

ISSN 0514 - 7484

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

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ԲԺՇԿԱԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆ
МЕДИЦИНСКАЯ НАУКА АРМЕНИИ
MEDICAL SCIENCE OF ARMENIA

ԵՐԵՎԱՆ. ԵՐԵՎԱՆ. YEREVAN

Журнал основан в 1961 году и до 1995 года издавался под названием "Экспериментальная и клиническая медицина".

Периодичность издания 4 номера в год

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

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

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

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

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

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

© Издательство "Гитутюн" НАН РА

© Медицинская наука Армении

2009 г.

Обзоры

УДК 616.381-072.1

Բնական բացվածքով տրանսլումինալ էնդոսկոպիկ վիրաբուժություն

Ա.Ռ. Մելիքյան, Ա.Ա. Ոսկանյան, Վ.Հ. Քարիմյան

*ՀՀ ԱՆ Առողջապահության ազգային ինստիտուտի էնդոսկոպիկ
վիրաբուժության ամբիոն*

0032, Երևան, Դ. Վարուժան փ., 28Ա

Բանալի բառեր. էնդոսկոպիկ վիրաբուժություն, ներորովայնային, տրանսլումինալ (միջլուսանցքային), որովայնի խոռոչի դիտում, լեղապարկի հեռացում

Բնական բացվածքով տրանսլումինալ էնդոսկոպիկ վիրաբուժությունը (ԲԲՏԷՎ) ներառում է ներքին օրգաններից (օր.՝ ստամոքս, ուղիղ աղիք, հեշտոց, միզապարկ) մեկի մտածված ծակունդ էնդոսկոպի միջոցով՝ որովայնի խոռոչ մտնելու և ներորովայնային վիրահատություն կատարելու նպատակով [10,18]: Նախկինում կատարված լաբորատոր աշխատանքները կենտրոնացնում էին հնարավոր վիրահատական միջամտությունների տեխնիկական մասի ուժումնասիրությունների վրա՝ ներառյալ այնպիսի գործողություններ, ինչպիսիք են մաքուր ստամոքսի միջոցով (տրանսգաստրալ) փայծաղի հեռացումը, ստամոքս-բարակաղիքային բերանակցումը [11,35,36]: Ժամանակակից լաբորատոր աշխատանքները հետազոտում են ԲԲՏԷՎ դեպքում ինֆեկցիոն բարդությունները և նրանց կանխարգելումը, օրգանիզմում իմուն համակարգի կողմից տեղի ունեցող փոփոխությունները, ինչպես նաև տարվում են աշխատանքներ որովայնային բարդ վիրահատություններին անհրաժեշտ գործիքների և սարքերի պատրաստման և կատարելագործման ուղղությամբ [21]:

Այսօր ԲԲՏԷՎ-ը մտել է կլինիկական ասպարեզ մի քանի դեպքերում: Վերջերս հրապարակվել է որովայնի խոռոչի տրանսգաստրալ զննման կլինիկական դեպքերի առաջին շարքը: Բազմաթիվ խմբեր ուսումնասիրում են ԲԲՏԷՎ կիրառմամբ տրանսգաստրալ կամ տրանսվագինալ ճանապարհով լեղապարկի հեռացման արդյունքները [2,13,36]:

Չնայած կլինիկական ԲԲՏԷՎ-ը ձեռք է բերում մեծ տարածում, այնուհանդերձ այս ասպարեզը պետք է մնա հսկողության տակ այնքան ժամանակ, քանի դեռ մանրակրկիտ լաբորատոր աշխատանքները ընթացքի մեջ են, ձեռնարկվում են կլինիկական փորձեր և առայժմ հայտնի չեն հեռավոր արդյունքները [8]:

2004 թ. տրանսգաստրալ ուղիով որովայնի խոռոչի զննման մասին

Կալլուի հրապարակումից հետո [10], ԲԲՏԷՎ բնագավառը արագորեն կայացել է՝ տեսական վիճակից դառնալով իրական: Կարճ ժամանակահատվածում լաբորատոր կենդանիների վրա կատարված մի շարք ուսումնասիրություններում ցույց է տրվել մեթոդի կիրառման հնարավորությունը: ԲԲՏԷՎ յուրահատուկ գործիքները մտել են հետազոտության, զարգացման և կատարելագործման փուլ: Ավելին, ԲԲՏԷՎ միջոցով վիրահատություններից հետո լաբորատոր հետազոտությունների արդյունքում երևում է ինֆեկցիոն բարդությունների և իմուն համակարգի փոփոխությունների համարժեքությունը լապարասկոպիկ և որովայնային ավանդական վիրաբուժությանը [7,19]: Այսօր կատարվում են ԲԲՏԷՎ կիրառման կլինիկական մանրակրկիտ փորձեր որովայնի խոռոչի զննման և լեղապարկի հեռացման ասպարեզում: Այսօր, քանի որ փորձարարական տվյալների արդյունքները գոհացուցիչ են, արագորեն ձևավորվում է գործիքային բազա, գրավիչ է վիրահատվել առանց սպիի առկայության, ապա կարելի է ասել, որ ԲԲՏԷՎ-ը որովայնային վիրաբուժության ապագայում կարող է իր հաստատուն տեղն ունենալ:

Հիմունքները

ԲԲՏԷՎ հիմնական փուլերն են մարմնի բնական բացվածքներից որևէ մեկով էնդոսկոպի ճկուն անցումը, ներքին օրգանի թափածակումը և որովայնային վիրահատության իրականացումն էնդոսկոպիկ տեսողության օգնությամբ: Էնդոսկոպը կարելի է մտցնել բերանի, հետանցքի կամ հեշտոցի միջով և ուղիղ աղիքի կամ հեշտոցի ծակման ճանապարհով [20,23,27]: Թեև տարբեր կենտրոններ ունեն տարբեր տեսակետներ ԲԲՏԷՎ գործողությունների վերաբերյալ, այդուհանդերձ մեծ մասը հարում է նույն ընդհանուր սկզբունքներին: Տրանսզաստրալ վիրահատության ժամանակ ստանդարտ զաստրոսկոպն ստամոքս անցնում է բերանի միջով: Փոքրիկ առաջային ստամոքսահատում (զաստրոտոմիա) կատարվում է էնդոսկոպիկ ասեղ-դանակի միջոցով: Այդտեղից որովայնային խոռոչ անցկացվում է լար, հետո այդ ուղին լայնացվում է էնդոսկոպիկ լայնացնող փուչիկի միջոցով, որպեսզի էնդոսկոպը տեղավորվի: Միջաղիքային և միջանոթային վիրահատությունների ժամանակ որովայնի խոռոչ թափանցելու համար օգտագործվում են նույնատիպ մեթոդներ: Երբ էնդոսկոպն արդեն որովայնի խոռոչում է, կատարվում պնևմոպերիտոնեում՝ կիրառելով էնդոսկոպիկ ինսուֆլյացիա: Ներգնման սարքը (սկոպ) մանևրում է անհրաժեշտ օրգանը զննելու համար: Ստանդարտ էնդոսկոպիկ գործիքները (օրինակ՝ բիոպսիայի համար նախատեսված աքցանը, պոլիպի հեռացման թակարդը) անցկացվում են աշխատանքային խողովակով և օգտագործվում հյուսվածքի հետ գործողություններ կատարելու համար: Երբ վիրահատությունն ավարտվում է, էնդոսկոպը բերվում է դեպի այդ օրգանի լուսանցք, այնուհետև օրգանի պատի դեֆեկտը փակվում է [3,17]:

Ելնելով վերը նշվածից հետևում է, որ ժամանակակից ԲԲՏԷՎ տեխնիկան շատ սահմանափակումներ ունի: Ամենակարևորն այն է, որ

պարտադիր անցք է արվում ներքին օրգաններից մեկի վրա, ինչը հակասում է վիրաբուժական՝ տարիների ընթացքում ընդունված դոգմաներին: Հիվանդը կարող է ունենալ ինֆեկցիոն բարդություններ, որոնք չկան լապարասկոպիկ կամ ավանդական վիրաբուժություններում:

Էնդոսկոպիկ հատուկ ճյուղությունը խանգարում է վիրահատական հաստատում դաշտ ձեռք բերելուն: Տրանսգաստրալ վիրահատության ժամանակ հնարավոր է, որ անհրաժեշտություն լինի խցիկը խորը մտցնելու կոնք՝ զննելու, օրինակ, աջ վերին քառորդը, որի դեպքում էնդոսկոպը կարող է չդիմանալ այս դիրքին: Հետ ծավելելու կամ կողմ թեքվելու պատճառով պատկերը կարող է շրջված կամ փոխված լինել՝ հետագայում բարդացնելով վիրահատության ընթացքը:

ԲԲՏԷՎ ժամանակ գործիքների անկատարությունը սահմանափակում է որովայնի խոռոչում տարբեր առանցքներով շարժումներ կատարելու հնարավորությունը: Մի գծով տեղակայված (ին-լայն) էնդոսկոպիկ գործիքներն ունեն շարժման սահմանափակ տարածություն և ծավելելու սահմանափակ աստիճան: Բացակայում է էնդոսկոպիկ բռնիչի տարբեր ուղղություններով շարժողունակությունը, ինչը կարող է վտանգավոր լինել ետ քաշման և հյուսվածքների համապատասխան ձգում ստանալու համար: Ավելին, նույն առանցքի ուղղությամբ տեղակայված գործիքներն ու օպտիկան հնարավորություն չեն տալիս տեսադաշտի և գործիքների եռանկյունացման, որն էնդոսկոպիկ վիրաբուժության պարտադիր պայմաններից մեկն է [9,24,30]:

Քանի որ ԲԲՏԷՎ-ում կատարվում է նպատակային օրգանահատում, նրա անվտանգ փակումը հրամայական է՝ վիրահատության ապահովությունը երաշխավորելու համար: Լաբորատոր սկզբնական աշխատանքներում օրգանահատումից հետո վիրահատությունը ավարտվում էր առանց գաստրոստոմիկ խողովակի անցքը փակելու կամ խցանելու, ինչը նման է միջնաշկային էնդոսկոպիկ գաստրոստոմիային (ՄԷԳ): Մեթոդն, որը կիրառվում էր խոզի մոդելի վրա, լի էր ներդրվայնային վարակի բարձր հավանականությամբ [16], որն էլ պատճառ է հանդիսանում ներկա ուսումնասիրություններին օրգանահատման լիարժեք հերմետիկ փակվածքի ավելի հուսալի մեթոդներ ստանալու համար:

ԲԲՏԷՎ առավելությունները

Որոշ քննադատներ հիասթափված են ԲԲՏԷՎ-ից, որը չի համապատասխանում ավանդական վիրաբուժության սկզբունքներին: Նշվել են նաև առավելությունները՝ մեղմելով ԲԲՏԷՎ արդի որոշ թերությունները: Այս առումով բնական բացվածքով վիրաբուժության մեջ կարող են լինել առավելություններ, որոնք մեղմում են իրավիճակը [16]: ԲԲՏԷՎ ժամանակ օրգանիզմում իմունային փոփոխությունները կարող են բարենպաստ լինել հիվանդի համար, ընդ որում, համեմատած որովայնի լապարասկոպիկ հետազոտման և լապարատոմիայի հետ, վերոհիշյալ փոփոխությունները նվազ արտահայտվածություններ ունեն:

ԲԲՏԷՎ կարող է նվազեցնել որովայնի խոռոչում կալումների ձևավորման հավանականությունը: Լապարասկոպիայի մեծ ղեկավարողն է նվազեցնել սերտաճման խթանների արտադրությունը և, հետևաբար, պակասեցնել հետվիրահատական աղիքային խցանման ռեպերը:

ԲԲՏԷՎ սարքավորումները շարժական են: Էնդոսկոպիկ մեկ աշտարակը (ծողը) իր վրա պահում է անհրաժեշտ բոլոր սարքավորումները, որը և թույլ է տալիս կատարել արտագնա վիրահատություններ: Եվ վերջապես, չպետք է մոռանալ ԲԲՏԷՎ գեղագիտական կողմի մասին: Հասարակության լայն զանգվածները ձգտում են դեպի «առանց սպիի» վիրահատությունների, ինչը հնարավոր է միայն ԲԲՏԷՎ ղեկավարում, թեև գեղագիտությունը չպետք է որոշի լինի վիրահատական մեթոդի ընտրության հարցում [32]:

Սկզբնական խանդավառությունը առանց սպիի որովայնային վիրաբուժության նկատմամբ կարող էր հանգեցնել ԲԲՏԷՎ վաղաժամ կլինիկական կիրառման: Այդ պատճառով ձևավորվեց նոր կազմակերպություն՝ Բնական բացվածքով վիրաբուժության ուղեկցումը գնահատելու և հետազոտելու համար (ԲԲՎՈՒԳՀ): Ստամբուլ-աղիքային Էնդոսկոպիայի ամերիկյան կազմակերպության անդամների և ամերիկյան ստամբուլ-աղիքային Էնդոսկոպիկ վիրաբույժների համագործակցության շնորհիվ ձևավորված ԲԲՎՈՒԳՀ կազմակերպության նպատակը ԲԲՏԷՎ առաջընթացը կանոնավորելն ու կլինիկական կիրառման անվտանգությունն ապահովելն է: Այն ուրվագծել է լաբորատոր և կլինիկական ԲԲՏԷՎ հիմնական սկզբունքները: Վերջերս կազմակերպությունը կատարեց ԲԲՏԷՎ տվյալների մանրամասն մուտքագրում աշխարհի բոլոր հիվանդների վերաբերյալ, որոնք ընդգրկվել են ԲԲՏԷՎ փորձերում: Դա կնպաստի տեղեկատվության և փորձի փոխանակմանը, ինչը գերծ կպահի կրկնակի սխալներից և բարդություններից [29]:

