

[1] *Кафедра клинической фармакологии и фармации ЕрГМУ им. М.Гераци*
[2] *Институт биохимии им. Г.Х. Бунятяна НАН РА*
*375025, Ереван, ул. Корюна, 2*

*Ключевые слова:* эссенциальная гипертония, кровь, оксидативное повреждение

Допускается, что в молекулярно-биохимические механизмы патогенеза эссенциальной гипертонии (ЭГ) вовлечены процессы, сопровождаемые развитием оксидативного стресса. Однако при ЭГ систематические исследования, изучающие роль и механизмы оксидативного повреждения экстрацеллюлярных и внутрицеллюлярных анти- и прооксидантных систем, изучены недостаточно. Установлено, что у больных ЭГ первой степени (артериальное давление в диапазоне от 140/90 до 160/100 мм рт.ст.) наблюдается снижение уровня тиоловых групп в плазме и нет корреляции с показателями уровня артериального давления (АД), а активность супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы не изменяется. Однако у больных ЭГ второй и третьей степени (уровни АД от 160/100 до 180/110 и >180/>110 мм рт.ст. соответственно) наблюдается снижение активности этих ключевых ферментов антиоксидантной активности, на фоне повышения активности глутатионпероксидазы (ГПО). Изменения активности СОД, каталазы и ГПО в плазме больных ЭГ всех степеней связываются с различием интенсивности оксидативного повреждения активными формами кислорода (АФК) [21]. При этом в результате реагирования АФК с липидными компонентами биомембран (включая и эритроцитарные мембраны) образуются гидроперекиси. Этот деструктивный процесс известен как перекисное окисление липидов (ПОЛ). Далее эти гидроперекиси превращаются в малоновый диальдегид (МДА), который является одним из продуктов ПОЛ и индикатором оксидативного повреждения клеток и тканей, причем эндогенные антиоксидантные системы противодействуют этому процессу и снижают уровень оксидативного повреждения. АФК вовлечены и в процесс нарушения функции эндотелиальных клеток сосудов.

Различные антигипертензивные лекарства помимо гипотензивного действия обладают также антиоксидантными свойстами. До прохождения лечения ЭГ антигипертензивными лекарствами уровень МДА в сыворотке крови повышается, а активность СОД снижается. Так, до прохождения курса лечения ЭГ антигипертензивными лекарствами уровень МДА в сыворотке крови бывает высоким, а активность СОД низкая, однако после трехмесячного курса лечения наблюдается существенное регулирование уровня этих биохимических показателей, на основании чего сделано заключение о том, что ЭГ ассоциируется повышением оксидативного стресса и снижением антиоксидантного статуса [22]. В этих условиях положительный антистрессорный эффект оказывает препарат ацебулол (селективный бета$_1$-адреноблокатор) путем регулирования антиоксидантного статуса в эритроцитах [18]. После шестимесячной терапии больных ЭГ антагонистом кальция – бинидипином наблюдается снижение повышенного уровня АФК продуцируемыми НАДРН-зависимыми оксидазами, локализованными в лейкоцитах. Выявлена корреляция между уровнями АФК систолическим артериальным давлением (САД) и диастолическим артериальными давлением (ДАД) при лечении этим лекарством [23]. Антигипертензивная терапия антагонистом ангиотензина AII кандезартоном и антагонистом кальция амлодипином также снижает уровень клеточного

оксидативного повреждения [20]. При атеросклерозе и ЭГ наблюдается стимулирование процесса оксидативного повреждения эритроцитарных мембран (ЭМ), что вызывает повышение уровня холестерина в сыворотке крови, степени гемолиза, снижение уровня глутатиона и текучесть ЭМ, особенно при ожирении. В результате этого снижается тканевая оксигенация [11]. При ЭГ наблюдается также окисление и инактивирование нитроксильного радикала, что вызывает нарушение функции сосудов и изменение АД. При этом терапия ингибитором ангиотензин-превращающего фермента эналаприлом и ингибитором ангиотензина AII лозартаном помимо снижения САД и ДАД существенно снижает уровень МДА в плазме, глутатиона и нитроксила. Этим обусловлен антиоксидантный эффект этих лекарств [13]. Уровень перекиси водорода в плазме крови больных ЭГ также резко повышается. В результате увеличивается и стационарная концентрация высокоактивных гидроксильных радикалов ($HO^{\cdot}$), которые оказывают деструктивное действие почти на все биосистемы, включая регуляторные системы функционирующего эндотелия сосудов [19]. При этом наблюдается протективный эффект при лечении антагонистами кальция дигидропиридинового ряда [12].

Роль и состояние супероксид-продуцирующих оксидаз при атеросклерозе и ЭГ, их регуляция на клеточном уровне при оксидативном повреждении этих клеток еще полностью не установлены, однако было показано, что экспрессия и регуляция этих оксидаз осуществляется соответствующими цитокинами [17]. При этом НАДРН-зависимые оксидазы участвуют в процессе продуцирования супероксидов и в нефагоцитирующих клетках [16], а человеческие эндотелиальные клетки в культуре клеток экспрессируют мРНК и белок для цитозольного компонента фагоцитирующих супероксид-продуцирующих оксидаз [14].

С разработкой комплексного способа одновременного количественного и качественного определения как известных металлопротеинов антиоксидантной активности (МАА), так и новых типов металлопротеинов прооксидантной активности (МПА) крови и с выявлением их биологической роли [8,9], становится актуальным определение уровня и активности этих металлопротеинов (МП) в крови больных ЭГ для оценки молекулярно-биохимических механизмов патогенеза ЭГ как результата нарушения анти- и прооксидантного статуса крови.

Целью настоящей работы явилось определение характерных изменений уровня и активности МАА и МПА в крови больных ЭГ с неконтролируемым АД (уровень АД>140/90 мм рт. ст.)

## Материал и методы

Была обследована кровь больных ЭГ с неконтролируемым АД (14 мужчин и женщин в возрасте 38–69 лет с давностью заболевания 2–4 года). В качестве контроля была использована донорская кровь лиц с нормальным АД.

МАА (Cu-, Zn-СОД, каталаза, полученные из растворимой фракции эритроцитов, церулоплазмин (ЦП) и трансферрин (ТФ) – из сыворотки крови) и МПА (нейтральные изоформы цитохрома b558: цит b558III, b'558III, b558IV, b558'IV и цит b558 – из эритроцитарных мембран, супероксид-продуцирующий липопротеин сыворотки – супрол и цитохром b5 – из растворимой фракции эритроцитов) получали из крови больных ЭГ и донорской крови биотехнологическим способом, избегая использования детергента для солюбилизации белков из ЭМ [5,6].

При этом пробы очищенных ЭМ (по 5мл, смешанные с 0,04 М калий фосфатным буфером, pH 7,4) отделяли для определения $O_2^{\cdot}$ - продуцирующей и метгемоглобин (метHb)-восстанавливающей активности цит b558III [9] в гетерогенной фазе. Количество полученных МП определяли измерением плотности максимального оптического поглощения, характерного для цит b5 при 525 нм, для изоформ цит b 558 сыворотки и ЭМ – 530, супрола – 430, ЦП – 610 и ТФ – 470 нм (голоформа).

Супероксиддисмутазную активность фермента и $O_2^{\cdot}$ - продуцирующую активность супрола и цит b558III [8] определяли нитротетразолиевым синим (НТС), путем вычисления процента подавления (в случае СОД) или стимулирования (в случае супрола и цит b558III) образования формазана (при 560 нм). За единицу активности СОД принимали то количество фермента, которое вызывает 50% ингибирование образования формазана при восстановлении НТС супероксидными радикалами. За единицу $O_2^{\cdot}$ - продуцирующей активности

супрола или цит b558III принимали количество белка, способного стимулировать образование формазана на 50%. Каталазную активность фермента определяли перманганатометрическим методом, рассчитав количество белка, расщепляющего 0,1М перекиси водорода за 1 мин при 20° С. МетНb-восстанавливающую активность цит b558III определяли *in vitro*, используя свежеполученный метНb (феррiНb) крови человека. При этом величина оптического поглощения альфа-полосы (при 565 нм) метНb составляла 0,9, а величина поглощения бета-полосы используемого цит b558III (при 530 нм) в реакционной смеси составляла 0,04. Непосредственно в кварцевых кюветах спектрофотометра к 2,5 мл раствора метНb добавляли 0,2 мл цит b558III или 0,2 мл ЭМ, смешанных с 0,04 М калий-фосфатным буфером (КФБ), рН 7,4. После быстрого перемешивания реакционной смеси ее инкубировали в покое в аэробных условиях *in vitro* в течение 10–15 ч при 30°С. Затем после быстрого смешивания реакционной смеси была определена кинетика восстановления метНb до ферроНb путем измерения снижения интенсивности плотности альфа-поглощения метНb уже в течение 1,5–2 ч при 30°С. Это снижение прямо пропорционально образовавшемуся ферроНb, который имеет максимальное оптическое поглощение при 555 нм. Для определения степени рилизинга (самоотщепления) из ЭМ последние были инкубированы с 0,04 М КФБ в течение 5 дней при 4°С и уровень отщепленной суммарной фракции изоформ цит b558 ЭМ определяли в супернатанте после соответственной ионообменной хроматографии [10].

Оптические спектральные измерения осуществляли на спектрофотометре «Specord UV-VIS» (Германия) с длиной оптического пути 1 см. Статистическую обработку полученных результатов осуществляли методом вариационной статистики Стьюдента-Фишера с определением критерия достоверности (Р).

## Результаты и обсуждение

Сразу же после поступления в клинику больных ЭГ в крови их наблюдалось значительное повышение уровня цит b5–переносчика электрона для НАДРН-зависимой метНb-редуктазы в цитозоле эритроцитов (табл.1). Это свидетельствует о

*Таблица 1*

*Относительное изменение (%) уровня и активности МПА и МАА крови больных ЭГ с неконтролируемым АД по сравнению с 100% контрольными показателями донорской крови, P<0,05, n=8*

| МП и их активность | Изменение |
|---|---|
| Цит b5 | +84,2±5,4 |
| Цит b558III | +59,2±4,8 |
| Цит b'558III | +21,3 ±3,1 |
| Цит b558 нейтрального характера | +41,7± 3,3 |
| Цит b558IV | +219,7±25,3 |
| Цит b'558IV | +19,1± 3,9 |
| Степень рилизинга изоформ цит b558 из ЭМ | +40,0 ±3,4 |
| Степень комплексообразования цит b558 с Hb | + 91,5± 8,2 |
| Супероксид-продуцирующая активность цит b558III в гомогенной фазе | +41,7±4,2 |
| Супероксид-продуцирующая активность цит b558III в гетерогенной фазе в ЭМ | +33,8±2,7 |
| МетHb-восстанавливающая активность цит b558III в гомогенной фазе | +22,0±1,8 |
| Мет Hb-восстанавливающая активность цит b558III в гетерогенной фазе в ЭМ | +49,7±5,5 |
| Супрол | +22,6 ± 3,3 |
| Супероксид-продуцирующая активность супрола | +93,2 ±6,1 |
| Церулоплазмин | -52,7±4,9 |
| Трансферрин | -11,2±1,6 |
| Cu,Zn-СОД | -56,8±7,1 |
| Каталаза | -43,2±4,1 |

наличии сердечно-сосудистого фактора риска – гиподинамии у больных ЭГ [2]. При этом увеличивались уровни МПА в ЭМ, и в частности ключевой изоформы цит b558 ЭМ – цит b558III, с увеличением его НАДРН-зависимой супероксид-продуцирующей и метНb-восстанавливающей активности в гомогенной и особенно в гетерогенной фазе (в ЭМ). Увеличивались и уровни других изоформ цит b558 ЭМ. Это свидетельствует о существенном изменении гемопротеинового состава ЭМ [4], как результат оксидативного повреждения этих мембран АФК. При этом стабильность ЭМ существенно снижалась в результате повышения степени рилизинга цит b558 из ЭМ [10], проникновения Hb в ЭМ и вхождения в нестабильное комплексное соединение с цит b558. Из-за повышения супероксид-продуцирующей активности цит b558III увеличивалась стационарная концентрация

супероксидных радикалов, что, с одной стороны, является положительным явлением для стимулирования метаболических процессов с их участием в ЭМ, с другой – продуцированные супероксиды могут пагубно влиять на состояние окружающих биосистем и в первую очередь на фосфолипидные остатки ЭМ. Повышение метHb-восстанавливающей активности цит b 558III особенно в гетерогенной фазе (в ЭМ) есть ответ адаптационных механизмов организма для сохранения кислородного гомеостаза и полноценной оксигенации клеток, причем усиление метHb-восстанавливающей активности цит b558III – характерное явление для ряда сердечно-сосудистых заболеваний [1]. При ЭГ несколько повышается уровень и активность супероксид-продуцирующего липопротеина сыворотки – супрола со снижением его стабильности (увеличивается степень агрегации и потери растворимости этого липопротеина). Это связано с увеличением уровня супероксидов, соответственно и перекиси водорода (как продукта ферментативного дисмутирования супероксидов [15]), и $HO^{\cdot}$ - радикалов, которые стимулируют ПОЛ фосфолипидных остатков самого супрола, вызывая его агрегацию. Приведенные изменения супрола могут вызывать увеличение вязкости сыворотки, образование атеросклеротических бляшек внутри сосудов и нарушать гемодинамику при ЭГ.

У больных ЭГ с неконтролируемым АД активность антирадикальной защитной системы сыворотки крови и эритроцитов существенно снижена (характерный синдром ЭГ) [18, 21–23] (табл.1), это закономерно, если учесть то обстоятельство, что заметно увеличены уровень и активность МПА сыворотки и эритроцитов. При этом продуцированные супероксиды могут превращаться в $HO^{\cdot}$-радикалы, которые способны необратимо инактивировать Cu,Zn-СОД, каталазу и ЦП. При повышенных концентрациях гидроксильные радикалы также необратимо деградируют и МПА-изоформы цит b558 ЭМ *in vitro* [7]. С другой стороны, в ЭМ уровень СОД и каталазы невысокий, по сравнению с цитозолем эритроцитов, соответственно невысока и стационарная концентрация перекиси водорода [15] и гидроксильных радикалов. Однако это не означает, что в ЭМ невозможен процесс деструктирования изоформ цит b558 гидроксильными радикалами или другими активными интермедиатами аэробного метаболизма. Это зависит и от других факторов, сопутствующих дестабилизации ЭМ при различных заболеваниях [3].

Снижение уровня МАА и повышение уровня МПА создает определенный дисбаланс между ними с характерным изменением антиоксидантного статуса (АС) (расчетный суммарный уровень МАА) и прооксидантного статуса (ПС) (расчетный суммарный уровень МПА) сыворотки крови и эритроцитов (табл.2). Полученные результаты служат основанием для применения комбинированной терапии с экзогенными препаратами антиоксидантной активности, в первую очередь хелаторами $HO^{\cdot}$-радикалов и препаратами с СОД-миметической активностью.

*Таблица 2*

*Изменение АС и ПС (%) в сыворотке крови и эритроцитах у больных ЭГ с неконтролируемым АД по сравнению с 100% контрольными показателями донорской крови, $P<0,03$; $n=8$*

| Компоненты крови | АС | ПС |
|---|---|---|
| Сыворотка | -61,2 ±3,4 | +32,6 ±3,4 |
| Эритроциты | -105,4 ±8,2 | + 278,7 ± 41,3 |

Таким образом, при неконтролируемой ЭГ молекулярно-биохимические механизмы оксидативного повреждения компонентов крови связываются:

- с резким снижением стабильности ЭМ, как результат увеличения степени рилизинга изоформ цит b558 из ЭМ и комплексообразования Hb с этими изоформами,
- с соответственным увеличением уровня МПА,
- увеличением НАДРН-зависимой супероксид-продуцирующей и метHb-восстанавливающей активности цит b558III,
- со снижением стабильности супрола на фоне снижения уровня МАА, вызывая нарушение физиологического равновесия между МАА и МПА и изменение АС и ПС сыворотки крови и эритроцитов.

*Поступила 06.02.07*

## Էսենցիալ հիպերտոնիայով հիվանդների արյան օքսիդատիվ վնասման գործոնները

Տ.Հ. Ուզունյան, Ռ.Ղ. Բորոյան, Մ.Ա. Սիմոնյան

Գնահատվել է արյան հակաօքսիդանտային ակտիվությամբ օժտված մետաղապրոտեինների (ՀՕՄ) և պրոօքսիդանտային ակտիվությամբ օժտված մետաղապրոտեինների (ՊՕՄ) քանակության փոփոխությունը չկարգավորված զարկերակային ճնշմամբ (ՉՃ) (ՉՃ>140/90 մմ սս) էսենցիալ հիպերտոնիայով (ԷՀ) հիվանդների մոտ:

Հետազոտվել է ԷՀ-ով 14 հիվանդի (38-69 տարեկան և 2-4 տարի հիվանդության տևողությամբ) արյուն: Որպես ստուգիչ ծառայել է ԷՀ-ով չտառապող անձանց դոնորական արյունը: ՀՕՄ-երը (էրիթրոցիտների լուծելի ֆրակցիայից ստացված Cu-, Zn- սուպերօքսիդդիսմուտազը (ՍՕԴ) և կատալազը, պլյան շիճուկից ստացված ցեռուլոպլազմինը և տրանսֆերինը) և ՊՕՄ (ցիտոքրոմ (ցիտ) b558 չեզոքային իզոձևերը՝ ցիտոքրոմ b558III, b′558III, b558IV, b′558IV, էրիթրոցիտար թաղանթների ցիտոքրոմ b558, սուպրոլը և էրիթրոցիտների լուծելի ֆրակցիայի ցիտոքրոմ b5) անջատվել են ԷՀ-ով հիվանդների և դոնորական արյունից կենսատեխնոլոգիական եղանակով՝ առանց էրիթրոցիտար թաղանթների սպիտակուցները լուծող դետերգենտի օգտագործման: Ստացված մետաղապրոտեինների քանակությունը գնահատվել է մաքսիմալ օպտիկական կլանման խտության չափումով:

Պարզվել է, որ ՀՕՄ և ՊՕՄ-երի քանակությունն ու ակտիվությանը բարձ էին՝ համեմատած դոնորական արյան 100% ցուցանիշների հետ (P<0.05):

Այսպիսով եզրակացվում է, որ չկարգավորվող ՉՃ-ով ԷՀ-ով հիվանդների արյան բաղադրամասերի օքսիդատիվ վնասման մեխանիզմները առնչվում են.

• ԷԹ կայունության կտրուկ նվազման հետ՝ ցիտb558-ի իզոձևերի՝ ԷԹ-ից արտազատման աստիճանից բարձրացման, հեմոգլոբինի ԷԹ ներթափանցման ու ցիտ b558 III-ի հետ անկայուն կոմպլեքսագոյացման հետևանքով;

• ՊՕՄ-երի մակարդակի քննութագրական աճման հետ;

• ցիտ b558III-ի ՆԱԴPH-կախյալ սուպերօքսիդ գոյացնող և մետHb վերականգնող ակտիվությունների աճման հետ;

• սուպրոլի անկայունացման հետ;

• շիճուկի և էրիթրոցիտների ՀՕՄ և ՊՕՄ միջև առկա ֆիզիոլոգիական հավասարակշռության խախտման, համապատասխանաբար դրանցում հակա- և պրոօքսիդանտային կարգավիճակների փոփոխման հետ:

## The factors of blood oxidative damage in patients with essential hypertension

T.H. Uzunyan, R.G. Boroyan, M.A. Simonyan

Quantitative changes of metalloproteins with anti- and prooxidative activity (MAA and MPA) were evaluated in patients with essential hypertension (EH) with uncontrolled blood pressure (BP) (BP>140/90 mm Hg).

We studied blood samples of 14 patients with EH (within 38-69 years of age and 2-4 years of disease duration). As a control we used blood samples from donors whithout EH. MAAs (Cu-,Zn-SOD soluble fraction of erythrocytes and catalase, ceruloplasmin and transferrin obtained from blood serum) and MPAs (neutral isoforms of cyt b558: cyt b558III, b′558III, b558IV, b′ 558IV, cyt b558 of erythrocyte membranes (EM) and cyt b5 from soluble fraction of erythrocytes) were obtained from blood samples of patients and donors by biotechnological method without use of detergent solubalizing EM proteins. The amount of obtained metalloproteins was determined by measuring the density of maximal optical absorption.

It was revealed that the amount and activity of MPAs and MAAs were increased (%) compared to 100% values of donor blood (P<0.05). According to the obtained results it is concluded that the mechanisms of blood oxidative damage can be explained by:

• sharp decreased stability of EM, as a result of the increase of the releasing degree of cyt b558 from EM, penetration of Hb into EM and formation of the instable complex with cyt b558III in EM,

• characteristic increase in the level of prooxidative activity of metalloproteins,

• increase in NADPH-depending superoxide-producing and methemoglobin (metHb)-reducing activity of cyt b558III,

• decrease in the stability of suprol

• change of the physiological balance between metalloproteins of anti- and prooxidative activity and corresponding changes of anti- and prooxidative statuses of the blood serum and erythrocytes.

## Литература


1. *Алексанян Серг.С., Симонян Г.М., Алексанян А.С., Симонян М.А.* Вопросы теорет.клин.мед., 2004, 7 (4), с. 25–28.
2. *Акопян В.П., Симонян М.А., Манукян А.А., Симонян Р.М., Акопян А.А.* Биолл.эксп.биол.мед., 2001, 11, с.527–529.
3. *Симонян Г.М.* Мед.наука Армении НАН РА, 2002, XLII, 2, с. 101–105
4. *Симонян М.А., Галоян А.А., Симонян Г.М.* ДНАН РА, 1997, 97, с. 62–66.
5. *Симонян М.А., Симонян Г.М.* Способ получения металлопротеинов крови. Лицензия изобрет. 341 Армпатента. Ереван, 1997.
6. *Симонян М.А., Симонян Г.М., Симонян Р.М.* Способ получения цитохромов из мембран эритроцитов. Лицензия изобрет. 908 Армпатента. Ереван, 2001.
7. *Симонян Г.М., Симонян Р.М., Симонян М.А.* В кн.: Актуальные вопросы военной медицины. Гос.Мед. университет им.М.Гераци, Ереван, 1999, с.48–51.
8. *Симонян Г.М., Симонян Р.М., Бабаян М.А., Карапетян А.В., Симонян М.А.* Мед.наука Армении НАН РА, 2003, XLIII, 1, с.30–34
9. *Симонян Р.М., Симонян Г.М., Бабаян М.А., Симонян М.А.* Мед.наука Армении НАН РА, 2004, XLIV, 1, с.43–46.
10. *Симонян Р.М., Симонян Г.М., Бабаян М.А., Симонян М.А., Галоян А.А.* Мед.наука Армении НАН РА, 2003, XLIII, 3, с. 13–18.
11. *Cazzola R., Randanelli M., Russo V.S. et al.* J.Lipid.Res., 2004, 45(10), p.1846–1851.
12. *Digiesi V., Fiorillo C., Cosmi L. et al.* Clin.Ther., 2000, 151(1), p.15–18.
13. *Donmez G, Derici U., Erbar D. et al.* Jpn. J.Physiol., 2002, 52(2), p.435–440.
14. *Jones S/A., O'Donnel V.B., Wood J.D. et al.* Am.J.Physiol., 1996, 271(4Pt2), H1626-H1634.
15. *Fridovich I.* Annu.Rev.Biochem., 1995, V.64, p.97–112.
16. *Fukui T., Lassegue B., Kai H. et al.* Biochim.Biophys.Acta, 1995, 1231(3), p.215–219.
17. *Kalinina N., Agrotis A., Tararak E. et al.* Atherioscler. Thromb.Vasc.Biol., 2002, 22(12), p.2037–2043.
18. *Krouf D., Bouchenak M., Mohammed M. et al.* Hypertens. Res., 2005, 28(2), p.107–112.
19. *Lacy F., Kailasam M.T., O'Conner D.T. et al.* Hypertension, 2000, 36(5), p.878–884.
20. *Muda P., Kampus P., Zilmer M. et al.* J.Hypertens., 2005, 23(1), p.105–112.
21. *Simin D.V., Mimic-Oka J., Pljesa-Ercegovac M. et al.* J.Hum.Hypertens., 2006, 20(2), p.149–155.
22. *Tandon R., Singh M.K., Garg H. et al.* Natl.Med.J.India, 2005, 18(6), p.297–299.
23. *Yasumari K., Maeda K., Nakamura M. et al.* Hypertens.Res., 2005, 28(2), p.107–112.

УДК 616.25-045.05-077

# Концентрация основного фактора роста фибробластов в крови как предиктор изменения максимальной скорости мочетока при медикаментозном лечении пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы

Р.Р. Бороян

*МЦ "Сурб Григор Лусаворич"*
*375056, Ереван, ул. Гюрджяна, 10*

*Ключевые слова:* основной фактор роста фибробластов, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, максимальная скорость мочетока

Результаты нескольких больших популяционных и продолжительных клинических исследований прогрессии симптомов нижних мочевых путей, обусловленных доброкачественной гиперплазией предстательной железы (СНМП/ДГПЖ), позволили установить, что отчетливое представление о факторах риска прогрессии даст возможность вовремя распознать больных с повышенным риском и оптимизировать менеджмент СНМП/ДГПЖ в соответствии с индивидуальным профилем риска прогрессии.

Наиболее полную картину урологической прогрессии СНМП/ДГПЖ у пожилых мужчин раскрыли результаты двух популяционных исследований – Olmsted County Study и Medical Therapy of Prostatic Symptoms (MTOPS).

По данным исследования Olmsted County Study и MTOPS, степень симптоматической прогрессии СНМП/ДГПЖ и риск развития острой задержки мочеиспускания (ОЗМ) в определенной мере можно предсказать по некоторым исходным показателям. В нескольких рандомизированных клинических исследованиях прогрессии СНМП/ДГПЖ (развитие ОЗМ и необходимость хирургического лечения) большой объем простаты (≥ 40 ml) и высокий уровень простатспецифического антигена (PSA) обозначены в качестве наиболее достоверных факторов прогноза, тогда как исходная величина максимальной скорости мочетока (Qmax) является второстепенным предиктором прогноза, в том числе и у пациентов с СНМП/ДГПЖ, получающих комбинированное медикаментозное лечение ингибитором 5α-редуктазы финастеридом и $\alpha_1$-адреноблокаторами [1, 4–8].

По результатам исследования MTOPS сделано заключение, согласно которому в режиме монотерапии при СНМП/ДГПЖ только применение ингибиторов 5α-редуктазы (финастерид) способно значительно подавлять прогрессирование болезни и предупреждать острую задержку мочи и хирургическое вмешательство [11], однако предсказать степень эффективности медикаментозного лечения по обычным показателям (низкие значения Qmax, высокий уровень PSA, большой объем простаты, возраст и др.) практически невозможно [6,10].

В исследовании Olmsted County Study выявлена зависимость прогрессирования СНМП от исходной величины Qmax и объема простаты [2, 9], причем корреляция установлена у мужчин в возрасте 50–60 лет. Тем не менее, по заключению авторов этого исследования, величина IPSS и объем простаты являются второстепенными факторами риска прогрессии СНМП/ДГПЖ [3, 9].

В связи с вышеизложенным многими урологами ведется поиск надежных факторов, по которым можно предсказать степень прогрессирования СНМП/ДГПЖ и эффективность назначенного пациенту медикаментозного лечения. Учитывая предполагаемую вовлеченность основного фактора роста фибробластов (bFGF) в патогенетические механизмы ДГПЖ [12], нами проведено исследование по изучению возможности применения этого показателя в качестве предиктора степени прогрессирования СНМП/ДГПЖ и эффективности

назначенного пациенту медикаментозного лечения.

## Материал и методы

Исследования проведены на 208 пациентах с СНМП/ДГПЖ, проходивших лечение в МЦ «Сурб Грикор Лусаворич» г. Еревана с 2000 по 2005 годы.

Помимо общеклинических исследований методом ультрасонографии у всех больных определялся объем простаты, объем переходной зоны, индекс переходной зоны (соотношение переходная зона/объем простаты). Урофлоуметрически у всех больных определялась максимальная скорость мочетока. Урофлоуметрия позволяет объективно оценить степень инфравезикальной обструкции. При инфравезикальной обструкции, обусловленной ДГПЖ, снижается максимальная и средняя скорость потока мочи и увеличивается продолжительность акта мочеиспускания. Наиболее часто для оценки урофлоуметрической кривой используют показатель Qmax. Значения Qmax, превышающие 15 мл/с, считаются нормальными, от 10 до 15 мл/с – имеется легкая степень обструкции, от 5 до 10 мл/с – средняя степень, а при Qmax менее 5 мл/с – тяжелая степень нарушения мочеиспускания.