Լաբորատոր ձեռքբերումները

Կալլուի և համահեղինակների հրապարակումը [10] 2004թ.-ին հանգեցրեց «Ապոլլոն» խմբի կազմավորմանը: Տրանսգաստրալ որովայնային խոռոչի ներզնման մասին հրապարակումից անմիջապես հետո «Ապոլլոն» խումբը հրապարակեց գեկուցումներ խոզի մոդելի վրա տրանսգաստրալ ստամբու-աղիքային բերանակցման, փայծաղի հեռացման մասին [29]: Այս հրատարակումներն էական էին, քանի որ ցույց էին տալիս, որ ԲԲՏԷՎ տեխնիկայի միջոցով հնարավոր է կատարել բարդ վիրահատություններ, ընդ որում կենդանիների մոտ զգալի բարդություններ չեն առաջանում: Շատ թիմեր հետևեցին «Ապոլլոնի» նախաձեռնությանը և կատարեցին կենդանիների մոտ տրանսգաստրալ ձևավորումներ, լեղապարկի և ձվարանի հեռացում [9,12,35]: Լեղապարկի հեռացման համար օգտագործվեց միջուղիղաղիքային մոտեցումը, լաբորատոր կենդանիների մոտ երկկամի հեռացման համար՝ տրանսվագինալ: Միջուղիղաղիքային և միջստամբուսային միացյալ

մոտեցումը թույլ է տալիս կատարել բարակ ադիքի բերանակցման ձևավորում: Լաբորատոր սկզբնական հետազոտման մեծ մասն ուղղված էր ԲԲՏԷՎ արդյունավետության գնահատմանը: Անվտանգ վիրահատության մախապայման է օրգանի պատին առաջացրած դեֆեկտի անվտանգ և հերմետիկ փակումը: Էնդոսկոպիկ սեղմիչները, որոնք կարող էին օգտագործվել արյունահոսող անոթի վրա, այս պարագայում մույնպես օգտագործվել են հաջողությամբ: Դրանք ապահովում են միայն լորձաթաղանթի մոտեցումը և լիարժեք հերմետիկ փակումը՝ ապացուցված վիրաբուժական սկզբունքներով [37]:

Բազմաթիվ սարքեր են օգտագործվել լիարժեք հերմետիկ փակում ստանալու համար: Դրանցից է NDO ծալիչը (պլիկատոր), որը սկզբնապես ստեղծվել է ստամոքս-կերակրափողային հետհոսքի էնդոսկոպիկ կարգավորման համար: Սա 15 մմ-անոց գործիք է, որի ծնոտներում տեղավորված են կարեր պոլիտետրաֆլուորէթիլային բարձիկներով: 6 մմ-անոց էնդոսկոպը մտցվում է ներզննիչի աշխատանքային խողովակի միջոցով՝ տեսադաշտն ապահովելու համար: Բացի դրանից՝ արտոնագրված ձգող սարքը թույլ է տալիս բռնել հյուսվածքը և ավելի կոկիկ կարել: Ապացուցվել է, որ ստամոքսահատումների լիարժեք հերմետիկ փակումը հուսալի է, եթե արվում է NDO պլիկատորով: Խոզի ստամոքսի պատը տվյալ մեթոդով կարումից հետո պահում է հերմետիկություն ավելի քան 90 մմ սնդիկի սյան ճնշման պայմաններում, որը հաստատվում է ֆլուորոսկոպիկ կոնտրաստային հետազոտմամբ [14,17]:

Մեկ այլ խումբ ստեղծել է մեթոդ ստամոքսահատման փակման համար՝ օգտագործելով շուկայում մատչելի վերխողովակ և կարող սարք: Վերխողովակը շարժվող է, գալարակայուն, հաստատուն և տեղավորում է մուրք էնդոսկոպ և կարող սարք: Ասեղն ու կարն անցնում են սարքի միջով և կարող են նեցուկ լինել պոլիէթիլային հյուսվածքի հանգույցին: Խոզի ստամոքսում դիմացկուն, լիարժեք հերմետիկ կարերը և մուրք հյուսվածքային գործողությունները հնարավոր են դառնում, երբ կիրառվում է այս մեթոդը [4]:

Տրանսլումինալ մուտքի մեթոդ է զարգացրել Փեն Գահանգի խումբը: Այս մեթոդը, որը ենթադրում է միջլուսանցքային մուտքի տեխնիկա, միգուցե ավելորդ դարձնի հերմետիկ փակման անհրաժեշտությունը: Նախ կտրվածք է արվում ստամոքսի լորձաթաղանթի վրա: Առաջանում է ենթալորձաթաղանթային տարածություն, որտեղ շերտազատող փուչիկի օգտագործմամբ ստեղծվում է առնվազն 5 սմ երկարությամբ թունել: Լորձաթաղանթային արատից խողովակի միջով հեռու գնալուց հետո մկանը և շնթաղանթը ծակում են և մուտք գործում դեպի որովայնի խոռոչ: Վիրահատությունից հետո ներզննիչը հեռացվում է և փակվում է միայն լորձաթաղանթը: Խոզի մոդելի վրա այս տեխնիկան տվել է ցանկալի արդյունք: Սումիյաման և համահեղինակները այս մեթոդով լաբորատոր կենդանիների մոտ կատարել են լեղապարկի հեռացում՝ ստանալով գոհացուցիչ արդյունքներ [36]:

Օրգանի պատի մուտքի դեֆեկտի փակման մեկ այլ մեթոդ է նկարա-

գրվում Օհայո նահանգում ձևավորված աշխատանքային խմբի կողմից: Ստամոքսահատումից հետո պատի դեֆեկտը նրանք փակում են աճուկային ճողվածքների վերացման ժամանակ կիրառվող կենսանյութով [3]: Այս տեխնիկան վերացրել է բարդ հյուսվածքային գործողությունների անհրաժեշտությունը և ապահովել հերմետիկ փակում՝ նվազագույն վարակային բարդություններով: Առաջարկվող մեթոդը կարող է նաև պարզեցնել ներքին օրգանների հատումը փակելու գործընթացը՝ ապացուցելով, որ այն նույնքան հուսալի է, որքան լիարժեք հերմետիկ հյուսվածքի մոտեցումը:

ԲԲՏԵՎ ժամանակ արդեն նշվել է գործիքների և տեսախցիկի մեկ առանցքի ուղղությամբ աշխատելու թերության մասին: Հյուսվածքների ձգումը համապատասխան ուղղությամբ անհրաժեշտ է որովայնային վիրահատություններն անվտանգ կատարելու համար: Texas South-Western համալսարանի խումբն ստեղծել է մի մեթոդ, օգտագործելով ներորովայնային մագնիս, որը ԲԲՏԵՎ գործողությունների ժամանակ կարող է ապահովել հյուսվածքների ձգումը անհրաժեշտ ուղղությամբ [30,31]: Ըստ նրանց տեխնիկայի՝ արտաորովայնային մագնիսը ներորովայնային մագնիսի հետ զույգ է կազմում: Խնդրո առարկա օրգանին կցվում է մետաղյա սարք (օրինակ, սեղմիչ) և միացվում մագնիսին: Հյուսվածքի հետ գործողությունը կատարվում է արտաքին բաղադրիչները շարժելու միջոցով:

ԲԲՏԵՎ լավ արդյունքներ ստանալու համար կարևոր է նաև էնդոսկոպի դյուրին կառավարումը: Վիրահատական կայուն դաշտ ստանալու և ԲԲՏԵՎ իրականացնելու համար կատարվում են աշխատանքներ էնդոսկոպների կատարելագործման ուղղությամբ: Սվանսթրոմը և համահեղինակները օգտագործում են էնդոսկոպներ, որոնք վիրաբույժին թույլ են տալիս աշխատել 2 ձեռքով (նախկինում 1 ձեռքն օգտագործվում էր էնդոսկոպի կայունացման համար) [32]: Ապագայի ԲԲՏԵՎ էնդոսկոպն ի վիճակի կլինի պահպանելու ամրագրված դիրքը: Նրա աշխատանքային բազմաթիվ խողովակները կարող են օպտիկայից այնպես ճյուղավորվել, որ ապահովեն եռանկյունացում:

Որոշ խմբեր հաղթահարել են եռանկյունացման և ներս քաշման արգելքները՝ որովայնում տեղադրելով մեկից ավելի էնդոսկոպներ: Կալիֆոռնիայի «Սան Դիեգո» համալսարանի խումբը կատարել է բարակ աղիքի բարդ կտրվածքներ՝ էնդոսկոպներն ու ամրակները մտցնելով և ստամոքսի և ուղիղ աղիքի միջով [25]: Վերջերս լաբորատոր պայմաններում կատարվել է ԲԲՏԵՎ սիզմայաձև աղիքի հատում առանց շարժում (ճկում) էնդոսկոպի: Սվանսթրոմը և մյուսներն օգտագործել են միջհետանցքային էնդոսկոպիկ միկրովիրաբույժության տեխնիկան՝ սիզմայաձև աղիքի արմատական հեռացում կատարելու համար [32]:

Կլինիկական նշումներ

Պետք է նշել, որ պերկուտանեոզ (մաշկի միջով) էնդոսկոպիկ գաստրոստոմիան, որն առաջին անգամ նկարագրվել է 1979 թ., էնդոս-

կոպիկ առաջին գործողությունն է, որ մտածված ձևով ճեղքել է ստամոքսի լուսանցքը և փոխարինել ավանդական վիրահատությանը՝ որակավորվելով որպես ԲԲՏԷՎ [6]: Ժամանակակից ԲԲՏԷՎ-ի առաջին դեպքը գրանցվել է մոտ 1 տասնամյակ առաջ ԱՄՆ-ում: Կատարվել է լայարասկոպիկ/էնդոսկոպիկ մեթոդների միջոցով լեղապարկի հիբրիդային հեռացում [22]: Լայարասկոպիկ խոլեցիստեկտոմիա կատարելու համար օգտագործվել են ասեղ-զննիչ գործիքներ՝ ավանդական տեխնիկայի կիրառումով: Կատարվել է ստամոքսի առաջնային կտրվածք, մուռը տեղադրվել ստամոքսում և հեռացվել է էնդոսկոպով միջոցով: Ստամոքսահատումը փակվել է ներկորպորալ կարող տեխնիկայի միջոցով: Այնուհետև բնական բացվածքով վիրահատությունների տեխնիկան անտեսվել է մինչև 2004 թ.: Կալյուի հրապարակումը [10]: Լաբորատոր պայմաններում ԲԲՏԷՎ կատարած «Ապոլլոն» խմբի հաջողություններից հետո Հնդկաստանում մի խումբ կատարեց որդանման ելունի տրանսզաստրալ հեռացումներ և ֆալոպյան փողերի կապում: Այդ մասին չի հրապարակվել, բայց տեսաներիզները հանդիպումների ժամանակ լայնորեն ներկայացվել են աշխարհով մեկ: Այդ շարքը փայլուն արդյունքներով ընդգրկել է առնվազն 12 հիվանդի:

Լեղապարկի տրանսլումինալ առաջին հեռացման մասին (առանց կողմնակի մեթոդների օգնության) զեկուցել են Մարեսքոքսը և համահեղինակները Ստրասբուրգից [13]: 30-ամյա կնոջ որովայնի խոռոչ մուտք գործելու համար կիրառվել է տրանսվազինալ ուղին և կատարվել է տրանսվազինալ խոլեցիստեկտոմիա: Ինսուֆլացիայի և ներորովայնային ճնշումը վերահսկելու համար օգտագործվել է 2 մմ-անոց ասեղակիր: Խոլեցիստեկտոմիան իրականացվել է առանց լայարասկոպիկ օգնության՝ կիրառելով միայն ԲԲՏԷՎ տեխնիկան: Հիվանդի առողջացումն ընթացել է հարթ, առանց բարդությունների:

Հարց է առաջանում՝ վիրաբույժները, թե՞ գաստրոէնտերոլոգները կլինեն ԲԲՏԷՎ առաջին կիրառողները: Ամեն դեպքում, որովայնային վիրահատությունն ընդհանուր վիրաբույժի բնագավառն է, իսկ գաստրոէնտերոլոգները, սովորաբար, հմուտ են ճկուն էնդոսկոպիայի ասպարեզում: Ամենայն հավանականությամբ աշխատանքային խումբը կձևավորվի էնդոսկոպիկ վիրաբույժների և ստամոքս-աղիքային առաջատար էնդոսկոպիստների միացյալ ուժերով [28]:

ԲԲՏԷՎ վիրաբույժը պետք է հմուտ լինի ճկուն և շարժական էնդոսկոպիայի, որովայնային անատոմիայի և վիրաբուժական տեխնիկայի ասպարեզում: Նա պետք է վարժ իրականացնի մախս և հետվիրահատական խնամք, կարողանա լուծել հետվիրահատական շրջանում ի հայտ եկած բարդությունները: Հարկ է նշել, որ ԲԲՏԷՎ վիրաբույժը պետք է կարողանա կատարել լայարասկոպիկ և ավանդական վիրահատություններ, քանի որ այս ձևերի կիրառման անհրաժեշտություն կարող է առաջանալ ԲԲՏԷՎ ցանկացած գործողության ժամանակ: Այս որակավորումներն անցնում են ընդհանուր վիրաբուժության և ստամոքս-աղիքային էնդոսկոպիայի դասավանդման ծրագրերի բոլոր սահմանները: Այս-

պիստով, ամենայն հավանականությամբ, ուսուցողական նոր մոդել է ընդունվելու: Ստամոքս-աղիքային վիրաբույժը, որը ցանկանում է ուժերը փորձել ԲԲՏԵՎ-ում, պետք է վերապատրաստվի էնդոսկոպիայի ասպարեզում: Գաստրոէնտերոլոգը պետք է ինտերվենտ էնդոսկոպիայի կատարելագործման դասընթաց անցնի: Երկու բնագավառների դասավանդողները պետք է զգալի ժամաքանակ հատկացնեն լաբորատոր փորձերին, քանի որ մախքան կլինիկորեն կիրառելը, հմտությունները ձեռք են բերվում այս ժամանակաշրջանում [38]:

Ոչ վիրաբույժները, ոչ էլ գաստրոէնտերոլոգները ԲԲՏԵՎ-ը չպետք է համարեն խախտում կամ շեղում ավանդական վիրաբույժությունից և էնդոսկոպիայից: Մոտ ժամանակներում ԲԲՏԵՎ կկիրառվի քիչ թվով վիրաբույժների և գաստրոէնտերոլոգների կողմից, ընդ որում խիստ սահմանափակ ցուցումներով: Դեպքերի մեծ մասը, ամենայն հավանականությամբ, կկատարվի մասնագիտացված կենտրոններում այդ ասպարեզի գիտակների կողմից [29]:

Քանի դեռ ԲԲՏԵՎ-ը չի ստացել լայն կիրառում կլինիկայում, այն կարելի է կիրառել որպես ախտորոշիչ միջոց: ԲԲՏԵՎ շարժական տեխնիկան և միայն գիտակցության անջատման պահանջը ԲԲՏԵՎ-ն իդեալական են դարձնում վերակենդանացման բաժանմունքների համար [34]: Վիրահատական տակտիկայի ընտրությունը բավականին դժվար է աղիների միջընդերքային անոթների թրոմբոզի կամ մեկ այլ պատճառի հետևանքով աղիների սակավարյունության (իշեմիա) դեպքում, որի արդյունքում աղին կարող է նեկրոզվել (մեռուկանալ): Նման հիվանդները համարվում են ծանր և դժվար ախտորոշելի: ԲԲՏԵՎ ներդրվայնային ստուգման արդյունքում կպարզվի ախտորոշումը և կորոշվի վիրահատական տակտիկան:

Սարքավորումների նվազագույն պահանջը զարգացող երկրների համար ԲԲՏԵՎ-ը դարձնում են հարմար: Այն կարելի է կատարել առանց վիրահատարանի ինֆրակառուցվածքային պահանջների: Արտագնա վիրահատություններ կատարելու մպատակով լույսի աղբյուրը, տեսախցիկը և մոնիտորը կարելի է հեշտությամբ տեղափոխել մեկ շրջանից մյուսը:

Կարելի է ենթադրել, որ եթե անգամ ԲԲՏԵՎ-ը կլինիկական արդյունք չունենա, ապա կան ԲԲՏԵՎ տեխնիկայից դուրս եկած ճյուղեր, որոնք հնարավոր է կիրառել ստամոքս-աղիքային վիրաբույժության և էնդոսկոպիայի ասպարեզում: ԲԲՏԵՎ հետազոտման ժամանակ անհրաժեշտություն է առաջացել էնդոսկոպիկ գործիքները բարելավելու: Էնդոսկոպիկ մկրատը, սեղմիչը և կարող սարքերը՝ ստեղծված ԲԲՏԵՎ համար, կարող են հաջողությամբ օգտագործվել էնդոսկոպիկ ձևով լորձաթաղանթի ռեզեկցիայի (հատում) և մույնիսկ լիարժեք հերմետիկ հատումների և առաջացած քափածակումները փակելու համար: Եվ վերջում պետք է նշել, որ այսօր արդեն լայնորեն կիրառվում է գաստրոստոմայի ձևավորում ԲԲՏԵՎ տեխնիկայի միջոցով [6], որն ազատում է ծանր վիճակում գտնվող հիվանդին վիրահատական տրավմայից:

Կատարված հետազոտությունների արդյունքում, չնայած նրանց թիվը մեծ չէ, պարզվում է, որ ներքին օրգանների լուսանցքի միջով վիրաբուժության առնչությունը վարակի հետ չի կարող այնքան վնասակար լինել, որքան ենթադրում էին սկզբից [15;16]: Անշուշտ, մանրէները կարող են մուտք գործել որովայնի խոռոչ, բայց որովայնամիզը արդյունավետ ձևով վերացնում է ինֆեկցիան և նրա հետևանքները: Ամեն դեպքում, շարքային վիրաբույժն անհանգստացած չէ, որ գաստրոտոմիան կարող է պրոքսիմալ անաստամոգ ձևավորելիս վարակել որովայնի խոռոչը: Ժամանակավորապես բաց գաստրոտոմիան վնասակար չէ: Կարևոր է, որ որովայնի խոռոչ վարակի մուտքը չլինի անընդհատ: Ուստի պետք է ստեղծել օրգանահատումների փակման հուսալի մեթոդներ, որոնց առկայության դեպքում միայն ԲԲՏԷՎ-ն կունենա զարգացման և գործունեության շրջանակների ընդլայնման հնարավորություն [12]:

Անհիմն չէ ԲԲՏԷՎ վերաբերող լավատեսությունը: Փաստեր են կուտակվում, որոնք ցույց են տալիս, որ ԲԲՏԷՎ իմունային հարվածը հավասարազոր է լապարոսկոպիայի դեպքում եղած փոփոխություններին [27]:

Այսպիսով, այս տվյալները կարող են ապացույց լինել, որ ստամոքսաղիքային վիրաբուժության մեջ ԲԲՏԷՎ-ն ունի դերակատարում և արագորեն գրավելու է իր հաստատուն տեղը [5,20,23]:

Ինչևէ, ԲԲՏԷՎ տեխնիկայի խիստ քննադատությունը անհիմն է: Բացի լաբորատոր պայմաններում օգտագործվող նախատիպերից, այսօրվա ամենահասանելի սարքերը որովայնի խոռոչում հյուսվածքների ձգում և նուրբ կտրվածք կատարելու, ինչպես նաև 2 ձեռքով գործողություններ կատարելու համար հարմար չեն: Ամենակարևորը, չկա հուսալի, հասարակ և ապահով մեթոդ՝ օրգանահատման ժամանակ լիարժեք հերմետիկ փակումներ ստանալու համար: ԲԲՏԷՎ-ն սահմանափակ կմնա այնքան ժամանակ, քանի դեռ չեն ստեղծվել ավելի կատարելագործված գործիքներ և չեն մշակվել վիրահատության որոշ փուլերի նոր մեթոդներ [26,39]:

ԲԲՏԷՎ-ը ամենևին չի բացառում ավանդական ստամոքս-աղիքային վիրաբուժության կամ լապարոսկոպիայի կիրառումն ապագայում: Պարզ երևում է, որ նախքան նրա լայն կիրառություն գտնելը, հարկավոր է արտակարգ կատարելագործում: Պետք է իրականացվեն մանրակրկիտ լաբորատոր հետազոտություններ, որից հետո միայն կարելի է կատարել կլինիկական փորձեր: Ավելին, ի շահ հիվանդի՝ միայն լաբորատոր մեծ փորձ ունեցող մասնագետին կարելի է կլինիկայում ԲԲՏԷՎ գործողություններ կատարելու իրավունք տալ:

Ծանր բեռ է դրված ԲԲՏԷՎ ուսումնասիրողների վրա: Նոր ծնունդ առնող այս ասպարեզում նրանք պետք է ջանասիրաբար աշխատեն, ապացուցելու համար մեթոդի առավելությունները և լայն կիրառման հնարավորությունները, որի արդյունքում հիվանդների բուժումը և հետվիրահատական վերականգնումը կունենան զգալի դրական տեղաշարժ [23]:

Транслюминальная эндоскопическая хирургия через естественные отверстия

А.Р. Меликян, А.А. Восканян, В.Г. Каримян

Основной целью минимально-инвазивной хирургии является безопасность пациента и выполнимость процедур. Развитие оптических систем и инструментов для лапароскопической хирургии позволило проводить хирургические операции с минимальной травматизацией без разрезов брюшной стенки: гибкие инструменты вводятся в просвет полого органа (желудка, влагалища или прямой кишки) через естественные отверстия человеческого тела и через разрез в стенке внутреннего органа подводятся непосредственно к оперируемому объекту. При этом кожные покровы остаются неповрежденными. Данный тип эндохирургического вмешательства называют *транслюминальной эндоскопической хирургией* (NOTES). Эти вмешательства имеют целый ряд потенциальных преимуществ и фундаментально изменили хирургическое лечение желудочно-кишечных заболеваний. Несмотря на бурное развитие NOTES, данная область остается пока малоизученной и нуждается в дальнейших клинических испытаниях.

Natural orifice transluminal endoscopic surgery

A.R. Melikyan, A.A. Voskanyan, V.H. Karimyan

The primary goals of minimally invasive surgery are feasibility and safety. The progression in the optics and instrumentation for laparoscopic surgery has enabled to minimize the incisions essential for abdominal surgery. This tendency continues and a new vision has developed, so that abdominal procedures may now be performed without abdominal incisions. By entering the peritoneal cavity through a natural orifice, all incisions of the abdominal wall can be avoided. This new type of surgery has received the name of NOTES – Natural Orifice Transluminal Endoscopic Surgery, which is an extremely promising expansion of minimally invasive surgery that will fundamentally change the surgical treatment of gastrointestinal diseases. Although clinical NOTES is gaining momentum, the field should remain in check while rigorous laboratory work is performed and cogent clinical trials are undertaken. The passion for NOTES should not take precedence over the welfare of the patient.

Գրականություն

1. Bahari H.M., Ismail A. Endoscopic transgastric drainage of pseudopancreatic cyst. Med. J. Malays., 1982; 37(4):316-317.
2. Bessler M., Stevens P.D., Milone L. et al. Transvaginal laparoscopically assisted endoscopic cholecystectomy: A hybrid approach to natural orifice surgery. Gastrointest. Endosc., 2007 (e-pub ahead of print).
3. Cios T.J., Reavis K.M., Renton D.R., Hazey J.W. et al. Successful closure of gastrotomy using bioabsorbable plugs in a canine model. Surg. Endosc., 2007;2007(Suppl. 1):S333.
4. Cios T.J., Reavis K.M., Renton D.R. et al. Gastrotomy closure using bioabsorbable plugs in a canine model. Surg. Endosc., 2007; DOI 10.1007/s00464-007-9530-3.
5. Clayman RV, Box GN, Abraham J.B. et al. Transvaginal singleport NOTES nephrectomy: Initial laboratory experience. J. Endourol., 2007;21(6):640-644.
6. Gauderer M.W., Ponsky J.L., Izant R.J., Jr. Gastrostomy without laparotomy: A percutaneous endoscopic technique. J. Pediatr. Surg., 1980;15(6):872-875.
7. Grady D. Doctors Try New Surgery for Gallbladder Removal. Accessed at <http://www.nytimes.com/2007/04/20/health/20surgery.html> on October 14, 2007.
8. Hazey J.W., Narula V.K., Renton D.B. et al. Natural-orifice transgastric endoscopic peritoneoscopy in humans: Initial clinical trial. Surg. Endosc., 2007; DOI 10.1007/s00464-007-9548-6.
9. Jagannath S.B., Kantsevoy S.V., Vaughn C.A. et al. Peroral transgastric endoscopic ligation of fallopian tubes with long-term survival in a porcine model. Gastrointest. Endosc., 2005;61(3):449-453.
10. Kalloo A.N., Singh V.K., Jagannath S.B. et al. Flexible transgastric peritoneoscopy: a novel approach to diagnostic and therapeutic interventions in the peritoneal cavity. Gastrointest. Endosc., 2004;60 (1):114-117.
11. Kantsevoy S.V., Hu B., Jagannath S.B. et al. Transgastric endoscopic splenectomy: Is it possible? Surg. Endosc., 2006;20(3):522-525.
12. Kantsevoy S.V., Jagannath S.B., Niiyama H. et al. Endoscopic gastrojejunostomy with survival in a porcine model. Gastrointest. Endosc., 2005;62(2):287-292.
13. Marescaux J., Dallemagne B., Perretta S. et al. Surgery without scars: Report of transluminal cholecystectomy in a human being. Arch. Surg., 2007;142(9):823-826; discussion 826-827.
14. Marks J., McGee M.F., Onders R. et al. Complete endoscopic closure of gastrotomy following natural orifice transluminal endoscopic surgery using the NDO Plicator. Surg. Endosc. 2007;
15. Marks J., Ponsky J.L., Pearl J.P., McGee M.F. PEG Rescue: A NOTES technique. Surg. Endosc., 2007;21(5):816-819.
16. McGee M., Marks J., Onders R. et al. Infectious complications of natural orifice transluminal endoscopic surgery with percutaneous endoscopic gastrostomy tube closure: A quantitative bacteriologic study in the porcine model. Surg. Endosc., 2007;21(Suppl.): S333.
17. McGee M.F., Marks J.M., Onders R.P. et al. Complete endoscopic closure of gastrotomy after natural orifice transluminal endoscopic surgery using the NDO Plicator. Surg. Endosc., 2007; DOI 10.1007/s00464-007-9565-5.
18. McGee M.F., Rosen M.J., Marks J. et al. A primer on natural orifice transluminal endoscopic surgery: Building a new paradigm. Surg. Innov., 2006;13(2):86-93.
19. McGee M.F., Rosen M.J., Marks J. et al. A reliable method for monitoring intraabdominal pressure during natural orifice transluminal endoscopic surgery. Surg. Endosc., 2007; 21(4):672-676.
20. Mellinger J.D., MacFadyen B.V., Kozarek R.A. et al. Initial experience with a novel endoscopic device allowing intragastric manipulation and plication. Surg. Endosc., 2007;21(6):1002-1005.
21. Minitz Y., Cullen J., Falor E., Talamini M.A. Dual Lumen NOTES: A new method for performing a safe anastomosis. Surg. Endosc., 2007;21(Suppl 1):S333.
22. Mintz Y., Horgan S., Cullen J. et al. NOTES: The hybrid technique. J. Laparoendosc. Adv. Surg. Tech., A 2007;17(4):402-406.