Симптоматика оценивалась по Международной шкале простатических симптомов (International Prostate Symptom Score – IPSS), определялся уровень простатспецифического антигена (PSA) в крови и количество остаточной мочи (трансабдоминальное ультразвуковое сканирование).

После установления диагноза всем пациентам назначалось комбинированное медикаментозное лечение (финастерид 5 мг/сут + тамсулозин 0,4 мг/сут). Исходные средние величины изучаемых показателей сравнивались с таковыми спустя 12 и 24 месяцев наблюдения.

Определение содержания bFGF в крови больных проводилось высокочувствительным иммуноферментным анализом с использованием системы Quantikine HS ELISA Kits (R&D Systems, UK and USA). По результатам определения концентрации bFGF в сыворотке крови пациенты условно были подразделены на 6 групп: I группа – средняя концентрация bFGF в сыворотке крови равна 1,54 ± 0,6 пг/мл; II – 2,8 ± 0,3; III – 4,2 ± 0,5; IV – 5,9 ± 1,6; V – 16,4 ± 4,2; VI – 44,0 ± 10,8 пг/мл.

Коэффициент корреляции (r) между сравниваемыми показателями определялся по формуле, Браве-Пирсона. Согласно этой формуле, между двумя признаками X и У существует корреляционная зависимость (взаимосвязь), при которой с изменением одного признака изменяется и другой, но каждому значению признака X могут соответствовать разные, заранее непредсказуемые значения признака У, и наоборот. Для различия направленности влияния одного признака на другой введены понятия положительной и отрицательной связи, причем если с увеличением (уменьшением) одного признака в основном увеличиваются (уменьшаются) значения другого, то такая корреляционная связь называется прямой, или положительной, а если с увеличением (уменьшением) одного признака в основном уменьшаются (увеличиваются) значения другого, то такая корреляционная связь называется обратной, или отрицательной.

Полученные нами результаты обработаны статистически по методу Стьюдента с использованием критерия *t*, причем значения P, меньшие чем 0,05, принимались в качестве статистически значимой разницы между сравниваемыми величинами.

## Результаты и обсуждение

Результаты проведенных исследований позволили установить, что концентрация bFGF в сыворотке крови здоровых молодых мужчин составляет 1,61 ± пг/мл. Эти данные совпадают с данными многих авторов, установивших, что концентрация bFGF в сыворотке крови здоровых людей колеблется в пределах от 0,05 до 2,2 пг/мл [12]. Следует отметить, что результаты определения концентрации bFGF в сыворотке крови здоровых людей отличаются достаточно большой вариабельностью, что, по-видимому, обусловлено различиями примененных методов исследования, отличающихся степенью их чувствительности и точности. В настоящее время является общепризнанным, что наиболее точным и высокочувствительным методом определения концентрации bFGF в биологических жидкостях, в том числе и в сыворотке крови, является примененный в наших исследованиях метод иммуноферментного анализа с помощью

системы Quantikine HS FGF basic immunoassay kit (Rand D Systems Inc, ASA and United Kingdom) .

У исследованных нами пациентов, у которых на основании комплексного обследования была выявлена ДГПЖ, концентрация bFGF в сыворотке крови варьировала в достаточно больших пределах – от 0,9 до 68,96 пг/мл.

Обращает на себя внимание факт, свидетельствующий о том, что не у всех пациентов с ДГПЖ уровень bFGF в сыворотке крови по сравнению с контрольной группой (здоровые мужчины) оказывается повышенным (I группа пациентов), однако у большинства пациентов уровень bFGF в сыворотке крови, по сравнению с контролем, оказался повышенным – у пациентов II группы на 73,9% ($P < 0,001$), III – на 160% ($P < 0,001$), IV – примерно в четыре раза ($P < 0,001$), V – примерно в 10 раз ($P<0,001$), у пациентов VI группы – примерно в 30 раз ($P < 0,001$).

Возрастание концентрации bFGF в сыворотке крови пациентов с СНМП/ДГПЖ не всегда коррелирует с выявленными у этих пациентов изменениями показателей Qmax. Так в I группе пациентов в основном выявлена обратная корреляция между изменениями уровня bFGF в сыворотке крови и величиной Qmax ($r = -0,3$). Во II группе выявлена обратная корреляция между возрастанием уровня bFGF в сыворотке крови и уменьшением величины Qmax ($r = -0,7$), в III группе выявлена отрицательная корреляция между возрастанием уровня bFGF в сыворотке крови пациентов с СНМП/ДГПЖ и уменьшением величины Qmax ($r = -0.5$), в IV группе выявлена прямая положительная корреляция между повышением уровня bFGF в сыворотке крови пациентов с СНМП/ДГПЖ и изменением величины Qmax ($r = 0,05$), в V и VI группах пациентов с СНМП/ДГПЖ выявлена отрицательная корреляция между повышением уровня bFGF в сыворотке крови пациентов с СНМП/ДГПЖ и уменьшением величины Qmax ($r = -0,1$).

Результаты проведенных нами исследований позволили установить, что исходная максимальная скорость потока мочи (Qmax) у пациентов с СНМП/ДГПЖ во всех шести группах низкая и не превышает 13 мл/с (таблица).

*Таблица*

*Величина Qmax у пациентов с СНМП/ДГПЖ ($M \pm m$)*

| Группа | До лечения | Через 1 год после начала лечения | Через 2 года после начала лечения |
|---|---|---|---|
| I | 11,7 ± 1,5 | 16,5 ± 1,7 | 19,1 ± 0,9 |
| II | 12,4 ± 1,1 | 13,9 ± 1,2 | 15,0 ± 1,6 |
| III | 13,0 ± 1,0 | 15,0 ± 0,8 | 16,0 ± 0,86 |
| IV | 11,8 ± 1,9 | 9,0 ± 3,5 | - |
| V | 12,1 ± 1,7 | 4,7 ± 3,3 | - |
| VI | 9,7 ± 1,8 | 10,2 ± 2,0 | - |

Через 1 год после начала лечения величина Qmax отчетливо возросла у пациентов I, II и III групп, у которых концентрация bFGF была низкой и не превышала 5 пг/мл (таблица), однако у пациентов IV, V и VI групп, у которых концентрация bFGF была высокой, через 1 год после начала лечения эффективность лекарств оказалась низкой и величина Qmax не возросла, а у пациентов IV и V групп даже уменьшилась (таблица). В связи с отсутствием эффективности лечения (финастерид 5 мг/сут + тамсулозин 0,4 мг/сут) и прогрессированием болезни пациенты IV, V и VI групп через 1 год после начала лечения подверглись оперативному лечению.

Таким образом, исходная величина концентрации bFGF в сыворотке крови пациентов с СНМП/ДГПЖ является надежным предиктором, позволяющим прогнозировать эффективность комбинированного лечения ингибитором 5α-редуктазой (финастерид) и $\alpha_1$-адреноблокаторами (тамсулозин).

*Поступила 13.02.07*

## Արյան ֆիբրոբլաստերի աճի հիմնական գործոնի մակարդակը՝ որպես մեզի հոսքի մաքսիմալ արագության կանխորոշիչ շագանակագեղձի բարորակ հիպերպլազիայով հիվանդների դեղորայքային բուժման ժամանակ

Ռ.Ռ.Բորոյան

Շագանակագեղձի բարորակ հիպերպլազիայով հիվանդների արյան մեջ իմունաֆերմենտային անալիզով որոշվել է ֆիբրոբլաստերի աճի գործոնի մակարդակը: Հաստատվել է, որ այդ գործոնի սկզբնական բարձր խտությունների (5 պգ/մլ) դեպքում հիվանդության զարգացումը առավել զգալի է, ինչն արտահայտվում է մեզի հոսանքի մաքսիմալ արագության բարձրացմամբ:

## Concentration of the basic fibroblast growth factor in blood as a predictor of the alteration of maximal flow rate under drug therapy of patients with benign prostatic hyperplasia

R.R.Boroyan

In patients with benign prostatic hyperplasia the fibroblasts growth factor (bFGF) in blood has been determined by immunofermentive assay. It has been established that in case of high initial levels of this factor (more than 5 pg/ml) the disease progression is more expressed, which is manifested by the increase in the maximal flow rate (Qmax) of urine.

### Литература

1. *Djavan B., Barkin J.* Novel therapeutic strategies for managing BPH progression, Eur.Urol., Suppl. 2, 2003: 20-26
2. *Jacobsen S., Jacobson D., Roberts R., McGree M., Rhodes Ò, Girman C., Lieber M.M.* Longitudinal changes in lower urinary tract symptoms< peak urinary flow rates and prostatic volume in a community-based cohort of men, BJU, International, 2004; 94 (Suppl 2): 83.
3. *Jacobsen S.J , Jacobson D.J., Girman C.J., Roberts R.O. et al.* Natural history of prostatism: risk factors for acute urinary retention, J. Urol., 1997 Aug; 158(2):481-7.
4. *McConnell J.D., Miller G., Lieber M., Bain R., Kusek J.* For the MTOPS Investigators.Baseline Patient Characteristics in the NIH BPH Trial, The Journal of Urology, 1997, 157:31.
5. *McConnell J.D., Roehrborn C.G., Baustita O.M. et al.* The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia, N. Eng. J. Med., 2003;349:2387-98.
6. *McConnell J.D., Roehrborn C.G., Bautista O.M., Andriole G.L. J. et al.* Medical Therapy of Prostatic Symptoms (MTOPS) Research Group. The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia,N. Engl. J. Med., 2003 Dec. 18; 349(25):2387-98.
7. *McConnell J.D., Roehrborn C.G., Milam D., Lieber M., Burrows P.K.* For the MTOPS Research Group. Relationship Between Serum PSA and TRUS measured total and Transition zone volume of the prostate in men with BPH in the MTOPS trial, The Journal of Urology, 1999, 159:360.
8. *McConnell J.D.* For the MTOPS Research Group. The long term effect of doxazosin, finasteride and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia, N. Eng. J. Med., 2003;349:2385-96.
9. *Meigs J.B., Barry M.J., Giovannucci E. et al.* Incidence rates and risk factors for acute urinary retention: the health professionals follow up study, J. Urol., 1999 Aug; 162(2):376-82.
10. *Roehrborn C.G., Marks L.S., Fenter T. et al.* Effacacy and safety of dutasteride in the four year treatment of men with BPH, Urology, 2004;63:709-15.
11. *The MTOPS Research Group* The impact of medical therapy on the clinical progression of BPH: results of the MTOPS trial. Abstract presented at American Association Annual Meeting, 2002.
12. *Бороян Р.Р.* Симптомы нижних мочевых путей, обусловленные доброкачественной гиперплазией предстательной железы: патогенез, прогрессия и менеджмент – взгляд на будущее. Ереван, 2006.

УДК 617.7-002

# Ծայրամասային եղջերաթաղանթի հիվանդությունների բնութագիրը՝ նեոպլազիաների վերլուծությամբ և կլինիկական դեպքերի քննարկմամբ

Հ.Ս.Հովհաննիսյան, Ն.Գ.Վարդանյան, Ա.Վ.Հովակիմյան

*Մ.Հերացու անվ. ԵրՊԲՀ, ակնաբուժության ամբիոն*
*375060, Երևան, Ֆուչիկի փ. 30*

*Բանալի բառեր՝* ծայրամասային եղջերաթաղանթ, լիմբային դերմոիդ, եղջերաթաղանթի/շաղկապենու ներէպիթելային նորագոյացություն, ամնիոտիկ թաղանթի պատվաստում

Ծայրամասային եղջերաթաղանթն (ԾԵ) իրենից ներկայացնում է կոռնեոսկլերալ լիմբին հարող եղջերաթաղանթի 2մմ-անոց հատված: ԾԵ առանձնահատկություններն են հարակից լինելը լիմբի անոթային ցանցին, սպիտապատյանին, էպիսկլերային, շաղկապենուն և եղջերաթաղանթի էպիթելային ցողունային բջիջների տեղադրությունը, որոնցից առաջանում են եղջերաթաղանթի բոլոր էպիթելային բջիջները: Ցողունային բջիջների բացակայության դեպքում եղջերաթաղանթի մակերեսը լավանում է շաղկապենացման (կոնյունկտիվիզացման) միջոցով, որն ավարտվում է էպիթելի անկանոնությամբ և մակերեսային անոթավորումով:

ԾԵ իր նյութափոխանակային պահանջները մասամբ բավարարում է լիմբի անոթային ցանցի միջոցով, ուստի անոթային ցանցի ցանկացած ախտաբանական փոփոխություն (մասնավորապես վասկուլիտները), իր ազդեցությունն է գործում ԾԵ-ի վրա: Վասկուլիտները կարող են հանգեցնել ԾԵ-ի արյունամատակարարման խանգարմանը: Բացի այդ, անոթային ցանցից մի շարք նյութերի թափանցումը ԾԵ կարող է առաջացնել վերջինիս պղտորում: Մյուս կողմից, ԾԵ-ի մեջ իմունագլոբուլինների և կոմպլեմենտի կուտակումը այս գոտին դարձնում է ենթակա մի շարք բորբոքային հիվանդությունների, որոնք կարող են ուղղված լինել կամ էկզոգեն հակածինների, կամ սեփական հյուսվածքի դեմ: Շաղկապենուն, էպիսկլերային և սպիտապատյանին մոտ գտնվելու պատճառով վերոհիշյալ թաղանթների ախտահարումների (տրախոմա, գարնանային կերատոկոնյունկտիվիտ, վերին լիմբային կերատոկոնյունկտիվիտ, էպիսկլերիտ, սկլերիտ) դեպքում պրոցեսի մեջ կարող է ներգրավվել նաև ԾԵ-ը:

ԾԵ-ի հիվանդությունների դասակարգումը

1. Նեոպլաստիկ
   ա) Լիմբային դերմոիդ
   բ) Եղջերաթաղանթի/շաղկապենու ներէպիթելային նորագոյացություն (ԵՆՆ)
2. Դեգեներատիվ
3. Հարակից հյուսվածքների հետ զուգակցված
4. Բորբոքային/Խոցային
5. Վարակային (ինֆեկցիոն)

Եղջերաթաղանթի նորագոյացությունները (նեոպլազիաները) հազվադեպ են հանդիպում: Դրանցից է լիմբային դերմոիդը, որը բնածին է, չի պրոգրեսիվում, չի ենթարկվում չարորակ դեգեներացիայի, գրեթե միշտ տեղակայված է ստորին քունքային լիմբի շրջանում և կազմված է հաստ դերմայանման կոլագենից, որի մեջ գտնվում են մի շարք հավելյալ կառուցվածքներ (մազեր, ճարպագեղձեր կամ քրտնագեղձեր, ճարպ): Բուժումն ուղղված է կոսմետիկ արատի վերացմանը: Ուռուցքի մակերեսային տեղակայման դեպքում այն հեռացվում է լամելյար դիսեկցիայի միջոցով: Իսկ եթե լիմբային դերմոիդը

ընդգրկում է եղջերաթաղանթի և կարծրենու խորը շերտերը, անհրաժեշտ է կատարել լամելյար փոխպատվաստում:

Առաջնային ծեռքբերովի մելանոզը և երկրորդային չարորակ մելանոմաները լիմբի շրջանի կամ ԾԵ-ի նկատմամբ որևէ յուրահատուկ հակում չունեն: Այս դեպքում վերոհիշյալ շրջանները կարող են ընդգրկվել երկրորդաբար՝ պերիլիմբալ շաղկապենուց պիգմենտային բջիջների միգրացիայի միջոցով: Սակայն եղջերաթաղանթի/շաղկապենու ներէպիթելային նորագոյացությունը (ԵՆՆ) (corneal/conjunctival intraepithelial neoplasia – CIN) գրեթե միշտ ընդգրկում է լիմբը, հավանաբար այն պատճառով, որ այս ուռուցքները ծագում են էպիթելային ցողունային բջիջներից: Ռիսկի խմբին են պատկանում արևի ուղղակի ճառագայթների տևական ազդեցությանը ենթարկված սպիտակամաշկ անձինք, ինչպես նաև մարդու պապիլոմավիրուսի 16 և 18 շտամներով վարակվածները [1-3]:

ԵՆՆ-ը կարող է դրսևորվել թեթև դիսպլազիայից մինչև ինվազիվ թեփուկավոր բջջային կարցինոմայի (երբ ճեղքվում է էպիթելի հիմային թաղանթը) տեսքով: Դիսպլազիան հյուսվածաախտաբանորեն բնութագրվում է բջիջների հիպերպլազիայով, ատիպիկությամբ, հիմային էպիթելի հասունացման ապակազմավորմամբ (maturational disorganization) և կախված էպիթելի ներգրավման աստիճանից կարող է լինել թեթևից մինչև ծանր: Էպիթելի ամբողջ հաստությունն ընդգրկող դիսպլազիան կոչվում է carcinoma in situ: ԵՆՆ-ը կարող է դրսևորվել ժելատինային զանգվածի կամ լայն, հարթ հիմքով, ծոփքավոր եզրերով բարձրացած վահանիկի տեսքով, որը տեղակայվում է լիմբի շրջանում, տարածվում է շրջագծով և առաջացնում աչքի չափավոր գրգռվածություն [4]: Հազվադեպ, եղջերաթաղանթի օջախները ծագում են լիմբի բարորակ օջախից, ինչպիսիք են պտերիգիումը և պինգվեկուլան կամ de novo [4, 5]:

Ախտորոշումը կատարվում է ըստ բնորոշ կլինիկական պատկերի, իսկ կասկածելի դեպքերում կատարվում է բիոպսիա և Papanicolaou-ի ցիտոլոգիական հետազոտություն: ԵՆՆ-ի բուժումն ընդգրկում է լամելյար դիսսեկցիան՝ ռեզեկցիայի և շաղկապենային եզրի կրիոթերապիայի հետ: Կրիոթերապիան զգալիորեն նվազեցնում է ռեցիդիվների քանակը [6, 7]: ԵՆՆ-ի վիրահատական բուժման ժամանակակից եղանակ է հանդիսանում ամնիոտիկ թաղանթի պատվաստումը, որը ներկայումս կիրառվում է նաև Ս. Վ. Մալայանի անվան ակնաբուժական կենտրոնում:

## Նյութեր և մեթոդներ

2005–2006 թթ. Ս. Վ. Մալայանի անվան ակնաբուժական կենտրոն են ընդունվել 2 հիվանդ (67 և 86 տարեկան)՝ գանգատվելով աչքում օտար մարմնի զգացումից և աչքի կոսմետիկ տեսքից:

Օբյեկտիվորեն հիվանդների մոտ հայտնաբերվել է լայն, հարթ հիմքով, ծոփքավոր եզրերով բարձրացած վահանիկ, որը մի դեպքում տեղակայված էր ստորին, մյուս դեպքում՝ վերին լիմբի շրջանում: Բնորոշ կլինիկական պատկերի հիման վրա ախտորոշվել է *եղջերաթաղանթի կարցինոմա in situ*: Կատարվել է նեոպլազիայի վիրահատական հեռացում, թերմոկոագուլյացիա և ամնիոտիկ թաղանթի պատվաստում: Հեռացված նեոպլաստիկ հյուսվածքը ուղարկվել է հյուսվածաբանական հետազոտության, որը հաստատել է կլինիկական ախտորոշումը: Հետվիրահատական շրջանում հիվանդներին նշանակվել են հակաբիոտիկի և ստերոիդի համակցված աչքի կաթիլներ (Neladex, Maxitrol)՝ 1 կաթիլից, օրը 4 անգամ, 2 շաբաթ տևողությամբ:

## Արդյունքները և դրանց քննարկումը

Հիվանդների մոտ 2 շաբաթ անց արձանագրվել է էպիթելի լրիվ ռեգեներացիա և նշանակվել են արհեստական արցունքի կաթիլներ: 6 ամիս անց հիվանդները կրկին հետազոտվել են: Նորագոյացության ռեցիդիվ չի դիտվել, եղջերենու էպիթելը եղել է հարթ, հիվանդները աչքի արտաքին տեսքի հետ կապված որևէ գանգատ չեն ներկայացրել:

Այսպիսով, ամնիոտիկ թաղանթի կիրառումը՝ նորագոյացության ռեզեկցիայից հետո, զգալիորեն արագացնում է էպիթելի ռեգեներացիան, կանխում է բորբոքային պրոցեսի զարգացումը, ապահովում է հիվանդի նշանակալից հարմարավետությունը (ցավի, սուր ծակոցի զգացման բացակայություն) և նպաստում է արագ ապաքինմանը:

*Поступила 02.02.07*

## Характеристика болезней периферической роговицы с анализом неоплазий и обсуждением клинических случаев

А. С.Оганесян, Н. Г.Варданян, А. В.Овакимян

Периферическая роговица представляет собой 2 мм участок роговицы, примыкающий к корнеосклеральному лимбу. Вследствие нахождения вблизи от склеры, эписклеры и конъюнктивы, при поражении этих оболочек роговица тоже может быть вовлечена в процесс.

Неоплазии роговицы (лимбальный дермоид, корнеальная/конъюнктивальная интраэпителиальная неоплазия – КИН) встречаются редко. Лечение КИН включает ламеллярную диссекцию вместе с резекцией и криотерапией конъюнктивального края. Последняя значительно уменьшает количество рецидивов. В 2005-2006 гг. в Офтальмологический центр им. С. В. Малаяна поступили 2 больных с клиническим диагнозом *карцинома in situ роговицы*, который подтвердился после гистологического исследования. Неоплазия была удалена хирургическим путем, была сделана термокоагуляция и пересадка амниотической мембраны. Повторное исследование больных через 6 месяцев после операции не выявило рецидивов неоплазии, а эпителий роговицы был плоским.

Таким образом, пересадка амниотической мембраны после резекции неоплазии заметно ускоряет регенерацию эпителия, предотвращает развитие воспалительного процесса, обеспечивает комфорт больного и способствует быстрому выздоровлению.

## Characteristics of peripheral corneal diseases with analysis of neoplasia and discussion of clinical cases

H.S. Hovhannisyan, N.G. Vardanyan, A.V. Hovakimyan

The peripheral cornea is the 2 mm of the cornea adjacent to the corneoscleral limbus. The most important difference between the peripheral and central cornea is the proximity of the former to the limbal vascular arcades. Because of its proximity to the conjunctiva, episclera and sclera, the peripheral cornea may also be involved in the process when these membranes are affected. Neoplastic diseases of the cornea (mainly limbal dermoid tumor and corneal/conjunctival intraepithelial neoplasia (CIN)) are uncommon. Management of CIN consists of lamellar dissection, surgical excision and cryotherapy of the conjunctival margin of the resection. The latter significantly reduces the recurrence rate. During 2005-2006 2 patients were admitted to Ophthalmological Center after S. V. Malayan with clinical diagnosis of carcinoma in situ of peripheral cornea, which furtherly was confirmed by histological examination. Surgical excision of the neoplasia, thermocoagulation and amniotic membrane grafting were performed. The patients were examined 6 months later and no recurrence of the neoplasia was found, the corneal epithelium was regular and smooth. So, application of amniotic membrane grafting significantly enhances epithelial regeneration, prevents development of inflammatory process, provides noticeable comfort for patients and contributes to quick recovery.

## Литература


1. *McDonnell J.M., Mayr A.J., Martin W.J.* DNA of human papillomavirus type 16 in dysplastic and malignant lesions of the conjunctiva and cornea, N. Engl. J. Med., 1989, 320: 1442-1446.
2. *Lauer S.A., Malter J.S., Meier J.R.* Human papillomavirus type 18 in conjunctival intraepithelial neoplasia, Am. J. Ophthalmol., 1990,110: 23-27.
3. *Scott I.U., Karp. C.L., Nuovo G.J.* Human papillomavirus 16 and 18 expression in conjunctival intraepithelial neoplasia, Ophthalmology, 2002, 109: 542-547.
4. *Waring G.O.* 3rd, *Roth A.M.*, Ekin's M.B. Clinical and pathologic description of 17 cases of corneal intraepithelial neoplasia, Am. J. Ophthalmol., 1984, 97: 547-559.
5. *Cambell R.J., Bourne W.M.* Unilateral central corneal epithelial dysplasia, Ophthalmology, 1981, 88: 1231-1238.
6. *Fraunfelder F.T., Wingfield D.* Management of intraepithelial conjunctival tumors and squamous cell carcinomas, Am. J. Ophthalmol., 1983, 95: 359-363.
7. *Peksayar G., Soyturk M.K., Remiryont M.* Long-term results of cryotherapy on malignant epithelial tumors of the conjunctiva, Am. J. Ophthalmol., 1989, 107: 337-349.

УДК 616.892.34

# К особенностям течения биполярно протекающего аффективного (маниакально-депрессивного) психоза в позднем возрасте

Г.З. Саакян

*НИЗ МЗ РА им. С.Х. Авдалбекяна, кафедра психиатрии, психотерапии и медицинской психологии, "ПНЦ" Клиника неврозов*

*375051, Ереван, ул. Комитаса, 49/4*

*Ключевые слова:* аффективный психоз, психические расстройства

Формы биполярных аффективных, или маниакально-депрессивных, расстройств при различных нозологических формах душевной патологии имеют как сходные, так и резко отличимые друг от друга патологические признаки, а также множество более или менее значимых и отличимых друг от друга закономерностей течения. Диагностика таких случаев, хотя и связана со значительными трудностями, но возможна. Однако вопрос осложняется, когда речь идет о монополярно протекающих аффективных (лишь только маниакальных или депрессивных) расстройствах, впервые возникающих в позднем возрасте или до пожилого возраста, но продолжающихся в обоих случаях в предстарческом или старческом возрасте [41, 44]. Если раньше шизофрения подразделялась на группы прогредиентных системных форм (*систематическая шизофрения*) и группу периодических и фазных психозов (*циклоидные психозы* и *несистематическая шизофрения*), то в опубликованных позже работах высказывалось мнение о нозологической самостоятельности монополярных и биполярных вариантов фазофрений, а также циклоидных и аффективных психозов вообще. Изучая эти психозы, было отмечено [44], что при циклоидных психозах у больных в преморбиде наблюдаются циклоидные черты характера, а психозы отличаются большой вариабельностью. Униполярные же депрессивные эпизоды при таких аффективных психозах протекают по типу "клише", а больные, перенесшие такие психозы, в преморбиде отличаются гипотимическими чертами характера. Эти идеи в дальнейшем были подтверждены многими клиницистами [29,52,57]. Ими же было доказано, что у больных, у которых болезнь протекает циркулярным течением, чаще наблюдается наследственная отягощенность психическими заболеваниями и что психоз возникает в среднем в 25-29-летнем возрасте, чаще у мужчин. При униполярно протекающих циркулярных психозах болезнь начинается в возрасте 40-45 лет, при этом женщины болеют психозами в 3 раза чаще.

При диагностике биполярных аффективных расстройств и отграничении их от инволюционной меланхолии в позднем возрасте, как правило, больших трудностей не возникает, что разумеется связано с развитием маниакальных приступов, которые не характерны для инволюционной меланхолии. Но такие трудности возникают, когда речь идет о дифференциации депрессии циклофренической природы позднего возраста и инволюционной меланхолии. Является ли инволюционная меланхолия самостоятельным психическим заболеванием или же это поздняя манифестация аффективного, то есть маниакально-депрессивного психоза? Этот вопрос до сих пор остается дискутабельным. Большинство современных исследователей склонны отрицать самостоятельность инволюционной меланхолии, относя ее к кругу эндогенных психозов (маниакально-депрессивному психозу или шизофрении), манифестирующих в возрасте обратного развития [23,24,28,53].

Эту точку зрения поддерживают также многие из современных клиницистов [5,13,18,19,30,31,48, 50,54]. Все они убеждены, что, независимо от нозологической принадлежности изучаемых аффективных психозов позднего возраста и преобладания в них монополярных аффективных расстройств [2], типичными для них являются

прежде всего снижение амплитуды фазных колебаний, уплощение аффекта [3], общая тяжесть и глубина депрессии [6,42], склонность к хронификации его течения [14,15,23,32,39.40,43,45,51,56], а также последующие резидуальные астенические состояния [3,4,33,35,37]. Являются ли монополярно протекающие маниакальные и депрессивные психозы самостоятельными психическими заболеваниями? Каковы клинические особенности биполярных аффективных психозов позднего возраста? Позволяют ли особенности этих психозов отграничивать их от инволюционной меланхолии?