23. Moyer M.T., Pauli E.M., Haluck R.S., Mathew A. A Self-Approximating Transluminal Access Technique (STAT) for Potential use in NOTES: An ex vivo Porcine Model. *Gastrointest. Endosc.*, 2007;65(5):AB293.
24. Moyer M.T., Pauli E.M., Haluck R.S., Mathew A. A self-approximating transluminal access technique for potential use in NOTES: An ex vivo porcine model (with video). *Gastrointest. Endosc.*, 2007.
25. Onders R., McGee M.F., Marks J. et al. Diaphragmpacing with natural orifice transluminal endoscopic surgery: Potential for difficult-towean intensive care unit patients. *Surg. Endosc.*, 2007;21:475-479.
26. Onders R.P., McGee M.F., Marks J. et al. Natural orifice transluminal endoscopic surgery (NOTES) as a diagnostic tool in the intensive care unit. *Surg. Endosc.*, 2007;21(4):681-683.
27. Pai R.D., Fong D.G., Bundga M.E. et al. Transcolonic endoscopic cholecystectomy: A NOTES survival study in a porcine model (with video). *Gastrointest. Endosc.*, 2006;64(3):428-434.
28. Ponsky J.L. Gastroenterologists as surgeons: What they need to know. *Gastrointest. Endosc.*, 2005;61(3):454.
29. Rattner D., Kalloo A. ASGE/SAGES Working Group on Natural Orifice Translumenal Endoscopic Surgery. *Surg. Endosc.*, 2006;20(2):329-333.
30. Scott D.J., Tang S.J., Fernandez R. et al. Completely transvaginal cholecystectomy using magnetically anchored instruments. *Surg. Endosc.*, 2007;21(Suppl.): S335.
31. Scott D.J., Tang S.J., Fernandez R. et al. Completely transvaginal NOTES cholecystectomy using magnetically anchored instruments. *Surg. Endosc.*, 2007;21(12):2308-2316.
32. Swanstrom L.L., Kozarek R., Pasricha P.J. et al. Development of a new access device for transgastric surgery. *J Gastrointest Surg.*, 2005;9(8):1129-1136; discussion 1136-1137.
33. Selfert H., Wehrmann T., Schmitt T. et al. Retroperitoneal endoscopic debridement for infected peripancreatic necrosis. *Lancet*, 2000;356(9230):653-655.
34. Sivak M.V. Gastrointestinal endoscopy: Past and future. *Gut*, 2006;55(8):1061-1064.
35. Sumiyama K., Gostout C.J., Rajan E. et al. Pilot study of the porcine uterine horn as an in vivo appendicitis model for development of endoscopic transgastric appendectomy. *Gastrointest. Endosc.*, 2006;64(5):808-812.
36. Sumiyama K., Gostout C.J., Rajan E. et al. Transgastric cholecystectomy: Transgastric accessibility to the gallbladder improved with the SEMF method and a novel multibending therapeutic endoscope. *Gastrointest. Endosc.*, 2007;65(7):1028-1034.
37. Tsunada S., Ogata S., Ohyama T. et al. Endoscopic closure of perforations caused by EMR in the stomach by application of metallic clips. *Gastrointest. Endosc.*, 2003;57(7):948-951.
38. Wagh M.S., Merrifield B.F., Thompson C.C. Survival studies after endoscopic transgastric oophorectomy and tubectomy in a porcine model. *Gastrointest. Endosc.*, 2006;63(3):473-478.
39. Whiteford M.H., Denk P.M., Swanstrom L.L. Feasibility of radical sigmoid colectomy performed as natural orifice transluminal endoscopic surgery (NOTES) using transanal endoscopic microsurgery. *Surg. Endosc.*, 2007;21(10):1870-1874.

УДК 616.126-002.002,7-0,53.2

Синдром Бругада и соединительнотканная дисплазия

А.А. Тер-Галстян, Ар.А. Галстян

*НИЗ им. акад. С.Х. Авдалбекяна МЗ РА
Медицинский комплекс «Арабкир» –
Институт здоровья детей и подростков,
Ереванский медицинский университет им.Святой Терезы
0051, Ереван, пр. Комитаса, 49/4*

Ключевые слова: синдром Бругада, внезапная смерть, аритмия, распространенность, электрокардиограмма, соединительнотканная дисплазия

Впервые в научной медицинской литературе появилась информация о синдроме Бругада в 1992 году, когда братья Pedro и Josef Brugada опубликовали особенности клинико-кардиографического синдрома у 8 пациентов (6 мужчин и 2 женщины), имевших в анамнезе синкопальные состояния и эпизоды клинической смерти, на фоне исключения органических изменений со стороны сердца.

Синдром Бругада стал привлекать внимание и выделяться с 80-х годов XX века, когда в США регистрировали достаточно высокий уровень синдрома внезапной смерти среди молодых лиц (синдром внезапной необратимой смерти – sudden unexplained death syndrome) в некоторых странах Юго-Восточной Азии (25 на 100 000 человек) [17,41]. В настоящее время существует мнение, что 50% случаев внезапной смерти среди пациентов без органических поражений сердца в этом регионе вызвано синдромом Бругада [13].

Эти же авторы считают трудным вопросом выявление реальной распространенности синдрома Бругада ввиду относительной новизны описания данного синдрома и наличия его интермиттирующих, скрытых форм, затрудняющих клинико-инструментальную диагностику данной патологии [3]. На современном этапе медицины синдром Бругада называют *клинико-электрокардиографическим синдромом*, характеризующимся обмороками и эпизодами внезапной смерти у пациентов без органических изменений в сердце, проявляющимся на электрокардиограмме блокадой правой ножки пучка Гиса, подъемом сегмента ST в правых грудных отведениях (V_1-V_3), которые могут транзиторно

исчезать с возникновением на этом фоне эпизодов полиморфной желудочковой тахикардии (ЖТ) и фибрилляции желудочков, обуславливающих клиническую картину.

При анализе распространенности электрокардиографических критериев синдрома Бругада в Бельгии (область Flemisch с населением 6 млн человек) установлено его наличие в 23 семьях, состоящих из более 300 членов; 13% всех членов семьи имели характерную картину ЭКГ, и частота синдрома составила 1 на 100 000 жителей этой области [7,13].

По данным японских авторов, на основании анализа 22 027 ЭКГ в их популяции распространенность типичного синдрома Бругада составила 0,05-0,6% у взрослых [40,57] и 0,0006% у детей при анализе 163 110 ЭКГ [7,27].

Смерть наступает преимущественно ночью; при этом на аутопсии не выявляется патологии миокарда или коронарных сосудов. Значительная распространенность случаев ночной внезапной смерти в молодом возрасте установлена в странах Юго-Восточной Азии (в год от 4 до 10 случаев внезапной смерти на 10 000 жителей; в Лаосе 1 на 10000 жителей, в Таиланде 26-38 на 100 000 жителей) [13,38]. Людей, умерших во сне, на Филиппинах называют Бангунгут, в Японии — Поккури, в Таиланде — Лаи Таи [7,13,54]. Установлено, что кроме выходцев из стран Восточной Азии, синдром Бругада в Европе часто выявляется у выходцев из стран Восточной Европы («кавказский» этнический тип) и крайне редко отмечается у афро-американцев [37].

При проведении анализа 12 000 ЭКГ в клинике Северной Каролины (США) у пациентов без патологии сердца были установлены изменения, характерные для синдрома Бругада, у 52 (0,43%) пациентов [36], более низкая частота выявляемости установлена в клиниках Японии у 8612 идентичных пациентов; среди них ЭКГ признаки были обнаружены у 12 (0,14%) больных.

В настоящее время некоторые авторы считают синдром Бругада «первичной» электрической болезнью сердца, развивающейся вследствие аномальной электрофизиологической активности эпикарда правого желудочка в области выносящего тракта [21,48].

Доказано, что генетической основой синдрома Бругада является мутация гена SCN5A на коротком плече 3-й хромосомы 3p21-24 [59], ответственного за функционирование натриевых каналов кардиомиоцита. Этот ген кодирует структуру белка α -субъединицы натриевых каналов, обеспечивающих натриевый ток потенциала действия [6,46,50]; он обуславливает около 20% случаев заболевания. Генетически детерминированное угнетение входящего натриевого тока приводит к укорочению 1-2 фазы трансмембранного потенциала действия в клетках эпикарда выводного тракта правого желудочка, что способствует асинхронной реполяризации правого желудочка, определяющей его элект-

рическую нестабильность и аритмогенную готовность [7,11,13,37,43,44].

Тип наследования у 25% семей с синдромом Бругада имеет аутосомно-доминантный характер с различной экспрессивностью проявления поражения гена [11]. До 50% потомков пациентов с синдромом Бругада заболевают данной патологией. В 25% случаев наследственность патологии неясна, а в 15% случаев больные не имеют характерного семейного анамнеза, что объясняется наличием спорадических мутаций [37]. Доказано, что мутация гена, приводящая к потере функции каналов, создает гетерогенность рефрактерных периодов — условия для развития механизма re-entry и желудочковых аритмий: возникновению угрожающих жизни желудочковой тахикардии и фибрилляции желудочков у этих пациентов, как правило, предшествует преждевременное сокращение желудочков с интервалом сцепления 388 ± 28 мс [3,28].

При регистрации ЭКГ от эпи- и эндокарда правого желудочка у пациентов с синдромом Бругада и с coved type подъемом сегмента ST от эпикарда был выявлен потенциал действия формы spike-and-dome («шип и купол»), а потенциал действия от эндокарда не отличался от таковых в контроле, что говорило в пользу проявления трансмурального градиента напряжения. В свою очередь конфигурация «шип и купол» также удлиняет потенциал действия эпикарда и способствует быстрой реверсии трансмуральных градиентов, приводя к регистрации на ЭКГ инвертированного зубца T [3,20,39]. Однако имеется мнение, что причиной подъема сегмента ST является парадоксальное сокращение реполяризации в эпикарде, выносящего тракта правого желудочка [21]. Предполагается, что синдром Бругада может быть вызван и другими не идентифицированными мутациями. Описан бессимптомный вариант синдрома, вызванного при мутации, приводящей к нарушению связи кальмодулина с натриевым каналом — последняя вызывает нарушение модуляции ритма работы натриевого канала ионами кальция [52].

В литературе описаны семьи [24], где обнаружена мутация (1795insD), которая может вызывать одновременно синдром удлиненного интервала QT и синдром Бругада. На фоне введения больным с синдромом удлиненного интервала QT (третьего типа) флекаинида происходило укорочение интервала QT, при этом у некоторых пациентов на ЭКГ одновременно регистрировались признаки синдрома Бругада [44].

В основе диагностики синдрома Бругада лежит метод ЭКГ, при котором регистрируются признаки блокады (полной и неполной) правой ножки пучка Гиса и подъем сегмента ST в отведениях $V_1 - V_3$ на фоне соответствующей клинической картины (синкопальные состояния и эпизоды внезапной смерти). Установлено, что около 80% пациентов, перенесших внезапную смерть, в анамнезе имели синкопальные сос-

тояния [44], в тяжелейших случаях обмороки у части больных могут сопровождаться судорожным синдромом [42,55].

По данным авторов [55], у ряда больных приступы протекают без потери сознания и характеризуются внезапным наступлением резкой слабости, бледностью, появлением перебоев в работе сердца или только сердцебиениями. В преобладающем большинстве случаев клиника синдрома Бругада обуславливается развитием желудочковой тахикардии или фибрилляции желудочков [35].

Эпизоды желудочковых аритмий возникают как у взрослых пациентов, в детском возрасте, так и у лиц пожилого возраста [44,51]. Авторы отмечают два типа подъема сегмента ST при синдроме Бругада «свод» и «седло»; имеется взаимосвязь между типом подъема сегмента ST и возникновением желудочковых нарушений ритма. Подъем сегмента типа «свод» достоверно преобладает у больных с симптомами патологии, у которых в анамнезе есть указания на фибрилляцию желудочков и синкопальные приступы, более того у этих пациентов значительно чаще наблюдается внезапная смерть в сравнении с пациентами, у которых преобладает подъем сегмента ST типа «седло» и чаще отмечается бессимптомный вариант синдрома Бругада [3,14].

Желудочковая тахикардия и фибрилляция чаще возникают во время отдыха или сна, при брадикардии [14], однако они могут вызываться физической нагрузкой, после приема алкоголя, гипертермией (лихорадкой) [26]. Желудочковые аритмии в зависимости от времени суток чаще возникают ночью – 93,3% случаев, во время сна – в 13,3%, днем – в 6,7% случаев, что подтверждает гипотезу о важной роли повышения тонуса парасимпатической нервной системы в развитии фатальных аритмий и снижении тонуса симпатической иннервации в аритмогенезе при синдроме Бругада [3,7,13,31]. Считают, что в большинстве случаев фибрилляция начинается с феномена «каскада» short – long–short (SLS) – последовательного чередования внезапного укорочения ритма (short) вследствие суправентрикулярной или желудочковой экстрасистолы, постэкстрасистолической паузы (long) и повторной желудочковой экстрасистолы (short), после которой запускается тахикардия типа «пируэт» [7,13].

На современном этапе медицинской науки выделяют следующие клинико-электрокардиографические формы синдрома Бругада [7,13].

I. Полная форма:

- типичная ЭКГ картина в сочетании с синкопальными, предсинкопальными состояниями, случаями клинической или внезапной смерти (особенно в ночное время) вследствие полиморфной желудочковой тахикардии.

II. Клинические варианты:

- типичная ЭКГ картина у «асимптомных» больных, без семейной истории внезапной смерти;

- типичная ЭКГ картина у «асимптомных» больных, членов семей больных с полной формой синдрома;
- типичная ЭКГ картина после проведения фармакологических тестов у «асимптомных» членов семей больных с полной формой синдрома;
- типичная ЭКГ картина после проведения фармакологических тестов у больных с повторными синкопальными состояниями или идиопатической фибрилляцией желудочков.

III. Электрокардиографические варианты:

- типичная ЭКГ картина: блокада правой ножки пучка Гиса, элевация сегмента ST и удлинение интервала P-R;
- типичная элевация сегмента ST, но без удлинения интервала P-R и блокады правой ножки пучка Гиса;
- неполная блокада правой ножки пучка Гиса с умеренной элевацией сегмента ST;
- изолированное удлинение интервала P-R.

Таблица 1

Типы сдвигов на ЭКГ при синдроме Бругада по A. Wiede et al., 2002

Изменения ЭКГ	1-й тип	2-й тип	3-й тип
Амплитуда точки J мм	≥ 2	≥ 2	≥ 2
Зубец T	отрицательный	отрицательный двуфазный	положительный
Конфигурация сегмента ST	куполообразная	седловидная	седловидная
Конечная часть сегмента ST	плавнониходящая	подъем ≥ 1 мм	подъем ≤ 1 мм

Установлено, что при проведении пробы с дозированной физической нагрузкой и лекарственной пробы симпатомиметиками ЭКГ проявления синдрома Бругада уменьшаются, в то время как при проведении пробы с медленным внутривенным введением антиаритмических препаратов IA и IC класса, блокирующих натриевый ток (гилуритмал (аймалин) в дозе 1 мг/кг, новокаиномид (прокаиномид) – 10 мг/кг, флекаинид – 2 мг/кг), они увеличиваются. Однако необходимо учесть, что при применении вышеуказанных препаратов могут развиваться опасные желудочковые тахикардии, включая и фибрилляции, и потому применение этих препаратов должно проводиться в условиях готовности оказания экстренной помощи или проведения реанимационных манипуляций [58].

Имеются рекомендации к применению высоких правых грудных отведений, зарегистрированных на один или два межреберных проме-

жутка выше стандартных. При исследовании больных, реанимированных после внезапной смерти неясной этиологии, и их родственников признаки синдрома Бругада на стандартной ЭКГ были зарегистрированы в 69,2% случаев и в 3,4% – у их родственников. С применением высоких правых грудных отведений частота выявления у них синдрома Бругада существенно возрастала (до 92,3 и 10,2% соответственно) [47]. При проведении пробы с гилуритмалом, кроме характерных ЭКГ признаков, Л.М.Макаров и соавт. (2002) отметили появление EW – умеренно выраженной в правых прекардиальных отведениях – признака, характерного для аритмогенной дисплазии правого желудочка, в основе которого лежит замедление волны деполяризации в области выводного тракта правого желудочка [32, 33].

Дифференциальную диагностику синдрома проводят с заболеваниями, которые проявляются сходными клиническими и ЭКГ проявлениями: синдромом удлинённого интервала QT, аритмогенной дисплазией правого желудочка, кардиомиопатией, миокардитом Чагаса, болезнью Steinert, опухолями средостения, ИБС, синдромом ранней реполяризации желудочков, эпилепсией и другими синкопальными состояниями [7].

В медикаментозной терапии синдрома Бругада используются классические антиаритмические препараты, обеспечивающие эффект в 60% случаев. Генетически детерминированное поражение натриевых каналов дает основание авторам предполагать меньшую эффективность препаратов I группы в лечении и возможный проаритмогенный эффект при их использовании. Имеется основание предполагать о положительном влиянии антиаритмических препаратов, не блокирующих натриевые каналы, – соталола, надолола, бретилияума, дилтиазема [7,13,56].

В литературе имеются единичные указания на эффективность предупреждения желудочковых нарушений ритма при применении пропранолола и дизопирамида, несмотря на то, что они могут приводить к еще более выраженному подъему сегмента ST [5]. Установлено, что подъем сегмента ST уменьшается под влиянием катехоламинов, β-адреномиметиков, α-адреноблокаторов, однако данных об их эффективности предотвращения аритмий авторы не приводят [34,49].

Имеются данные о предотвращении рецидивирования фибрилляций желудочков при внутривенном введении изопротеренола [43]. Предпринимались попытки назначения таким пациентам амиодорона, однако, по данным самих братьев Бругада, прием этого препарата (амиодорона) и β-адреноблокаторов не предупреждает внезапную смерть у пациентов [17].

Однако, по результатам исследований некоторых авторов [22, 29], прием амиодорона на фоне имплантированного кардиовертера-дефибриллятора может уменьшить частоту его разрядов.

Есть данные [19], что предиктором перехода бессимптомного синдрома Бругада в симптомный может служить более длинный интервал Н-V (59 ± 8 мс против 48 ± 11 мс); одним из факторов риска внезапной смерти при данном синдроме считается увеличение площади поверхности тела, с которой регистрируется подъем сегмента ST при поверхностном картировании ЭКГ, в частности, у больных, у которых при программированной желудочковой стимуляции была индуцирована желудочковая тахикардия. Этот показатель был равен 183 ± 139 см², против 52 ± 58 см² у больных при отсутствии индукции (для площади 50 см² и более позитивный и негативный предикторные уровни составили 92 и 60% соответственно). В этом же исследовании наличие поздних потенциалов также коррелировало с индукцией желудочковой тахикардии (позитивный и негативный предикторные уровни 100 и 75% соответственно) [3,16,20].

В настоящее время единственным достоверно эффективным методом лечения пациентов с симптомным вариантом синдрома Бругада считается имплантация кардиовертера-дефибриллятора, предотвращающего эпизоды внезапной смерти [3,7].

Имплантируемые [3,7] кардиовертеры-дефибрилляторы применяются также в лечении хронической сердечной недостаточности в сочетании с одновременным приемом большими β -адреноблокаторов (соталол с медленным титрованием дозы – с 40-80 мг/сут при использовании в дозах не более 160 мг/сут у взрослых), что позволяет снижать риск смерти у больных с ишемической болезнью сердца и сниженной фракцией выброса левого желудочка даже при отсутствии симптомных желудочковых аритмий [8,15].

В последние годы в литературе [4] сообщается об эффективности различных терапевтических подходов для профилактики внезапной смерти при синдроме Бругада (табл. 2).

Из антиаритмических препаратов класса 1А авторы предпочтение отдают хинидину, уменьшающему трансмуральный электрический градиент, влияющему на транзиторный исходящий ток (I_{to}), для устранения же так называемого «электрического шторма» применяют изопротеренол. Излагаются также показания к имплантации кардиовертера-дефибриллятора (у больных со спонтанными и индуцированными изменениями ЭКГ) [4,12,53].

В 2005г. опубликованы работы, посвященные изучению гистохимических изменений миокарда при внезапной смерти с целью ранжирования признаков по степени их значимости [1]. В результате исследований были выделены 3 группы признаков информативности.

Первая группа – высокоинформативные признаки – гипертрофия кардиомиоцитов, фрагментация мышечных волокон, мелкоочаговый кардиосклероз, крупноочаговый кардиосклероз.

Таблица 2

Эффективность различных терапевтических подходов для профилактики внезапной смерти при синдроме Бругада (Э.В.Генерозов и соавт., 2006)

Метод	Эффективность
Дефибриллятор-кардиовертер	высокая
Радиочастотная абляция	неизвестна
Кардиостимулятор	неизвестна
Лекарственные препараты	
Амиодарон	низкая
β -адреноблокаторы	низкая
Изопротеренол	средняя
Ингибиторы фосфодиэстеразы	средняя
Антиаритмические препараты класса IC	противопоказаны
Антиаритмические препараты класса IA	
Новокаинамид	противопоказан
Дизопирамид	сомнительная
Хинидин	средняя
Тедисамил	неизвестна
Блокаторы I ₁₀	вероятно эффективны

Вторая группа – относительно информативные признаки – полнокровие капилляров и венул, атрофия мышечных волокон, очаговый миолиз, диапедезное кровоизлияние.

Третья группа – малоинформативные признаки – вакуолизация кардиомиоцитов, волнообразная деформация мышечных волокон, набухание эндотелиоцитов артериол (эндотелиоз), релаксация саркомеров мышечных волокон.

В другой работе [2] приводятся данные исследования содержания воды, электролитов (K^+ , Na^+) в различных отделах сердца у практически здоровых и у внезапно умерших при макроскопически нормальном сердце (материал миокарда взят из разных отделов сердца: правого, левого желудочков, межжелудочковой перегородки на уровне верхней, средней, нижней трети; срезы материала после специальной обработки просматривались с использованием электронного микроскопа УЕМ-100-В).

При гистологическом исследовании в миокарде автор установил резкое венозное и капиллярное полнокровие, расширение вен, перикапиллярный, интерстициальный отек, нередко фрагментация отдельных мышечных волокон.

В стенках мелких и средних артерий часто встречались плазматические пропитывания интимы, и спазм со стороны мелких интрамуральных артерий, набухшие мышечные волокна с нечеткой поперечной исчерченностью и явлениями кариопикноза, кариорексиса.

Содержание же воды, калия, натрия у внезапно умерших в миокар-

де правого желудочка при структурно нормальном сердце достоверно не отличается от данных контрольной группы; однако в миокарде левого желудочка и межжелудочковой перегородке выявлены достоверное превышение воды, натрия (гипергидратация, гипернатриемия) и уменьшение концентрации калия (гипокалиемия), что, возможно, связано с первичной ишемией кардиомиоцитов. Эти деструктивные и обменные нарушения, подавляя сократительную способность миокарда, в конечном итоге могут привести к остановке сердца (внезапной смерти) при отсутствии стенозирующего атеросклероза коронарных артерий и присутствии повреждения ишемизированной зоны стрессорными факторами (адренергический компонент – спазм мускулатуры анатомически не измененных коронарных артерий с вторичным ишемическим повреждением миокарда) [10].

Нами проведено клинико-инструментальное исследование методами ЭКГ в 12 общепринятых отведениях и эхокардиографии у 200 детей и подростков с соединительнотканной дисплазией – гипермобильностью суставов и у 100 детей с малыми аномалиями развития сердца (пролапс митрального клапана, дополнительная хорда и трабекула в полостях желудочков, наличие уплотнения клапанов сердца и некоторых врожденных пороков сердца).