## Материал и методы

С целью изучения и уточнения этих вопросов проведено клинико-психопотологическое и неврологическое (в том числе ЭЭГ, эхоЭГ и нейроофтальмологическое) обследование 68 больных (30 мужчин и 38 женщин) в возрасте 40 - 67 лет, у которых первая манифестация аффективных расстройств наступила в позднем возрасте (I группа), а также 73 больных (29 мужчин и 44 женщин), у которых первый приступ аффективных расстройств наступил до пожилого (30-35 лет) возраста и которые дожили до предстарческого (т.е. инволюионного – 45-60 лет) и старческого (60 - 88 лет) возраста (II группа). Из 141 больного у 78 (55,3%) в преморбиде отмечались циклоидные черты характера, из них у 58 человек аффективные расстройства возникали до наступления позднего возраста, а у 20–в позднем возрасте(41,13: 14,18%). Из общего числа больных у 24 (17%) отмечались психастенические черты характера, из которых у 16 аффективные расстройства возникали до пожилого возраста, а у 8–в пожилом возрасте (11,34:5,67%). Реактивно (т.е. эмотивно) лабильные черты характера отмечались у 21 больного (14.89%), из них у 18 (12.76%) аффективные психозы возникали до пожилого возраста, а у 3 (2,12%) в пожилом возрасте. У остальных 21 больного (14,9%) отмечались истерические (10), астенические (6) и шизоидные (5) формы акцентуации характера, наследственная отягощенность гомогенными и гетерогенными психическими заболеваниями имела место у 39 больных (18,4: 9,2%). Из обследованных больных 9 человек (6,38%) в период первой манифестации аффективных психозов в течение нескольких месяцев почти ежедневно употребляли спиртные напитки, но ни у одного больного не наблюдалось признаков похмельного синдрома. Из обследованных 141 больного у 39 (27,65%) первые приступы маниакального или депрессивного психоза возникали непосредственно после психической травмы. Из них у 10 приступы наблюдались до наступления позднего возраста, а у 29 – в позднем возрасте (7:20,5%). Разнообразные соматические заболевания имели место у 13 больных, впервые заболевших аффективными психозами в позднем возрасте (19,11%). У всех больных в позднем возрасте постепенно появились и нарастали признаки психологического старения (психология старения и старости).

## Результаты и обсуждение

Результаты проведенных нами мультидисциплинарных исследований показывают, что и маниакальные и депрессивные расстройства в пожилом, предстарческом и старческом возрастах протекают атипично.

В инволюционном (45-60 лет) и более позднем (после 60 лет) возрасте, наряду с достаточно типичными для циклофрении повышением настроения, гиперактивностью, ускорением речи, скачками идей, повышенной отвлекаемостью, идеями переоценки личности, ощущением повышенного самочувствия, укорочением сна, снижением критики и контроля над своими поступками, гиперсексуальностью и агрессивностью в состоянии мании, появляются и депрессивные элементы, соматические жалобы, явления спутанности сознания, мимолетные бредовые идеи при отсутствии явлений соматизации. Следовательно, уже в закономерной смене стадий – от продромальной экзальтации, переходящей в маниформное возбуждении и далее в маниакальную спутанность и примыкающим сюда помрачением сознания, вырисовываются вначале скрытые, затем явные тенденции атипизации (патоморфоза) аффективных (в частности, маниакальных) психозов в позднем (инволюционном и старческом) возрасте; чередование веселой мании и гневливой (дисфорической) мании, мании с экспансивным фантастическим бредом и сенильноподобной мании, переходя от типичных маний к псевдоорганическим. При такой динамике видоизменения маниакальных состояний маниакальное возбуждение сочетается со значи-

тельно выраженными и постоянно присутствующими лишь только в период приступа психоорганическими симптомами.

Маниакальное состояние в таких случаях, видоизменяясь, отличается не только общей оживленностью, говорливостью, горделивыми высказываниями, стойким благодушно-эйфорическим фоном настроения и беспечно-довольным отношением к окружающему, но и полной некритичностью больных, фамильярностью, беспечностью, грубой обнаженностью высказываний, мореподобной окраской поведения с нелепо-дурашливыми поступками, склонностью к плоскому юмору, непродуктивной болтливостью или пассивностью, суетливостью, особенно вечером, растягиванием слов, олигофазичностью, отдельным аграмматизмом, бессвязностью речи, переходящей в вербигерации, мнестическим расстройством (элементарной амнестической афазией), нарушением счета, дезориентировкой во времени, иногда окружении, иногда экмнестическим сдвигом с отдельными конфабуляторными высказываниями, значительным преуменьшением своего возраста, убежденностью, что умершие родственники живы, единичными ложными узнаваниями. Эти мнестические нарушения бывают непостоянными, легко исчезают при уменьшении возбуждения, но пока они существуют, обычно сочетаются с отдельными бредовыми расстройствами в виде отрывочных высказываний ущербного или экспансивного содержания. На высоте мании легко возникают эпизоды ночного возбуждения с растерянностью, дезориентировкой и последующей амнезией [1].

Маниакальные состояния включают в себя, с одной стороны, некоторые общие симптоматические особенности мании, независимо от их нозологической принадлежности, связанные с поздневозрастным фактором, а с другой– характеризуются рядом клинических своеобразий, которые отражаются в поведении больных. Состояние больных отличается не только выраженной расторможенностью, но и направленностью на события, произошедшие много лет назад, обстоятельностью мышления с застреванием на событиях далекого прошлого. Речь больных, отражающая эту вязкость мышления, ее однообразие и непродуктивность, представляется довольно бедной, зачастую с повторением одних и тех же фраз, оборотов, а тщетные шутки больных, как правило, бывают лишены остроты. Сверхценные идеи собственной переоценки, но касающиеся их прежней деятельности, иногда бредовые идеи величия, которые при сочетании их с контрастирующим с ними внешним видом больных, отражающим их физическую беспомощность, при наличии иногда благодушия, неряшливости, неадекватных поступков, нелепых высказываний, сексуальной расторможенности, создают в отдельных случаях картину "псевдопаралитического слабоумия". Бросаются в глаза сочетания бредовых идей стенического содержания с идеями депрессивного характера, наличие на фоне маниакального возбуждения бредовых идей нигилистического характера. Возраст между 41 и 45 годами, по сравнению с более молодым и с более поздним периодом, бывает наиболее резистентным и к первичным и к повторным приступам мании. В дальнейшем, в возрасте после 50 лет и особенно после 60 лет, количество как первичных, так и повторных приступов снова возрастает. Отмечается также утяжеление заболевания в виде учащения и удлинения фаз, сокращения светлых промежутков, появление сочетанных фаз и течение заболевания по типу континуума.

Из приведенных данных нетрудно заметить, что симптомы влияния психического старения на картину мании проявляются в форме: 1) отчетливого превалирования идеаторного возбуждения над двигательным и характерных изменений речи: обстоятельности, обеднения и ее персеверативности; 2) высокой лабильности состояния, проявляющейся в резких изменениях интенсивности маниакального возбуждения, а нередко и в появлении смешанного состояния; 3) появления отдельных симптомов, выходящих за рамки аффективных и имеющих отчетливую возрастную окраску (иногда опасение, параноические расстройства с ущербной тематикой); 4) органической окраски маниакального состояния, проявляющейся, с одной стороны, относительно стойкими симптомами, а с другой – эпизодически проявляющимися расстройствами (равнодушный фон настроения, грубая некритичность, абсурдные высказывания, грубая расторможенность влечений с эротическими высказываниями, придающие статусу псевдопаралитическую окраску, психоорганические симптомы), дисмнестическими расстройствами, истощаемостью, малодушием реакции, на высоте мании – эпизодами возбуждения с растерянностью,

дезориентировкой и последующей амнезией. Свойства, которые были положены в основу выделения описанных типов маний, являются интернозологическими, то есть общесиндромальный тип отражает в большей степени возрастные закономерности, чем нозологическую природу болезни [1]. Из всего сказанного нетрудно заметить, что: а) в пожилом и старческом возрасте сглаживаются нозологические различия, установленные на контингенте больных молодого и среднего возраста, б) в клинической картине маниакальных психозов в предстарческом и старческом возрасте большой удельный вес занимают органические черты, сближающие ее с картиной деменции (маниакальная псевдодеменция [55]). Изучение депрессивных расстройств позднего возраста при монополярно и биполярно протекающих аффективных нарушениях (в частности, при маниакально-депрессивном психозе) показывает, что не только мания, но и депрессия в позднем возрасте протекает атипично, сопровождаясь явлениями ажитации, тревоги, страха, отчаяния, тревожной вербигерации, ворчливо-дисфорическим аффектом.

Указанные особенности депрессии свидетельствуют о том, что в позднем возрасте преобладают смешанные депрессивные состояния. В предстарческом и старческом возрасте к этим явлениям присоединяются бредовые расстройства депрессивного содержания (чаще бред Котара, т.е. депрессивной или меланхолической парафрении) или же бредовых идей "малого размаха", характеризующихся обыденностью и конкретностью содержания, основу которых составляют бредовые идеи ущерба. Эти бредовые явления характеризуются отчетливой тенденцией к застыванию и последующему постепенному распаду. В этот период на первый план в клинической картине выступают более простые формы депрессивных расстройств–вялость, апатия, адинамия, т.е. симптомы "отвращения к жизни".

Указанные особенности, существующие как в картине депрессивных состояний, так и в закономерностях их динамики, в известной мере могут быть связаны с влиянием на проявления болезни самого позднего возраста старческих инволюционных изменений головного мозга, а также с тем личностным сдвигом, который связан с этим возрастом (в этом отношении наши данные совпадают с данными [25]). При исследовании психопатологических особенностей циркулярных депрессий позднего возраста бросается в глаза синдромальная сложность и значительная глубина психических нарушений, частое появление депрессий с ипохондрией, депрессивно-параноидными расстройствами и различными проявлениями бреда Котара, выраженной тревогой, депрессивными идеями "малого размаха", неразвернутым нигилистическим бредом при отсутствии первичных идей виновности.

В других же случаях, депрессия сопровождается депрессивными идеями вины, самоуничижения, ущерба, обвинения, вербальными иллюзиями и различными проявлениями деперсонализационных расстройств. При рано манифестирующей депрессии циклофренической природы клиника в позднем возрасте подвергается более незначительным изменениям, чем при манифестации в позднем возрасте. Нарушение же памяти у изучаемых больных как с эндогенной манией, так и депрессией, носит вполне обратимый характер. Наши данные в этом вопросе совпадают с данными ряда клиницистов [5,30,48,54].

Обобщая и сопоставляя результаты проведенных нами исследований с данными других клиницистов, можно констатировать, что депрессии позднего возраста характеризуются преобладанием аффекта тревоги или страха, малой выразительностью моторного или идеаторного торможения, частотой внутреннего беспокойства, состоянием ажитации с тревожной вербигерацией, развитием, наряду с бредовыми идеями, самообвинения и виновности различных ипохондрических расстройств, различными вариантами синдрома Котара, обсессивно-компульсивными расстройствами.

Аналогичные случаи были описаны также рядом авторов [17,47,56] и они ни только не противоречат нашим данным, но и наоборот, доказывают правоту выдвинутой нами гипотезы о полигенном происхождении биполярных аффективных (маниакальных и депрессивных) расстройств позднего возраста.

Большинство исследователей указывают, что не только маниакальные расстройства, но и депрессии в пожилом возрасте часто протекают атипично, принимая затяжное течение [38] и развиваются прежде всего у лиц с

ананкастическими (психастеническими) личностными особенностями [51], реактивно (эмотивно) лабильным циклоидным или дисгармоническим складом личности [11,56] гораздо чаще после предшествующей депрессии с длительной психотравмирующей ситуацией [34,39,49,56]. Эти данные подтверждаются и результатами наших исследований, с той лишь разницей, что представленные ими данные касаются лишь монополярно протекающих аффективных (депрессивных) расстройств, тогда как по нашим данным, они типичны и для депрессии биполярно протекающих аффективных психозов и никогда не сопровождаются стойкими или необратимыми психоорганическими расстройствами или сенильноподобными изменениями личности в период ремиссии. Наоборот, они исчезают после исчезновения депрессивных симптомов. И действительно, возникновение атипичных депрессивных состояний можно было бы связать с органическими изменениями головного мозга, наблюдаемыми в позднем и старческом возрасте. Однако данные КТ показывают, что у многих пожилых больных с расширением боковых желудочков мозга наблюдается типичное течение эндогенных психозов, в том числе эндогенных депрессий.

Не обнаруживается также отчетливой связи атрофических изменений у пожилых депрессивных больных с течением у них депрессии [12]. Данные, полученные методом КТ, свидетельствовали о расширении желудочков мозга у пожилых депрессивных больных, аналогично тем, что наблюдаются у больных деменцией, но атрофические изменения у больных депрессией болес выражены, чем у пожилых психически здоровых людей. Данные литературы не позволяют окончательно судить о роли органического церебрального фактора в хронификации затяжных депрессий пожилого возраста. По мнению некоторых авторов [12], более очевидным является мнение об утяжеляющем значении атипичной конституциональной патофизиологической почвы, в сомато- и психопатологической картине депрессивного состояния.

Другим фактором, способствующим хронификации и атипизации депрессии у пожилых, является состояние физического здоровья [12,16,27,47]. При этом доказано, что тут не столь важен сам факт наличия соматической патологии, сколь ее тяжесть и обширность.

У больных с поздно манифестирующей формой аффективного заболевания по степени значимости важна и психогения, в связи с чем вся совокупность условий депрессии выступает более отчетливо.

Существует мнение, что признаки, определяющие затяжной характер не только депрессивных, но и маниакальных расстройств у пожилых людей, следует оценивать дифференцированно, в зависимости от возраста начала аффективного заболевания. Важны аффективные нарушения, не имеющие соответствующих аналогов в клинике заболеваний молодого возраста. Речь идет о специфических состояниях стойкого снижения настроения, возникающих в старости и являющихся собственно возрастной непсихотической аффективной реакцией старых людей, не обнаруживающих клинических признаков эндогенных или экзогенно-органических расстройств [18,26]. По мнению одного из авторов [18], депрессивно измененное настроение не может быть непосредственно объяснено реакцией на конкретные внешние факторы и представляет "пролонгированную", сугубо индивидуальную личностную форму реагирования на привносимые старостью физические и социально-психологические проблемы. Тут речь идет о "реакции измененной почвы" [7-9]. К ней относятся и эти непсихические формы депрессии. Увеличение с возрастом депрессивных состояний–малых форм депрессивных расстройств, в отношении которых строгая нозологическая квалификация затруднена или даже относительна, во многом способствует развитию затяжных, атипичных депрессий и маний пожилого возраста [10]. В этом вопросе мнение клиницистов совпадают и не противоречат нашим данным.

Изучение частоты различных патогенных факторов, наблюдавшихся до и после наступления у больных биполярных аффективных психозов позднего возраста, показывает, что из 141 обследованных нами больных у 123 (87,23%) они гораздо чаще проявлялись в форме циклоидной (41,13:14,18%), психоастенической (11,34:5,67%) и относительно реже–реактивно-лабильной (12,76:2,12%) форме акцентуации характера. Стало быть, преморбидные психопатические черты характера наиболее типичны для лиц, заболевших

аффективными психозами до наступления пожилого (позднего) возраста. Наследственная отягощенность же различными психическими заболеваниями гораздо чаще имела место не до наступления позднего возраста, а в позднем возрасте (7: 20,5%), соотношение же психической травмы, наблюдаемой непосредственно перед наступлением первого приступа аффективных психозов до и после позднего возраста составляло 7:21,0%.

Соматические заболевания в период первой манифестации аффективных психозов отмечались только у 19,11% больных, все они находились в пожилом (инволюционном) возрасте. Следовательно, для лиц, заболевших впервые аффективными психозами в позднем возрасте, менее характерны преморбидные психопатические черты характера и более типична гомогенная и гетерогенная наследственная отягощенность (27:65,0%) различными психическими заболеваниями и, наблюдаемые непосредственно перед возникновением аффективных психозов, различные соматические заболевания–9,11% и психические травмы.

Неоспорима роль этих изменений в развитии патоморфоза, атипизации и хронификации клинической картины аффективных психозов позднего возраста. Из всего сказанного следует, что если аффективные психозы, манифестирующие до наступления позднего возраста, скорее всего относятся к моногенетическим заболеваниям, то в позднем возрасте они должны отнестись к полигениям.

*Поступила 07.09.06*

## Ուշ տարիքում երկբևեռ աֆեկտիվ (մանիակալ-դեպրեսիվ) պսիխոզի ընթացքի առանձնահատկությունների շուրջ

Գ.Զ.Սահակյան

Հիմնվելով ուշ (նախածերունական և ծերունական) տարիքում նկատվող երկբևեռ աֆեկտիվ (մանիակալ-դեպրեսիվ) խանգարումներով տառապող 141 հիվանդների հոգեախտաբանական և նյարդաբանական (այդ թվում էլեկտրաէնցեֆալոգրաֆիական, էխոենցեֆալոգրաֆիական և նյարդաօֆթալմոլոգիական) երկարատև հետազոտությունների արդյունքների վրա նկարագրվում են ինչպես առաջին անգամ ուշ տարիքում, այնպես էլ մինչ ուշ (40-45) տարիքը սկսված, բայց երկու դեպքերում էլ մինչ ծերության շրջանը և ծերության շրջանում շարունակվող երկբևեռ ընթացող մանիակալ-դեպրեսիվ պսիխոզի առանձնահատկությունները: Ապացուցվում է, որ ուշ տարիքի նշված խանգարումները բնորոշվում են բավականաչափ պաթոգնոմոնիկ (զգալիորեն յուրահատուկ) նոսպաների զարգացմամբ, համախտանիշների օրինաչափ հերթափոխությամբ՝ պաթոկինեզով, սինդրոմոտաքսիզով կամ սինդրոմոկինեզով, որոնց բացահայտումը վճռորոշ նշանակություն ունի նշված խանգարումների ոչ միայն ճիշտ և ժամանակին ախտորոշման և ադեքվատ բուժման համար, այլ նաև նման հիվանդների՝ հնարավորության սահմաններում, ռեաբիլիտացիայի և ռեադապտացիայի համար:

## On the peculiarities of the course of bipolar affective (maniac-depressive) psychoses in the late age

G.Z. Sahakyan

The bipolar affective (maniac-depressive) psychoses have very typical pathognomonic features both in presenile (45-60 years) and senile (older than 60) age. As a rule in such cases depression is accompanied by anxiety, phobic, schizophrenic-form, somatoform, psychosomatic, hypochondriac and other disorders, which are typical of organ-neurosis (gastric, cardiac, climacteric neurosis, vegetative neurosis, etc.). At the same time, the clinical course of depression is atypically lingering, including unstable, transient, senile like, schizophrenic-form, psycho-organic, mnestic (coming after the disappearance of depression) symptoms. Concern-

ing the maniacal disorders it should be noted that in addition to elated mood, hyperactivity, acceleration of association, distraction of attention, overestimation of personal might and abilities, hypersexuality and aggressiveness. Such disorders are accompanied as well by momentary inclusions of depressive phenomena, fleeting confusion of consciousness, transient incensed (dysphoric) mania. In spite of all these, in the course of depression in the old age these disorders reveal phenomenon like dysmnesia and ecmnesia, psycho-organic, senile- like, pseudoatherosclerotic and pseudoparalytic (usually they disappear after the stopping af maniacal excitation) phenomena that rather frequently meet during mania delusions in an older age. The participation of premorbid features of character accentuation in the development of the abovementioned bipolar affective psychoses at old age, homogeneous and heterogeneous hereditary burden with mental illnesses, exogenous pathogenic factors and peculiar psychological changes of an individual (psychological phenomena of senescence or old age) are the evidence of polygenic origin of bipolar affective (maniacal and depressive) psychoses, more precisely they show that the bipolar affective psychoses in the old age belong to polygenes.

## Литература


1. *Андрюшенко М.П.* Эндогенные мании позднего возраста (Клиника, диагностика и лечение). Дисс. канд. мед. наук, М., 1987.
2. *Беспалько И.Г.* IV Всероссийский съезд невропатол. и психиатров, М., 1980, т. 1, с. 523-525.
3. *Вайбрехт Х.Й.* Клиническая психиатрия. Под ред. *Г. Груле, Р. Юнга, В. Майер-Гросса, М. Мюллера*, перев. с немец., М., 1967.
4. *Вовин Р.Я., Аксенова И.О.* Затяжные депрессивные состояния. Л., 1982.
5. *Драгунская Л.С.* Ж. невропат. и психиатрии им С.С. Корсакова, 1981, 13, с. 1854-1856.
6. *Ефименко В.Л.* Депрессия в пожилом возрасте. Л., 1975.
7. *Жислин С.Г.* Роль возрастного и соматического фактора в возникновении и течении некоторых форм психозов. М., 1956.
8. *Жислин С.Г.* Ж. невропатологии и психиатрии им С.С. Корсакова, 1960, т. 60, 6, с. 707-714.
9. *Жислин С.Г.* Ж. невропатологии и психиатрии им С.С. Корсакова, 1963, т.63 1, с. 55-71.
10. *Концевой В.А., Медведев А.В., Яковлева О.Б.* В кн.: Депрессии и старение. Депрессии и коморбидные расстройства. М., 1997, с. 114-122.
11. *Кюне Г.Е.* Затяжные депрессии в позднем возрасте (анализ некоторых патологенетических факторов). Л., 1986.
12. *Одарченко С.С.* Депрессии и коморбидные расстройства в позднем возрасте. Дисс. канд. мед. наук, Омск-Томск, 2004.
13. *Пападапулос Т.Ф., Шахматова-Павлова И.В.* Руководство по психиатрии. Под ред. А.В. Снежневского, М., 1983, т.1, с. 417-456.
14. *Синицкий В.Н., Уширенко Л.С., Крыжановский Л.А.*, Ж. невропатологии и психиатрии им С.С. Корсакова, 1983, 96, с. 1351-1358.
15. *Синицкий В.Н. с соавт.* Цит. по *Краснову В.М.* Клинико-патогенетические закономерности динамики циркулярных депрессий. Дисс. докт. мед. наук, М., 1987.
16. *Смулевич А.Б.* В кн.: Дистимия. Депрессии в общесоматической практике, М., 2000, с. 32-34.
17. *Тиганов А.С., Видманова Л.Н., Платонова Т.П., Суховской А.А.* Клиническая медицина, 1986, 9, с. 6-11.
18. *Шахматов А.Ф.* Психическое старение. М., 1966.
19. *Шахматов А.Ф.* Депрессии позднего возраста (клиника, вопросы патогенеза, лечение). М., 1983.
20. *Шахматов Н.Ф.* Инволюционные психозы. М., 1979.
21. *Шахматов Н.Ф.* Ж. невропатологии и психиатрии им С.С. Корсакова, 1986, т. 86, 9, с. 1358-1362.
22. *Штернберг Э.Я., Рохлина М.Л.* Депрессии. Вопросы клиники, психопатологии, терапии, М.- Базель, 1970, с. 42-52.
23. *Штернберг Э.Я.* Геронтологическая психиатрия. М., 1977.
24. *Штернберг Э.Я.* Материалы Всесоюзного симпозиума по проблеме нозологической самостоятельности инволюционных психозов. М., 1980.
25. *Шумский Н.Г.* Клиника депрессивных психозов в позднем возрасте (сравнительное исследование). Автореферат дис... док. мед. наук, М., 1968.
26. *Яцемирская Р.С.* Материалы Всесоюзного симпозиума по проблеме инволюционных психозов. М., 1980, т. 1, с. 643-646.
27. *Akiskal H.S.* J. Clin. Psychiat., 1985,46: 31-36.
28. *Angst J.*Zue Atiologoc umd nozologie endogener depressier Psyshosen: Einegenetische soziologisch und klinische studie. Berlin, 1966.
29. *Angst K., Baastrup Ch. et al.* О течении аффективных психозов. В кн.: Депрессии. Вопросы клиники, психопатологии, терапии. М.,1970, с.17-27.
30. *Ban T.* Clin. Psychiat., 1984, 45, 2(2), p.18-24.
31. *Boning J.* Arch. Psichiat. Nervenkr.,1982,Bd.232, 2, S. 235-250.
32. *Bratfos, Hang* Цит. по *Краснову В.Н.* Клинико-патогенетические закономерности динамики циркулярных депрессий, М,1987. Дисс. докт. мед. наук.

33. *Greger J., Waldmann K.D., Klans M.* Zeithen. C.Psychiat. Neurol. Med. Psychol.,1972, Bd.24, 12. S.733-740.
34. *Helmahen H. et al.* Deutsch. Arteverlag., Koln, 1986.
35. *Huber G., Glatzel J., Lungershausen E.* Klinik und Behandlung. Hrsg.W.Schulte, W.Mende Stuttgart: Gthieme Verlag, 1969.
36. *Jacoby* (цит.по Одарченко С.С.: Депрессии и коморбидные расстройства в позднем возрасте). Дисс. канд. мед. наук, Омск-Томск, 2004.
37. *Kraepelin E.* Psychiatric: E in Lehrbuch fur studierence und Arste.8-Anfa., B. l.3. Leipzig:I A Barth 1913.
38. *Krauss H.* Zur Interpretation und Wertung Somatischer beschwerden alterer Menschen, Internist, 1969. Bd. 15, S 254-257.
39. *Kielcholz P.* Acta psychosomatica, Basel, 1959, vol.2, S. 19-22.
40. *Kielcholz P.* Hrsg.G.W. Schimmelpenning. Bern. Etc.: H.Huber Verlag, 1980, S.169-175.
41. *Kleist K.* Schweiz. Arch. Neurol. Psychiat., 1928, Bd. 23, 1, p.3-37.
42. *Kinkelin M.* Schweiz. Arch. Neurol. Psychiat., 1954, Bd. 73, 2, p.100-146.
43. *Keller M.B., Lavori P.W., Rice J et al.* Цит по *Краснову В.Н.* Клиникопатологические закономерности динамики циркулярных депрессий. Дисс. докт. мед. наук, М,1987.
44. Leonhard K. Aufteilung der endogenen psychosen, Uanfl., Berlin, 1968.
45. *Murphy E.* Brit.J. Psychiat., 1983, vol. 142, 2, p. 111-119.
46. *Murphy D., Checkley S.* Ed.by *Burten. S, Akiskal H. Gaskell*, Payal College of Psychiatrists, 1990, p.37-48.
47. *Murphy E.* Цит. по Одарченко С.С. Депрессии и коморбидные расстройства в позднем возрасте. Дисс. канд. мед. наук, Омск-Томск, 2004.
48. *McAllister T.W.* Overview: Pseudodementia, Amer. J.Psychiatr.,1985, vol. 140, 5, p.528-533.
49. *Muller-Hegemaun D.* Neurologic und Psychiatric. Lehbruch fur studiernde und Arste. Veb Verlag volkund Gesundheit. Berlin, 1966.
50. *Pearce P.* Amer.J. Psychiat., 1982, vol.139, 12, p.1648-1649.
51. *Petrilowitch N.* Цит. по Краснову В.Н. Клинико-патогенетические закономерности динамики циркулярных депрессий. Дисс. докт. мед. наук, М.,1987.
52. *Perris C.* Acta psychiat. Scand., 1966, 42, (suppl. 194), p.1-189.
53. Pichot P., Pull C. B., Nowicke E. Aun. med. psychol., 1979, vol.137, 10, p.975-986.
54. *Rinieris P.* Neuropsychobiology,1982, vol.8, 3, p.140-143.
55. *Wells C.E.* Psendodementia, Amer. J.Psychiatry, 1979, vol.136, 7, p.895-900.
56. *Weitbrecht H.* Endogene Psychosen und Lebenskrise Nervenarzt. Bonn, 1954.
57. *Winokur G., Crowe R.R.* Bipolar illness, Arab. gen. psychiat., 1983, vol.40, 1, p 57-59.