Синдром Бругада нами был выявлен у 4 (2%) больных с гипермобильностью суставов и у 2 (2%) больных с наличием малых аномалий развития сердца (пролапс митрального клапана у одного, а у другого – пролапс митрального клапана в сочетании с утолщением аортальных клапанов).

Отдельную группу исследованных составили 19 детей и подростков с марфаноподобным синдромом [46] и болезнью Марфана [17]. ЭКГ феномен синдрома Бругада I типа нами был выявлен у трех пациентов с проявлениями соединительнотканной дисплазии сердца и костной системы (деформация грудной клетки, искривления позвоночника, тугоподвижность суставов, пролапс митрального клапана, дополнительная хорда). У всех пациентов с ЭКГ феноменом синдрома Бругада одновременно регистрировались на ЭКГ частичная блокада правой ножки пучка Гиса, укорочение интервала P-Q (феномен Clege-Levy-Critesco), синдром ранней реполяризации желудочков – псевдокоронарный подъем сегмента ST [9] с сочетанием волны U в стандартных и левых грудных отведениях.

Синдром Бругада требует дальнейшего изучения кардиологами, кардиохирургами, педиатрами, генетиками и специалистами электрофизиологических методов исследования сердца.

Таким образом, электрокардиографический синдром Бругада может быть выявлен также у больных с наличием дисплазии соединительной ткани.

Բրուգադայի համախտանիշ և շարակցական հյուսվածքի դիսպլազիա

Ա.Ա. Տեր-Գալստյան, Ար.Ա. Գալստյան

Բրուգադայի համախտանիշը կլինիկորեն բնորոշվում է ուշագնացության դրվագներով և հանկարծամահության դեպքերով: Մահացած հիվանդների մոտ ախտաբանական փոփոխություններ չեն հայտնաբերվում: Համախտանիշի էլեկտրասրտագրական նշան են հանդիսանում աջ կրծքային արտածումներում (V1-V3) ST սեգմենտի բարձրացումը, QRS համալիրի դեֆորմացիան, որը մնան է Հիսի խրժիկի աջ ոտիկի մասնակի կամ ամբողջական պաշարմանը, P-Q ինտերվալի երկարացումը:

Հետազոտվել է 200 հիվանդ հոդերի գերշարժունության ախտանիշով, 100 հիվանդ՝ սրտի զարգացման փոքր անոմալիաներով և 19 հիվանդ՝ Մարֆանի հիվանդությամբ և մարֆանատիպ համախտանիշով: Հոդերի գերշարժունության և սրտի զարգացման փոքր անոմալիաներով հիվանդների մոտ Բրուգադայի համախտանիշը հայտնաբերվել է դեպքերի 2%-ում, իսկ Մարֆանի հիվանդությամբ և մարֆանատիպ համախտանիշով հիվանդների մոտ՝ դեպքերի 15 %-ում:

Ներկայումս Բրուգադայի համախտանիշով հիվանդների բուժման արդյունավետ միջոց է հանդիսանում կարդիոլերտերի իմպլանտացիան, որը կանխում է հանկարծամահության դեպքերը:

Brugada syndrome and conjunctive dysplasia

A.A. Ter-Galstyan, Ar.A. Galstyan

Clinically and electrocardiographically Brugada syndrome is characterized by syncopic episodes and sudden death cases and there were not found any pathological changes in deceased patients. The electrocardiographic indications of the syndrome are ST segment elevation in right precordial leads (V1-V3), QRS complex deformation similar to partial or total bundle branch block, and P-Q interval acceleration.

200 patients with joints' hypermobility, 100 with small anomalies of heart development and 19 with Marfan disease and Marfan-like syndrome were investigated. ECG phenomenon of Brugada was revealed in 2% of patients with joints' hypermobility and small anomalies of heart development and in 15% of patients with Marfan disease and Marfan-like syndrome.

At present the effective method of the treatment of patients with Brugada syndrome is implantation of cardioverter defibrillator, which prevents the episodes of sudden death.

Литература

1. *Балаян Б.Г.* Некоторые гистологические признаки поражения миокарда при внезапной сердечной смерти. Вестник МАНЭБ, СПб., 2005, 10, 5, с.162-165.
2. *Балаян Б.Г.* Морфологическая оценка миокарда у лиц, внезапно умерших при макроскопически не измененном сердце. Вестник МАНЭБ, СПб., 2005, 10, 5, с. 166-168.
3. *Ватулин Н.Т., Склянная Е.В.* Синдром Бругада. Кардиология, 2003, 11, с. 80-85.
4. *Генерозов Э.В., Гиляров М.Ю., Новикова Н.А. и соавт.* Синдром Бругада: обзор литературы и клиническое наблюдение необычного течения заболевания. Кардиология, 2006, 9, с.77-87.
5. *Дупляков Д.В.* Блокада правой ножки пучка Гиса, подъем сегмента ST в отведениях V1 –V2 (V3) и опасные для жизни нарушения сердечного ритма. Кардиология, 2001, 8, с.43-51.
6. *Иванов Г.Г., Сметнев А.С., Сыркин А.Л. и соавт.* Основные механизмы, принципы прогноза и профилактики внезапной сердечной смерти. Кардиология, 1998, 12, с. 64-73.
7. *Макаров Л.М., Бругада П., Чупрова Р.Ш. и соавт.* Клинико-электрокардиографические особенности синдрома Бругада (клиническое наблюдение семейного случая и обзор литературы). Кардиология, 2002, 11, с. 94-100.
8. *Мареев В.Ю.* Возможно ли успешное предотвращение внезапной смерти у больных с хронической сердечной недостаточностью и дисфункцией левого желудочка. Препараты или аппараты. Кардиология, 2004, 12, с.4-14.
9. *Мравян С.Р., Федорова С.И.* ЭКГ – феномен подъема сегмента ST, его причины и клиническое значение. Клиническая медицина, 2006, 5, с. 12-18.
10. *Цвасман А.З.* Внезапная сердечная смерть. М., 2002.
11. *Alings M. Wilde A.* "Brugada" syndrome: clinical data and suggested pathophysiological mechanism. Circulation, 1999, 99, p.666-673.
12. *Antzelevitch C., Brugada P., Barggreffe M. et al.* Brugada syndrome. Report of the second consensus conference. Circulation, 2005, 111, p. 659-670.
13. *Antzelevitch Ch, Brugada P., Brugada J. et al.* The Brugada syndrome. New York: Futura Pbl. Co Inc., 1999:99.
14. *Atarashi H., Ogawa S., Harumi K.* Characteristics of patients with right bundle branch block and ST-segment elevation in right precordial leads. Am. J. Cardiol., 1996; 78; 581-584.
15. *Bardy G.* The Sudden Cardiac Death-Heart Failure Trial (SCD-HeFT), presented at the American College of Cardiology Annual Scientific Session. New Orleans, 2004.
16. *Brugada J., Brugada R., Antzelevitch C. et al.* Long-term follow-up of individuals with the electrocardiographic pattern of right bundle branch block and ST-segment elevation in precordial leads V1 to V3. Circulation, 2002, 105, p. 73-78.
17. *Brugada J., Brugada R., Brugada P.* Brugada syndrome. Arch.Mal. Coeur. Vaiss, 1999, 92, p. 847-850.
18. *Brugada P., Brugada J.* Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome. J.Am.Coll. Cardiol., 1992, 20, p.1391-1396.
19. *Brugada P., Geelen P., Brugada R. et al.* Prognostic value of electrophysiologic investigations in Brugada syndrome. J.Cardiovasc. Electrophysiol., 2001; 12; 1004-1007.
20. *Brugada R.* Use of intravenous antiarrhythmics to identify concealed Brugada syndrome. Curr.Control.Trials Cardiovasc. Med., 2000, 11, p.45-47.
21. *Cau C.* The Brugada syndrome. A predicted sudden juvenile death. Minerva Med., 1999, 90, p. 359-364.
22. *Chalvidan T., Deharo J., Dieuzaide P. et al.* Near fatal electrical storm in a patient equipped with an implantable cardioverter defibrillator for Brugada syndrome. Pacing Clin. Electrophysiol., 2000; 23; p.410-412.

23. *Chen S., Kuo C., Lin K., Chiang F.* Brugada syndrome without mutation of the cardiac sodium channel gene in a Taiwanese patient. *J. Formos. Med. Assoc.*, 2001; 99; 860-862.
24. *Clancy C., Rudy Y.* Na(+) channel mutation that causes both Brugada and Long-QT syndrome phenotypes: a simulation study of mechanism. *Circulation*, 2002; 105; 1208-1213.
25. *Eckardt L., Bruns H., Paul M. et al.* Body surface area of ST elevation and the presence of late potentials correlate to the inducibility of ventricular tachyarrhythmias in Brugada syndrome. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*, 2002; 13; p.742-749.
26. *Gonzalez Rebollo J., Hernandez Madrid A., Garsia A. et al.* Recurrent ventricular fibrillation during febrile illness in a patient with Brugada syndrome. *Rev. Esp. Cardiol.*, 2000; 53; p.755-757.
27. *Hata Y., Chiba N., Hotta K. et al.* Incidence and clinical significance of right bundle branch block and ST segment elevation in V1-V3 in 6 to 18 year-old school children in Japan. *Circulation*, 1997; 97, p. 2310.
28. *Kakishita M., Kurita T., Matsuo K. et al.* Mode of onset of ventricular fibrillation in patients with Brugada syndrome detected by implantable cardioverter defibrillator therapy. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2000, 36, 1646-1653.
29. *Kalla H., Yan G., Marinchak R.* Ventricular fibrillation in a patient with prominent (Osborn) waves and ST segment elevation in the inferior electrocardiographic leads: a Brugada syndrome variant? *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*, 2000; 11; p.95-98.
30. *Kurita T., Shimizu W., Inagaki M. et al.* The electrophysiologic mechanism of ST-segment elevation in Brugada syndrome. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2002, 40, p.330-334.
31. *Matsuo K., Kurita T., Inagaki M. et al.* The circadian pattern of the development of ventricular fibrillation in patients with Brugada syndrome. *Eur. Heart J.*, 1999, 20, p.465-470.
32. *Mc Kenna W., Thiene G., Nava A. et al.* On behalf of the Working group Myocardial and Pericardial Disease of the European Society of Cardiology and of the Scientific Council on Cardiomyopathies of the International Society and Federation of Cardiology supported by the Schoepfer Association. Diagnosis of Arrhythmogenic Right ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy. *Br. Heart J.*, 1994; 71; p. 215-218.
33. *Metzger J., De Chillou C., Cheriet E. et al.* Value of the 12-lead electrocardiogram in arrhythmogenic right ventricular dysplasia and absence of correlation with echocardiographic findings. *Am. J. Cardiol.*, 1993; 15; p. 964-967.
34. *Miyazaki T., Mitamura H., Miyoshi S. et al.* Autonomic and antiarrhythmic dysfunction in Brugada syndrome. *Circulation*, 2002; 105; p. 702-706.
35. *Mokaddem A., Chattaoui R., Sdiri W. et al.* Brugada syndrome. *Tunis Med.*, 2001, 79, p. 563-573.
36. *Monroc M., Littmann L.* Two-year case collection of the Brugada syndrome electrocardiogram pattern at a large teaching hospital. *Clin. Cardiol.*, 2000; 23; p.849-851.
37. *Naccarelli G., Antzelevitch Ch.* The Brugada syndrome; Clinical, genetic, cellular and molecular abnormalities. *Am. J. Med.*, 2001, 110, p. 574-581.
38. *Nadamancy K.* Sudden Unexplained Death Syndrome in Southeast Asia. *Am. J. Cardiol.*, 1997; 79; 10-11.
39. *Nagase S., Kusano K., Morita H. et al.* Epicardial electrogram of the right ventricular outflow tract in patients with the Brugada syndrome: using the epicardial lead. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2002, 39, p. 1992-1995.
40. *Namiki T., Ogura T., Kuwabara Y. et al.* Five-year mortality and clinical characteristics of adult subjects with right bundle branch block and ST segment elevation. *Circulation*, 1995; 93; 334-336.
41. *Parish R., Tucker M., Ing R et al.* Sudden unexplained death syndrome in Southeast Asian refugees: a review of CDC surveillance. In: CDC surveillance summaries. *MMWR*, 1987; 36; 43SS-53SS.
42. *Paydak H., Telfer E., Kehoe R.* Brugada syndrome: an unusual cause of convulsive syncope. *Arch. Intern. Med.*, 2002, 162, p. 1416-1419.
43. *Priori S.* Brugada syndrome and sudden cardiac death in children. *Lancet*, 2000, 355, p. 808-809.
44. *Priori S., Aliot E., Blomstrom-Lundqvist C. et al.* Task Force on Sudden Cardiac Death of the

European Society of Cardiology. Eur. Heart. J., 2001; 22; 1374-1450.

45. *Priori S., Napolitano C., Schwartz P. et al.* The elusive link between LAT3 and Brugada syndrome. *Circulation*, 2000, 102, p. 945-947.
46. *Rook M., Bezzina-Alshinawi C., Groenewegen W. et al.* Human SCN5A gene mutations alter cardiac sodium channel kinetics and are associated with the Brugada syndrome. *Cardiovasc. Res.*, 1999, 44, p.507-517.
47. *Sangwatanaroj S., Prechawat S., Sunsaheewitayakul B. et al.* New electrocardiographic leads and the procainamide test for the detection of the Brugada sign in sudden unexplained death syndrome survivors and their relatives. *Eur. Heart. J.*, 2001; 22; 2290-2296.
48. *Shimizu W., Aiba T., Kurita T., Kamakura S.* Paradoxical abbreviation of repolarization in epicardium of the right ventricular outflow tract during augmentation of Brugada-type ST segment elevation. *J.Cardiovasc.Electrophysiol.*, 2001; 12; 1418-1421.
49. *Shimizu W., Kamakura S.* Catecholamines in children with congenital long QT syndrome and Brugada syndrome. *J.Electrocardiol.*, 2001; 34; 173-175.
50. *Smits J., Ekardi L., Probst V. et al.* Genotype-phenotype relationship in Brugada syndrome; electrocardiographic features differentiate SCN5A-related patients. *J.Am.Coll.Cardiol.*, 2002, 40, p.350-356.
51. *Suzuki H., Torigoe K., Numata O., Yazaki S.* Infant case with a malignant form of Brugada syndrome. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*, 2000; 11; 1277-1280.
52. *Tan H., Kupersmidt S., Zhang R. et al.* A calcium sensor in the sodium channel modulates cardiac excitability. *Nature*, 2002, 415, p. 442-447.
53. *Tanaka H., Kimoshita O., Uchikawa S. et al.* Successful prevention of recurrent ventricular fibrillation by intravenous isoproterenol in a patient with Brugada syndrome. *Pacing. Clin. Electrophysiol.*, 2001, 24, p. 1293-1294.
54. *Tatsanavivat P., Chiravatkul A., Klungboonkrong V. et al.* Sudden unexplained death in sleep (Laitai) of young men in rural Northeastern Thailand. *Int.J. Epidemiol.*, 1992, 21, 904-910.
55. *Teo W., Kam R., Tan R. et al.* The Brugada syndrome in a Chinese population. *Int.J.Cardiol.*, 1998; 65; p. 281-286.
56. The Sicilian gambit. A new approach to the classification of antiarrhythmic drugs based on their action on arrhythmogenic mechanisms. Task force of the working group on arrhythmias of the European Society of Cardiology. *Eur.Heart.J.*, 1991; 12; 1112-1131.
57. *Tohyou J., Makazawa K., Ozawa A. et al.* A survey in the incidence of right bundle branch block with ST segment elevation among normal population. *Jpn.J.Electrocardiol.*, 1995; 15; 223-226.
58. *Wan X., Chen S., Sadeghpour A. et al.* Accelerated inactivation in a mutant Na⁺ idiopathic ventricular fibrillation. *Am.J. Physiol.*, 2001; 208; H354-H360.
59. *Wang D., Makita N., Kitabatake A. et al.* Enhanced Na⁺ channel intermediate inactivation in Brugada syndrome. *Circ.Res.*, 2000; 87; 37-40.
60. *Wichter T., Mathea P., Eckardi L. et al.* Cardiac autonomic dysfunction in Brugada syndrome. *Circulation*, 2002; 105; 702-706.

УДК 616-056+616-003.812+616-003.96

Роль некоторых факторов воспаления в патогенезе периодической болезни

**Э.Е. Назаретян, Л. А. Овсепян, Н. Г. Мартиросян,
А.Г.Захарян, М.Р.Саркисян**

*Кафедра внутренних болезней НИЗ
им. акад. С.Х. Авдалбекяна МЗ РА
0051, Ереван, пр. Комитаса, 49/4*

Ключевые слова: интерлейкины, острофазовый ответ, альдостерон, катехоламины, этиохоланолон, воспаление, оксидантный стресс

Периодическая болезнь (ПБ) – наследственное аутовоспалительное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, характеризуется периодически возникающими асептическими полисерозитами с высокой лихорадочной реакцией и изнуряющим болевым синдромом. Патогенез ПБ по сей день сложен, многогранен и ассоциируется с характерными для аутоиммунного воспаления сдвигами различных систем организма [1, 2, 9, 13, 19, 36, 46]. Воспалительная природа ПБ очевидна. Еще в 1983г. Американская ревматологическая ассоциация включила ПБ под названием Familial Mediterranean Fever (FMF) в экспериментальную классификацию артритов и ревматизма, в раздел “Заболевания, с которыми часто ассоциируются артриты” (4.35).

В настоящее время ПБ включена в группу аутовоспалительных заболеваний, куда входят 6 наследственных периодических синдромов: ПБ (FMF), периодический синдром, ассоциированный с рецептором фактора некроза опухолей (TRAPS), гипериммуноглобулин – D-ассоциированный периодический синдром (HIDS), семейная холодовая крапивница (FCU), синдром Мукла-Веллса (MWS), национальный мультисистемный воспалительный синдром (NOMID) [37, 37а, 38, 39, 46, 49], чему и была посвящена состоявшаяся в Риме в 2008г. Международная конференция ревматологов.

Несмотря на специфические фено- и генотипические отличия аутовоспалительных заболеваний, общими для всех являются периодическая лихорадка, боль, артриты и, в качестве основного осложнения, амилоидоз. Почти во всех случаях воспалительные приступы сопровождаются выраженным острофазным ответом, нейтрофилией, массивной миграцией эффекторных клеток в очаг воспаления и другими клинико-лабораторными сдвигами.

В настоящее время генетический дефект ПБ известен. Ген MEFV, ответственный за ПБ, локализован в коротком плече 16-го хромосома и кодирует белок, содержащий 781 аминокислотный остаток – пирин, или маринострин [36-38, 46]. Первоначально считали, что пирин имеет ядерную локализацию, однако дальнейшие исследования показали, что полноразмерный пирин, а также мутантные варианты пирина (при ПБ) имеют цитоплазматическую локализацию и взаимодействуют с тубулином [37, 38].

По-видимому, пирин является центральным и первоначальным компонентом регуляции воспаления, так как мутация в гене MEFV обуславливает также предрасположенность к другим хроническим воспалительным заболеваниям, например к болезни Бехчета [2,13,36, 47а]. Нами также выявлено редкое сочетание ПБ с болезнью Бехчета. Однако в Иране, где болезнь Бехчета широко распространена, сочетания с ПБ не наблюдается, но оно часто встречается в центральной Анатолии, что свидетельствует о специфичности фенотипических факторов.

Кроме того, есть работы, которые свидетельствуют, что миссенс мутация MEFV гена, даже в гетерозиготном состоянии является фактором риска возникновения ревматических заболеваний [26, 46, 54, 55а, 57а, 59].

Известно, что при аутоиммунных воспалительных заболеваниях наблюдается развитие достаточно стереотипных реакций, получивших название острофазового ответа, наиболее характерными клинико-лабораторными проявлениями которого являются лихорадка, лейкоцитоз, увеличение СОЭ и СРБ, изменение концентрации ряда сывороточных белков, артралгия, гипергаммаглобулинемия и др.

Надо отметить, что в формировании этого симптомокомплекса принимают участие провоспалительные интерлейкины-цитокины: ИЛ-1, ИЛ-6, фактор некроза опухоли (ФНО) [16, 49, 54]. Одним из наиболее важных медиаторов иммунной системы является – ИЛ-1. Имеются веские основания полагать, что ИЛ-1 участвует в патогенезе многих системных ревматических болезней, болезни Бехчета, системных васкулитах, атеросклероза [16, 31, 36], в том числе и ПБ [43, 44, 49, 51, 54, 55]. Действие ИЛ-1 непосредственно связано с исследованиями механизмов иммунорегуляции, лихорадочной реакции и воспаления [16, 31, 36].

Весьма чувствительными признаками реакции организма на продукцию ИЛ-1 являются нейтрофилоз, активация синтеза антител В-лимфоцитами, синтез острофазовых белков, лихорадка, что и наблюдается при ПБ.

Специфическими клеточными мишенями для ИЛ-1 являются поперечно-полосатая мускулатура, клеточные элементы синовиальной оболочки и костной ткани и эндотелиальные клетки сосудов [16, 31]. Механизм артритогенного действия ИЛ-1 определяется его влиянием

на основные клетки суставов (фибробласты, синовициты, дендриты и др.), а также на Т- и В-лимфоциты. При этом дендритные клетки и синовициты сами являются продуцентами ИЛ-1. ИЛ-1 оказывает выраженное влияние на иммунокомпетентные клетки, локализованные в полости суставов, стимулируя продукцию иммуноглобулинов и ревматоидных факторов. Последние, в свою очередь, индуцируют продукцию ИЛ-1 моноклеарными клетками (порочный круг) [16, 21], чем и объясняется хроническое неуклонно прогрессирующее течение суставного ревматического процесса.

В последние годы широко обсуждается вопрос о взаимоотношении между иммунной системой и воспалением, с одной стороны, и сосудистым эндотелием и свертывающей системой крови, с другой [16, 31], что указывает на участие ИЛ-1 в патогенезе атеросклероза [16, 31], системных васкулитов [16, 31, 45] и ПБ [49, 51, 54–56].

В настоящее время ученые разных стран большую роль придают ИЛ-1 в патогенезе воспаления ПБ. По данным ряда авторов [43, 44, 49], во время пароксизмов значительное повышение секреции провоспалительных цитокинов (ИЛ-1) связано со стрессогенной ситуацией (пароксизмы), что считается физиологической реакцией организма на стресс. Некоторое повышение сохраняется и во внеприступном периоде, способствуя, видимо, экспрессии MEFV в нейтрофилах, длительной стимуляции синтеза других медиаторов воспаления (СРБ, предшественник АА амилоида) и отложению в тканях в течение определенного периода амилоидного вещества.

Заслуживает особого внимания механизм регуляции продукции ИЛ-1. Считается, что универсальными естественными неспецифическими ингибиторами продукции ИЛ-1 являются глюкокортикоиды и простагландины. В то же время ИЛ-1 является индуктором собственных естественных ингибиторов (глюкокортикоидов и простагландинов). Наряду с этим, описаны и другие селективные ингибиторы активности ИЛ-1 (например, белок с молекулярной массой 20 000), которые обнаружены в моче больных с лихорадкой [16, 31].

Интерес представляет тот факт, что специфическим ингибитором этого цитокина является так называемый *уромедулин* с молекулярной массой 65 000, который обнаружен только в моче беременных женщин. Уромедулин связывается с ИЛ-1 с высокой авидентностью и блокирует способность последнего активировать лимфоциты *in vitro*. Предполагают, что уромедулин является иммунорегуляторной формой рецептора для ИЛ-1 [16, 31]. Данные о существовании специальных ингибиторов ИЛ-1 могут иметь важное клиническое значение и с этих позиций можно объяснить ремиссии пароксизмов (92%) ПБ на фоне беременности и улучшение состояния беременных женщин с ревматическими заболеваниями [16, 31]. Необходимо отметить также, что механизм лихорадочной реакции связан с влиянием ИЛ-1 на центр терморегуляции

в переднем гипоталамусе, путем непосредственного влияния на данный центр или же с увеличением секреции простагландинов E_2 в переднем гипоталамусе. Специальные ингибиторы ИЛ-1, на наш взгляд, подавляют воспалительный потенциал и лихорадочную реакцию и выступают в роли иммунорегуляторов.

Некоторые авторы [2, 51, 54, 55] в реализации воспалительной реакции при ПБ особое значение придают активности С-реактивного протеина, который достаточно повышен при ПБ как во время приступа, так и внеприступном периоде. Постоянный высокий уровень СРБ может повредить эндотелий коронарных сосудов, приводящий к атеросклерозу, ишемической болезни сердца (ИБС) [2, 45] при ПБ. Известно также, что ревматические поражения сердца среди больных ПБ встречаются в три раза чаще, чем в общей популяции [2, 49, 55a]. Ал. Айвазян считает, что ПБ может стать фактором риска инфаркта миокарда, что объясняется хроническим воспалением коронарных сосудов, о котором можно судить по сдвигам уровня СРБ фибриногена, холестерина и др. При ПБ наблюдается постоянная и значительная гиперфибриногенемия во всех стадиях ПБ, особенно нарастающая во время пароксизма и после присоединения амилоидного нефроза, что также указывает на воспалительную природу ПБ [1, 2, 12, 13, 21].

Нами при ПБ обнаружено также повышение холестерина и β -липопротеидов (β -лп) в крови во внеприступном периоде, снижение их во время приступов и резкое повышение при ПБ с амилоидозом [1, 12, 13, 17]. Известно, что при стрессовых ситуациях (приступы ПБ) содержание холестерина в коре надпочечников и в крови падает, вероятно из-за повышения скорости превращения холестерина в адренокортикоидные гормоны, что и отмечено нами во время кризов ПБ [1, 17]. Следовательно, характер изменения холестерина и β -лп при ПБ можно трактовать как неспецифическую реакцию организма на приступ, что, безусловно, способствует атеросклерозу.