УДК 616.322.-002.2-0181

# Иммуноморфологические сдвиги сосудистого барьера в небных миндалинах при хроническом тонзиллите

А.Е.Члоян, С.В.Амбарцумян

*Кафедра патологической анатомии ЕрГМУ им. М. Гераци*
*375025, Ереван, ул. Корюна, 2*

*Ключевые слова*: небные миндалины, хронический тонзиллит, посткапиллярные венулы, эндотелий, полиморфноядерный лейкоцит, катионные белки

Небные миндалины являются составной частью иммунокомпетентной системы. Их роль не ограничивается иммунологическим надзором за внутренней средой организма, они обеспечивают получение организмом информации об антигенах, находящихся в ротоглотке. Будучи лимфоэпителиальными органами, они являются составной частью лимфаденоидного глоточного кольца, играют роль своеобразного регионального источника эффекторных клеток памяти, поставляемых в контролируемые слизистые оболочки [2].

Учитывая все вышесказанное, особое значение приобретают проблемы этиопатогенеза тонзиллярной болезни и хронического тонзиллита.

В развитии патологического процесса важное значение имеет бактерицидная система фагоцитов миндалин, при непосредственном участии полиморфноядерных лейкоцитов (ПЯЛ). Антимикробная функция ПЯЛ осуществляется двумя основными механизмами: выбросом (секрецией) бактерицидных веществ, содержащихся в гранулах, и фагоцитозом микробов с последующим их уничтожением и перевариванием. Выделяют кислородзависимые и кислороднезависимые бактерицидные системы ПЯЛ. К кислородзависимым системам относятся катионные белки (КБ), которые лишены ферментативной активности, а их бактерицидное действие обусловлено нарушением структуры и функции микробной клетки [3].

Степень подавления жизнеспособности микроба зависит от ряда факторов: вида микроба, его патогенных свойств, концентрации катионных белков, величины pH, t. Бактерицидное действие катионных белков повышается при снижении pH. Максимальный бактерицидный эффект отмечается в кислых средах, содержащих молочную кислоту, которая в больших количествах образуется при гликолизе.

Помимо того, что КБ обладают широким спектром антимикробной активности, они имеют свойства медиатора воспаления, фактора проницаемости, стимулятора фагоцитоза, модификатора дыхательных и ферментативных процессов в клетке. Лизосомально-катионные белки влияют на динамику дегрануляции ПЯЛ. Эти белки при низких концентрациях (10мг/мл) стабилизируют гранулы ПЯЛ, а в больших концентрациях (50-100мг/л) вызывают выраженную дегрануляцию.

Таким образом, в условиях физиологической гибели ПЯЛ в тканях, образующиеся при их распаде КБ, способствуют стабилизации вновь приходящих ПЯЛ, а в очаге воспаления, где КБ образуются в большом количестве, они определяют быструю дегрануляцию приходящих нейтрофилов. Это свойство КБ представляется как один из ауторегулирующих механизмов ПЯЛ.

При декомпенсированном хроническом тонзиллите за барьерные функции на пути распространения инфекции ответственны посткапиллярные венулы (ПВ) с высоким эндотелием межфолликулярной ткани (МФЛТ) [1]. Как свидетельствуют литературные данные, последние принимают также активное участие в процессе рециркуляции лимфоцитов [4].

## Материал и методы

Материалом для исследования служили небные миндалины 24 больных с декомпенсированным хроническим тонзиллитом. Отпечатки с поверхности миндалин готовились непосредственно после

тонзиллэктомии. Кусочки небных миндалин фиксировались в 10% растворе нейтрального формалина и заливались в парафин. Отпечатки окрашивались прочным зеленым по Пигаревскому. Парафиновые срезы окрашивались гемотоксилином и эозином, азаном по Гейденгайну. При микроскопии небных миндалин проводился количественный подсчет ПВ в 10 полях зрения каждой миндалины (об. 10, ок.10). Контролем служили небные миндалины, взятые у 10 трупов практически здоровых людей, погибших от травмы.

Для суммарного цитохимического выявления КБ, определения состояния бактерий в очаге воспаления, а также количественной и качественной оценки процесса фагоцитоза, предложен лизосомально-катионный тест, который основан на использовании анилинового красителя – прочного зеленого, избирательно окрашивающего КБ при pH – 8,2.

Для выявления клеточных ядер и микробов необходима докраска препаратов ядерными красителями. Для этой цели нами применялся азур „А".

Внутриклеточная активность КБ – важный показатель функционального состояния фагоцитов, и по степени интенсивности окраски клеток мы судили о содержании в них катионных лизосомальных гранул.

## Результаты и обсуждение

По степени интенсивности окрашивания все нейтрофильные гранулоциты были разделены на 3 группы.

В I группе содержание КБ было 7,44±0,14, во II–4,6±0,39 и в III – 2,37±0,59. (подсчет ведется на 100 нейтрофилов). Активность КБ мы оценивали по методуу C.Astaldi и L.Vorga (1985) как средний цитохимический коэффициент (СЦК).

Исходя из активности КБ, исследуемый материал распределен на три группы. Наибольшая активность КБ наблюдалась в первой, наименьшая – в третьей группе.

В отпечатках раздельно определялись гранулоциты с фагоцитированными живыми и мертвыми микробами (рис.1). Мертвые микробы, обработанные КБ, окрашивались в зеленый цвет, тогда как живые окрашивались азуром в синий цвет. Результаты выражаются в условных единицах от 1 до 4, которые отражают процент гранулоцитов с фагоцитированными микробами в одном поле

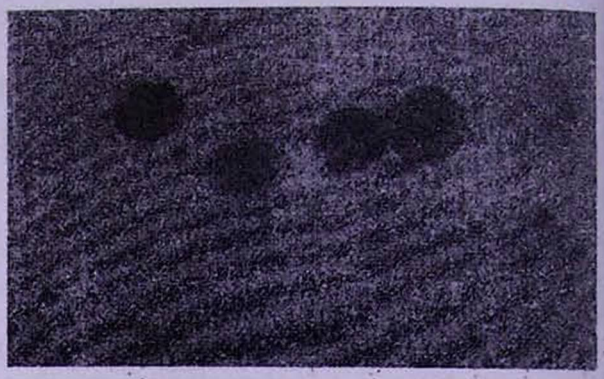


Рис. 1. Жизнеспособная микрофлора в цитоплазме лейкоцита и начальная стадия гибели ПЯЛ. Окр. прочным зеленым по Пигаревскому, х1600

зрения микроскопа: 4–75,0, 50–75,0, 25–50,0%, 1– менее 25,0%. Полученные при просмотре 10 полей зрения условные единицы суммируются и используются для определения среднего цитохимического коэффициента бактерицидной активности КБ ПЯЛ (табл. 1).

*Таблица 1*

*Результаты определения бактерицидной активности КБ при хроническом тонзиллите*

| Показатели КБ | I гр. | II гр | III гр |
|---|---|---|---|
| Азурофильные, усл. ед. | 8 | 14 | 25 |
| Катионизированные, усл. ед. | 37 | 23 | 14 |
| Бактерицидная активность КБ, % | 82,2 | 62,2 | 35,9 |

Из таблицы следует, что в данном случае также наивысшая бактерицидная активность наблюдалась в первой, наименьшая – в третьей группе. По тому же принципу определялся средний цитохимический коэффициент внеклеточной бактерицидной активности КБ. При этом данные также коррелируют с предыдущими.

При низких показателях лизосомально-катионного теста ПЯЛ превращаются в „хранилище" жизнеспособных микробов, сохранивших свойственную им ультраструктуру.

Таким образом, лизосомально-катионный тест,

используемый для выявления бактерицидной активности небных миндалин, позволяет судить о состоянии антимикробной защитной функции миндалин, о ее характере и течении воспалительного процесса.

Морфогистологическое исследование небных миндалин выявило, что эпителий крипт был диффузно инфильтрирован лимфоидными элементами, преимущественно лимфоцитами и плазматическими клетками. Последние образовывали периваскулярные скопления в субэпителиальной соединительной и межфолликулярной лимфоидной ткани вокруг ПВ. Гиперплазированные лимфоидные фолликулы характеризовались четкими границами, светлыми центрами, богатыми лимфобластами, лимфоцитами, плазмоцитами, иногда макрофагами. Лимфоидные пояски вокруг фолликулов имели хорошо выраженную полулунную форму полумесяца и были обращены к просвету лакун. Иногда границы лимфоидных фолликулов были нечеткими, а лимфоциты инфильтрировали МФЛТ.

В МФЛТ отмечалось наличие ПВ, в некоторых участках с высокими, гипертрофированными эндотелиоцитами, на поверхности которых тесно прилипали лимфоциты, ПЯЛ, микробы. Последние нередко выявлялись в фибриновых свертках, выстиляющих эндотелиальную поверхность, что является результатом сверхэндотелиальной коагуляции плазмы, или же непосредственно в цитоплазме эндотелиоцита.

Из вышеизложенного следует, что ПВ обеспечивают фиксацию микробов на эндотелиальной поверхности и их удаление из сосудистого русла, таким образом являясь важным внутритонзиллярным барьером на пути инфекции.

Структурные изменения со стороны ПВ, проявляющиеся в виде набухания эндотелиальных клеток, адгезии стрептококков на их поверхности и фагоцитоза, в том числе сужением, а местами и закупоркой просветов ПВ за счет пролиферации эндотелиальных клеток и тромбообразования, свидетельствуют об их компенсаторном и приспособительном характере.

В результате подсчета общего числа ПВ и ПВ с высоким эндотелием выявилось количественное увеличение этих структур в МФЛТ по сравнению с контрольной группой (табл. 2).

*Таблица 2*

*Среднее количество ПВ в МФЛТ небных миндалин при хроническом тонзиллите*

| Показатели | Контрольная группа | Небные миндалины с преобладанием лимфоидной ткани | Небные миндалины с умеренно выраженной лимфоидной тканью | Небные миндалины с подавлением лимфоидной ткани |
|---|---|---|---|---|
| N исследований | 10 | 7 | 9 | 8 |
| M±m | 4,15±0,37 | 7,89±0,3/3,82±0,19 | 10,1±0,59/4,08±0,28 | 11,6±0,39/5,08±0,24 |
| P | | <0,001 | <0,001 | <0,001 |

В небных миндалинах с высокой реактивностью (наличие гиперпластических лимфоидных фолликулов с выраженными светлыми центрами, гиперплазией МФЛТ с плазмоцитарной и макрофагальной инфильтрацией) отмечалось наибольшее количество функционально активных ПВ с высоким эндотелием (общее число–48,4%). Здесь отмечался наименьший показатель общего числа ПВ, поскольку реактивность небных миндалин высокая и гиперплазия ПВ, как терминального барьера на пути инфекции, не достигает максимального уровня.

В небных миндалинах с низкой реактивностью (макроскопически атрофичные миндалины со склерозом соединительнотканной капсулы, атрофичными лимфоидными фолликулами без светлых

центров и полулунообразными скоплениями лимфоцитов, с периваскулярным и диффузным склерозом в МФЛТ при микроскопии), наоборот, отмечалось сравнительно низкое количество ПВ с высоким эндотелием (43,8%), тогда как их общее число наивысшее, что является важным морфологическим показателем интенсивности компенсаторных процессов в тканях миндалин при персистирующей внутритканевой инфекции.

Из табл. 2 следует, что в миндалинах со средней реактивностью отмечается средний показатель общего числа ПВ по сравнению с первой и третьей группами.

Рис.2. Гиперплазия ПВ в МФЛТ небных миндалин при хроническом тонзиллите.Окр. азановым методом по Гейденгайну, х400

Таким образом, результаты морфологических и морфометрических исследований ПВ выявили компенсаторные и приспособительные изменения со стороны их эндотелия, которые сопровождаются увеличением их количества в МФЛТ (рис.2).

Результаты наших исследований показали, что существует обратно зависимая связь между показателями интенсивности выработки катионных белков и гиперплазией ПВ в МФЛТ. При хроническом тонзиллите ограниченная гиперплазия общего числа ПВ отмечается при относительно высокой реактивности миндалин, когда количество функционально активных венул с высоким эндотелием в их составе максимальна. Для таких миндалин характерна высокая интенсивность КБ в нейтрофильных гранулоцитах, их наивысшая бактерицидная активность и наименьшее определение живых микробов в тканях миндалин. Гиперплазия ПВ достигает максимального уровня в миндалинах с относительно низкой реактивностью и характеризует полную декомпенсацию хронического тонзиллита.

ПВ, являясь полифункциональными структурами, обеспечивают элиминацию инфекции из просвета с помощью высокоспециализированного эндотелия путем адгезии стрептококков на их поверхности и фагоцитозом. Такая функция со стороны ПВ имеет важное значение для предотвращения пронокновения инфекции в общий кровоток.

Внедрение лизосомально-катионного теста в повседневную практику позволит изменить тактику лечебно-профилактических мероприятий.

*Поступила 21.12.06*

## Քմային նշիկներում անոթային պատնեշի իմունաձևաբանական տեղաշարժերը խրոնիկական նշիկաբորբի ժամանակ

Ա.Ե.Չլոյան, Ս.Վ.Համբարձումյան

Ախտաբանական պրոցեսի զարգացման գործընթացում կարևոր նշանակություն ունի նշիկների մանրէասպան համակարգը՝ նեյտրոֆիլ լեյկոցիտների լիզոսոմային կատիոնային սպիտակուցներով պայմանավորված: Լիզոսոմային-կատիոնային թեստը հնարավորություն է ընձեռում բորբոքային օջախում կատիոնային սպիտակուցների և մանրէների հայտնաբերման և ոչ սպեցիֆիկ և վարակային ռեզիստենտականության գնահատման համար:

Միկրոշրջանառության հունի սահմանային գոտու՝ հետմազանոթային վենուլների կողմից դիտվող պաշտպանական մեխանիզմների ձևավորումը ներհյուսվածքային ստրեպտոկոկային

վարակի հանդեպ դրսևորվում է նրանց քանակական ավելացմամբ, նրանց ընդհանուր կազմում բարձր, հյութալի, հիպերտրոֆիկ էնդոթելային բջիջներով օժտված հետմազանոթային վենուլների պարունակության ավելացմամբ, էնդոթելի մակերեսին ստրեպտոկոկերի սոսնձմամբ, էնդոթելային բջջի կողմից մանրէների կլանմամբ:

**Immunomorphologic shifts of vascular barrier in palatine tonsils in chronic tonsilitis**

A lysosome-cation test is based on the detection of cationic proteins in neutrophilic granulocytes and determination of phagocytized and extracellular bacteria in inflammation foci, the level of nonspecific and infection resistance. The structural changes observed in postcapillary venules are displayed by swelling of endothelial cells, microbial adhesion on their surface and phagocytosis, as well as the narrowing and sometimes occlusion of their lumina, due to endothelium proliferation and thrombus formation. It helps to prevent infected blood passage out of the palatine tonsils. A significant morphological sign is the increased quantity of high endothelial venules.

Литература

1. *Амбарцумян С.В.* Иммуноморфологическая характеристика посткапиллярных венул межфолликулярной ткани небных миндалин при хроническом тонзиллите. Дисс. канд. н. 2003.
2. *Быкова В.П.* Современный аспект проблемы тонзиллярной болезни, Арх. пат., 1996, 3, с. 23–30.
3. *Пигаревский В.Е.* Лизосомально-катионный тест и перспективы его применения в патоморфологической и лабораторной диагностической практике, Арх. пат., 1978, 4, с. 74–80.
4. *Zidan M., Iecker P., Pabst R.* Differences in lymphocyte subsets in the wall of high endothelial venules and the lymphatics of human palatine tonsils, Scand. J. Immunol., 2000, 51(4), p.372–376.

УДК 613.1+613.634

# Состояние здоровья и субъективные жалобы жителей сельских районов Араратской долины

А.Э.Тадевосян

*НИИ гигиены окружающей среды и профилактической токсикологии Министерства здравоохранения Республики Армения*
*375108, Ереван, ул. К. Алабяна, 46*

*Ключевые слова:* интервью, здоровье, субъективные жалобы, отношение шансов

Период после распада Советского Союза и приобретения Арменией независимости сопровождался глубоким социально-экономическим кризисом, который тяжело отразился на психическом и физическом здоровьи народа. Согласно официальной статистике уровень бедности в 1999 г. составлял 55%, причем 22,9% из них были крайне бедными, т.е. их доходы не покрывали даже продовольственную корзину. В дальнейшем наметились некоторые положительные сдвиги и ситуация улучшилась, но не намного – около 44% населения все еще находится за чертой бедности [6]. Одновременно в республике были зарегистрированы более низкие показатели заболеваемости по большинству классов болезней, что скорее всего связано со снижением обращаемости населения ввиду недоступности медицинской помощи и, соответственно, ухудшением регистрации [4].

## Материал и методы

В рамках проведенного широкого исследования, касающегося влияния пестицидов на состояние здоровья жителей сельских районов Араратской долины, нами были получены данные, характеризующие состояние здоровья сельских жителей в целом. Исследование осуществлялось методом прямого интервьюирования, которое проводилось путем случайной выборки жителей Араратского и Армавирского марзов Армении. Опросные листы были составлены с учетом возможности дальнейшего проведения оценки состояния здоровья как в долгосрочном, так и краткосрочном (определение депрессивных состояний по вопроснику CES-D) аспектах [7]. Анкетные исследования при изучении состояния здоровья населения нередко являются не только желательными, но и единственно возможными методами. Эти методы особенно эффективны при сборе информации, касающейся воздействия факторов окружающей среды на здоровье населения [5]. В различных работах показана высокая достоверность результатов анкетных исследований. Так, по некоторым данным [3], процент совпадений диагнозов, поставленных по результатам анкетирования с клиническим, достигает 71%.

Объем выборки исследования был определен по известной формуле [1] и составлял величину, равную 2401, при заданном уровне значимости 0,02. В общей сложности было проинтервьюиро-вано 2336 жителей, из которых 1685 мужчин (72,1%) и 651 женщин (27,9%). Полученные данные были введены в специально разработанную базу данных в формате Access (Microsoft Office 2003) и обработаны современными статистическими методами с использованием пакета программ Biostat, SAS версия 6.2, а также стандартного пакета для анализа программы Excel 2003 [2].

## Результаты и обсуждение

Результатами исследований было выявлено, что в целом сельское население Араратской долины недовольно своим здоровьем. Только 7,3% опрошенных и ответивших на предложенный вопрос оценили его как отличное, а 16,7% – как плохое (табл. 1).

*Таблица 1*

*Самооценка состояния здоровья среди сельского населения Араратской долины*

| Самооценка | Мужчины | | Женщины | | Оба пола | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | % | n | % | n | % |
| Отличное | 150 | 8,9 | 20 | 3,1 | 170 | 7,3 |
| Хорошее | 562 | 33,4 | 128 | 19,7 | 690 | 29,6 |
| Удовлетворительное | 729 | 43,4 | 350 | 53,8 | 1079 | 46,3 |
| Плохое | 238 | 14,2 | 152 | 23,4 | 390 | 16,7 |
| Итого | 1679 | 100 | 650 | 100 | 2320 | 100 |

Как видно из таблицы, женщины значительно более критично оценивают свое здоровье, чем мужчины. Разница достоверна для всех видов оценок, критерий соответствия (ч2 ) колебался от 22,07 до 41,69 (p = 0,000).

Сельские жители предъявляют ряд жалоб и особенно много на сердечно-сосудистую систему. В целом 53,64% мужчин и 78,12% женщин жаловались на симптомы, которые можно отнести к сердечно-сосудистой патологии. Реже сельские жители жалуются на желудочно-кишечный тракт – 19,85 и 26,36% соответственно и на различные проявления дерматитов (зуд, покраснение, шелушение и т.д.) – 12,88 и 16,77% опрошенных.

В результате исследования выяснилось, что женщины не только более критично оценивают состояние своего здоровья, но и предъявляют значительно больше жалоб. Нами было проведено изучение влияния пола на частоту проявления различных жалоб. В табл. 2 представлены результаты статистических расчетов – частота жалоб у мужчин и женщин (в %) и соотношение шансов (OR) с 95% доверительными интервалами (95% ДИ).

*Таблица 2*

*Влияние пола на частоту проявления жалоб (%)*

| Жалобы | Мужчины | Женщины | OR (95% ДИ) |
|---|---|---|---|
| Быстрое уставание | 37,60 | 69,54 | 0,26 (0,22÷0,32) |
| Боль в груди | 32,56 | 55,08 | 0,39 (0,22÷0,47) |
| Головная боль, головокружение | 42,65 | 71,69 | 0,29 (0,24÷0,35) |
| Шум в ушах | 23,01 | 40,15 | 0,45 (0,37÷0,54) |
| Депрессия (по шкале CES-D) | 29,06 | 62,24 | 0,25 (0,20÷0,30) |
| Утренний кашель | 14,21 | 10,92 | 1,35 (1,02÷1,79) |
| Кашель с мокротой | 15,04 | 4,62 | 3,66 (2,48÷5,40) |

Единственной жалобой, которая более всего распространена среди мужчин, является утренний кашель, особенно кашель с мокротой, что безусловно связано с курением. Курение увеличивало риск кашля в 4,5 раза (OR=4,56, 95% ДИ 3,09÷6,73). Вклад курения в частоту кашля с

мокротой еще выше – отношение шансов 8,63, доверительный интервал 5,63÷13,23. Дополнительный вклад имеет также история курения в прошлом – OR=1,93; доверительный интервал 1,00÷3,71. Естественно, на фоне такого мощного фактора риска эффект других факторов незначителен.

Таким образом, сельские жители республики в подавляющем большинстве случаев недовольны своим здоровьем и предъявляют многочисленные жалобы, особенно касающиеся сердечно-сосудистой системы. Анализ результатов проведенного исследования свидетельствует о том, что курение является одной из причин ухудшения состояния органов дыхания у мужчин сельских райнов Араратской долины.

*Поступила 17.01.07*

## Արարատյան դաշտավայրի գյուղական բնակիչների առողջական վիճակը և սուբյեկտիվ գանգատները

Ա.Է.Թադևոսյան

Արարատյան դաշտավայրի գյուղական շրջանների բնակիչների առողջության վրա թունաքիմիկատների ազդեցության հետազոտությունների շրջանակներում ստացված տվյալները վկայում են այն մասին, որ գյուղական բնակիչները մեծամասնությամբ դժգոհ են իրենց առողջական վիճակից և ներկայացնում են բազմաթիվ գանգատներ, հատկապես սիրտանոթային համակարգի վերաբերյալ: Ուղյուների վերլուծությունը վկայում է այն մասին, որ Արարատյան դաշտավայրի գյուղական բնակավայրերում ապրող տղամարդկանց շնչառական օրգանների վիճակի վատթարացման պատճառներից մեկն է հանդիսանում ծխախոտամոլությունը:

## Health state and subjective complaints of rural inhabitants of Ararat Valley

The study of pesticides impact on health state of Ararat valley rural inhabitants revealed that in majority of cases the rural inhabitants are dissatisfied with their health state and have many complaints, especially related to cardiovascular system. The analysis of the results obtained has shown that smoking has significant impact on the state of respiratory organs of male rural inhabitants.

### Литература

1. *Ա.Ս. Հարությունյան* Սանիտարական վիճակագրություն. Ուսումնական ձեռնարկ բժշկական համալսարանի ուսանողների համար, Երևան, 2000:
2. *Зайцев В.М., Лифляндский В.Г., Маринкин В.И.* Прикладная медицинская статистика. СПб., 2003.
3. *Минаков Э.В., Ковалевский М.Е., Нестеровский И.П.* Методика оценки состояния органов пищеварения при массовых обследованиях сельского населения, Советское здравоохранение, 1991, 5, с. 34-38.
4. Мкртчян А.Е. Новые тенденции в здравоохранении Армении. Ереван, 2001.
5. Соколов Д.К., Молдашев Ж.А. Изучение состояния здоровья населения методом анкетирования, Гигиена и санитария, 1990, 11, с. 60-63.
6. Статистический ежегодник Армении 2006. Ереван, 2006.
7. *Radloff L.* The CES-D scale: a self-reported depression scale for research in the general population, Applied psychological measurement, 1977, 3, p. 385-401.

# Содержание

**Обзорные статьи**

*Шекоян С.В., Веранян Н.С.*
Дилятационная кардиомиопатия: этиология, патогенез и диагностика ....3

*Бадеян В.В.*
Факторы риска рака мочевого пузыря ....12

*Манукян В.Е., Овакимян А.Г.*
Влияние техники проведения операции коронарного шунтирования на развитие послеоперационного инсульта ....17

*Бороян Р.Р.*
Прогрессия симптомов нижних мочевых путей, обусловленных доброкачественной гиперплазией предстательной железы, и основной фактор роста фибробластов ....24

*Акопян С.В.*
Эректильная дисфункция у мужчин при неврозах ..30

*Нерсисян Н. Р.*
Современные представления о половом влечении и их клиническая оценка ....35

**Теоретическая медицина**

*Баласанян М.Г., Жамгарян А.Г., Ягджян Г.В., Григорян Д.С., Шамахян О.В.*
Влияние мази из семян лоха узколистного на процесс регенерации ожоговой раны в эксперименте ....41

*Оганесян А.С.*
Нейропротективные эффекты танакана в условиях гипокинезии ....46

*Жамгарян Л.Г.*
Оценка действия пирацетама на состояние процессов фосфорилирования АДФ и аккумуляции кальция в митохондриях сердца в условиях гипокинезии ....54

**Клиническая медицина**

*Узунян Т.Г., Бороян Р.Г., Симонян М.А.*
Факторы оксидативного повреждения крови больных эссенциальной гипертонией ....59

*Бороян Р.Р.*
Концентрация основного фактора роста фибробластов в крови как предиктор изменения максимальной скорости мочетока при медикаментозном лечении пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы ....65

*Оганесян А. С., Варданян Н. Г., Овакимян А. В.*
Характеристика болезней периферической роговицы с анализом неоплазий и обсуждением клинических случаев ....69

*Саакян Г.З.*
К особенностям течения биполярно протекающего аффективного (маниакально-депрессивного) психоза в позднем возрасте ....73

*Члоян А.Е., Амбарцумян С.В.*
Иммуноморфологические сдвиги сосудистого барьера в небных миндалинах при хроническом тонзиллите ....81

*Тадевосян А.Э.*
Состояние здоровья и субъективные жалобы жителей сельских районов Араратской долины ....86

# Contents

**Reviews**

*Shekoyan S.V. , Veranyan N.S.*
Dilated cardiomyopathy: etiology, pathogenesis and diagnostic evaluation ....3

*Badeyan V.V.*
Urinary bladder cancer risk factors ....12

*Manukyan V.E., Hovakimyan A.H.*
The impact of operative technique on stroke development rate after coronary artery bypass grafting ....17

*Boroyan R.R.*
Progression of the lower urinary tracts symptoms caused by benign prostatic hyperplasia and basic fibroblast growth factor ....24

*Hakobyan S.V.*
Erectile dysfunctions in men suffering with neurosis ..30

*Nersisyan N.R.*
Contemporary concepts on sexual desire and their clinical assessment ....35

**Theoretical Medicine**

*Balasanyan M.G., Zhamharyan A.G., Yaghdjyan G.V., Grigoryan D.S. , Shamakhyan H.V.*
Influence of ointment from Elaeagnus angustifolia seeds on the process of regeneration in burn injury in experiment ....41

*Hovhannisyan A.S.*
Neuroprotective effects of tanakan under conditions of hypokinesia ....46

*Zhamharyan L.G.*
Estimation of the action of piracetam on ADP synthesis and calcium accumulation in heart mitochondria under conditions of hypokinesia ....54

**Clinical Medicine**

*Uzunyan T.H., Boroyan R.G., Simonyan M.A.*
The factors of blood oxidative damage in patients with essential hypertension ....59

*Boroyan R.R.*
Concentration of the basic fibroblast growth factor in blood as a predictor of the alteration of maximal flow rate under drug therapy of patients with benign prostatic hyperplasia ....65

*Hovhannisyan H.S., Vardanyan N.G., Hovakimyan A.V.*
Characteristics of peripheral corneal diseases with analysis of neoplasia and discussion of clinical cases ....69

*Sahakyan G.Z.*
On the peculiarities of the course of bipolar affective (maniac-depressive) psychoses in the late age ....73

*Chloyan A.E., Hambardzumyan S.W.*
Immunomorphologic shifts of vascular barrier in palatine tonsils in chronic tonsilitis ....81

*Tadevosyan A.E.*
Health state and subjective complaints of rural inhabitants of Ararat Valley ....86