По данным А. А. Айвазяна, у больных ПБ ИБС встречается значительно чаще и в более раннем возрасте. Есть много работ, которые доказывают, что хронические воспалительные заболевания способствуют активации патогенетических звеньев ИБС и атеросклероза [2, 12, 45, 59].

Показано некоторое предупреждающее действие колхицина на течение атеросклеротического процесса [2, 13, 54] и экспрессию адгезивных молекул. У больных ПБ, которые с детства регулярно применяют колхицин, случаи инфаркта миокарда не наблюдались [2, 13].

Развитие острофазового ответа приводит к увеличению концентрации ряда гормонов и в первую очередь гормонов коры надпочечников (КН). В наших предыдущих работах показано, что у больных ПБ наблюдается глюкокортикоидная (ГК) недостаточность КН, особенно

во внеприступном периоде. Некоторая активация ГК функции КН во время пароксизмов, расценивается как защитная реакция организма на стресс (приступ) [17, 18]. Выявленный нами гипокортикализм не в состоянии сдержать нарастание аутоиммунных воспалительных процессов, что приводит к усилению секреции провоспалительных цитокинов, различных лимфоцитокинов, к гиперреактивности гуморального иммунитета и другим изменениям [1, 17].

Существенную роль в патогенезе воспаления ПБ играют также катехоламины. Нами доказано, что при ПБ отмечается активация функции симпатoadреналовой системы, что особенно выражено во время пароксизмов, а при ПБ с амилоидозом отмечается угнетение данной системы [11, 17, 18].

Позднее наши данные нашли подтверждение в работах ряда зарубежных авторов, которые склонны считать ПБ катехоламин-чувствительной лихорадкой с семейным амилоидозом, т. е. наследственным заболеванием, сопровождающимся нарушением метаболизма катехоламинов [27]. Они впервые, вводя в/м 10мг метараминола (симпатомиметик) 21 пациенту с ПБ, установили, что этот препарат стимулирует эндогенное образование катехоламинов и вызывает кратковременное обострение ПБ, что не наблюдалось при других ревматических заболеваниях, протекающих со сходными клиническими признаками, а у 9 больных, леченных колхицином, повторная проба с симпатомиметиком дала отрицательные результаты. Авторы предлагают метараминоловую провокационную пробу как специфический диагностический метод при ПБ [27-30].

В работах Varacat (1989) et al. сравнивались катехоламиновые профили плазмы и мочи у больных ПБ, что подтвердило диссоциацию между плазменными и мочевыми уровнями катехоламинов. Эта диссоциация, по мнению авторов, приводит к сохранению в плазме аминов, которые могут в последующем протечь через серозные оболочки и вызвать в них острый воспалительный процесс. Колхицин уменьшает плазменный уровень этих аминов и предотвращает последующее воспаление [29, 30].

Особый интерес представляют работы ряда авторов об ускоренном диагностическом тесте при ПБ с помощью определения плазменной дофамин- β -гидроксилазы (ДВГ) – фермента, участвующего в биосинтезе катехоламинов. Активность ДВГ значительно выше у больных ПБ по сравнению с контролем. Лечение колхицином снижало активность вышеуказанного фермента. Колхицин же, снижая уровень катехоламинов в сыворотке, предотвращает проникновение их в серозные оболочки и развитие последующего воспаления. Положительный эффект колхицина можно объяснить также его ингибирующим действием на транспортсодержащие катехоламины везикул в нейронах

гипоталамуса и воздействием на обмен гормонов надпочечников [17, 29, 30].

Необходимо добавить, что в крови беременных женщин повышение кортикостероидов сопровождается падением реактивности норадренергических рецепторов и изменением активности тирозина и ДВГ (ключевые ферменты синтеза катехоламинов) [10, 17], чем тоже можно объяснить прекращение пароксизмов на фоне беременности.

Следующий фактор, участвующий в патогенезе воспаления при ПБ, это метаболит тестостерона – этиохоланолон (Эт). Нами [1, 17] выявлен факт повышения Эт при пароксизмах ПБ. Есть данные о том, что этот метаболит андрогенов не обладает андрогенной активностью, но имеет пирогенное и гематологическое действие и является ляблизатором клеточных мембран [1, 17, 33]. Показано, что введение Эт (25мг) здоровым людям, помимо повышения температуры, вызывает также лейкоцитоз, нейтрофилоз. Нами выявлен на фоне повышенной концентрации Эт высокий нейтрофилоз (до 92%) в первый день приступа, что совпадает с пиком Эт в крови, который постепенно нормализуется на 2-й день приступа. Именно пиком Эт в крови (5ч), на наш взгляд, можно объяснить длительность высокой лихорадки (5-6ч) у больных ПБ, а затем выброс Эт с мочой, что стало поводом разноречивости в литературе по поводу факта повышения Эт у больных ПБ.

Следовательно, необходимы многократные исследования крови на Эт во время приступов и определение его пика, что технически довольно сложно. При исследовании же суточной мочи охватывается весь период лихорадочной реакции, что дает возможность нам выявить максимальное повышение Эт при приступе ПБ. Наряду с этим, нами отмечено, что на фоне гиперэтиохоланолонемии происходит увеличение активности кислой фосфатазы в сыворотке крови у больных ПБ [2, 17, 33, 47].

Наибольшее повышение активности КФ у больных ПБ отмечается в лимфоцитах и нейтрофилах в предприступный период (за несколько часов до приступа и повышения температуры), тогда как в сыворотке крови ее показатели незначительны или вовсе отсутствуют. Во время приступа происходит выброс фермента, что приводит к резкому падению активности КФ в клетках, тогда как в сыворотке крови она увеличивается более чем в 20 раз, по сравнению с предприступным и в 21, 7 раза – с межприступными периодами. В межприступном периоде активность КФ в клетках лишь несколько превышает данные контроля, а при осложнении ПБ амилоидозом отмечается состояние постоянного напряжения, так как показатели и в клетках, и в сыворотке возрастают, не достигая, однако, максимальных величин.

Анализируя полученные данные, можно заключить, что повышенная концентрация Эт, повреждая клеточные мембраны, повышает

их проницаемость и происходит выброс кислой фосфатазы (пирогенный фермент) в сыворотку крови. Подтверждением данного заключения является выдвинутая фундаментальная концепция ряда авторов [8, 19, 33], считающих, что важным фактором в развитии воспаления (в том числе и лихорадки) является нарушение структуры и функции клеточных мембран, на что и указывал Н. И. Гращенко еще в 1964г., считая пароксизмы ПБ *кризом проницаемости*. С этих позиций можно трактовать действие Эт и кислой фосфатазы. Ряд авторов [2, 6, 47] допускает не только лябилизацию лизосом от гиперэтиохоланолонемии, но и лизис лизосом гранулоцитов. Возможно также действие Эт непосредственно на терморегулирующие центры или же его пирогенное действие связано с лябилизацией лизосом и выходом пирогенных веществ. Выявленная нами высокая положительная корреляция между гиперэтиохоланолонемией и активностью КФ, с одной стороны, и высоким нейтрофилозом, с другой, у больных ПБ является подтверждением нашего заключения.

Так или иначе, несомненно, что Эт играет определенную роль в патогенезе лихорадочной реакции ПБ.

Далее, учитывая, что в развитии воспалительного процесса важную роль играет также активность перекисного окисления липидов (ПОЛ), нами исследована концентрация малонового диальдегида (МДА) в плазме крови. МДА является конечным продуктом окисления линолевой и арахидоновой кислот, которые составляют 90% липидов биологических мембран. По концентрации МДА в плазме крови и мембранах можно судить об активности ПОЛ в организме: заметно повышена во время приступа. Вне приступа концентрация МДА несколько понижена, но остается выше нормы [3,16]. Антиоксидантная активность организма в некоторой степени обусловлена также церулоплазмином и трансферрином. В исследованиях Г. Акопян показано, что в плазме крови больных ПБ их концентрация повышена как при неосложненном течении, так и осложнении амилоидозом [3, 12, 17, 57].

Итак, из результатов наших исследований следует, что у больных ПБ на фоне повышения активности ПОЛ и пониженной антиоксидантной активности организма концентрация церулоплазмينا и трансферрина повышается. Поскольку эти два соединения обладают антиоксидантной активностью и являются протеинами острой фазы, то их повышение можно объяснить воспалительным процессом и активацией провоспалительных факторов организма [3, 12, 17, 21]. Активация ПОЛ обуславливает образование активных соединений кислорода и дает цитотоксический эффект за счет разрушения биополимеров, инактивации ферментов, нарушения митоза, необратимых повреждений мембран, лизиса клеток, дегрануляции и выброса лизосомных ферментов, стимуляции синтеза провоспалительных медиаторов,

повреждения генетического аппарата [3, 12, 17, 57] и экспрессии гена *MEFV* и, наконец, скопления нейтрофилов в серозных оболочках.

Многие ученые [38, 46, 48, 54] особое внимание уделяют роли нейтрофилов и моноцитов в развитии и течении воспалительной реакции ПБ во время приступов и в межприступном периоде. Важно, что при оценке степени экспрессии гена *MEFV* в различных клетках, максимальная экспрессия была отмечена в нейтрофилах [38, 46, 48, 54]. В условиях *in vitro* выявлено, что экспрессия *MEFV* в нейтрофилах и моноцитах стимулирует провоспалительные агенты ИЛ-1, фактор некроза опухоли, интерферон и подавляет противовоспалительные интерлейкины – 4 и 10 [47а, 54, 55].

Итак, роль оксидантного стресса в инициации провоспалительного ответа нейтрофилов велика. Лечение колхицином подавляет провоспалительный ответ нейтрофилов, оксидантный стресс и экспрессию гена *MEFV* [2, 13, 47а, 55].

Следующим фактором воспаления при ПБ является активация минералокортикоидной функции КН, а именно – повышение в крови концентрации альдостерона.

Наши новые исследования в этой области показали, что во время пароксизмов ПБ отмечается резкое повышение содержания альдостерона в крови, относительное повышение ренина, резкое повышение уровня натрия и снижение калия в плазме, а во внеприступном периоде – некоторое повышение концентрации альдостерона, нормальное содержание ренина, относительное повышение уровня натрия и снижение калия. При амилоидозе отмечено снижение показателей ниже границы нормы, которые снижаются с прогрессированием стадии амилоидоза и в III стадии доходят до уровня следов.

Анализ результатов наших исследований дает нам право заключить, что при ПБ без амилоидоза отмечается гиперактивность минералокортикоидной функции КН и, наоборот, угнетение данной функции при ПБ с амилоидозом. Общеизвестно, что альдостерон является мощным провоспалительным гормоном и регулирует водно-электролитный обмен путем реабсорбции ионов Na и экскреции ионов K в почечных канальцах. Известно также, что преобладание минералокортикоидных гормонов над глюкокортикоидами способствует возникновению болезней аутоиммунно-воспалительной природы, на что указывал Селье еще в 1979г.

В последние годы, появились работы, также доказывающие ключевую роль альдостерона в патогенезе воспаления сердечно-сосудистых и почечных заболеваний [32, 34, 41, 42, 50]. Высокий уровень альдостерона может привести к гипертрофии сердца, фиброзу почек, ремоделированию сосудов, периваскулярному воспалению, вазоконстрикции, вазодилатации, оксидантному стрессу, эндотелиальной дисфункции, развитию атеросклероза и тромбоза [32, 42,

59, 60]. Оксидантный стресс считается центральным механизмом, лежащим в основе патогенеза хронических сердечно-сосудистых заболеваний и заболеваний почек [40, 41], а также ПБ [3, 17, 57]. Доказана ключевая роль оксидантного стресса в нарастании свободных радикалов кислорода и повреждении генетического аппарата больных ПБ [3, 12, 57]. При этом необходимо учесть и влияние свободных радикалов кислорода на функцию КН, регулирующую сдвиги и в генетическом аппарате, и экспрессию гена MEFV, по формуле гормон-ген-фермент [22, 23]. Оксидантный стресс может активизировать ядерный транскрипционный фактор, повреждать функцию минералокортикоидных рецепторов и подавлять связывание альдостерона с рецептором. Известно, что действие альдостерона реализуется через ангиотензин II — главный пептид ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Блокаторы ангиотензина II и ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента обладают противовоспалительным действием (путем подавления внутриклеточных молекул адгезии -1, клеточной сосудистой адгезивной молекулы 1, моноцитарного хемоаттрактанта, ФНО- α , СРБ, ИЛ-1) и имеют прогностическую и диагностическую ценность при сердечно-сосудистых и почечных заболеваниях [32, 34, 50] и, на наш взгляд, при ПБ.

В последние годы, ряд ученых установили, что альдостерон вырабатывается в сердце, сосудах, почках и мозгу (внеэпителиальная секреция) [50, 53], а также впервые обнаружили определенное количество альдостерона в синовиальной и плевральной жидкостях больных с ревматоидным артритом и плевритом, что свидетельствует об участии этого гормона в локальном воспалении [50, 53]. Последний факт наводит нас на мысль о необходимости изучения гормонального фона в перитонеальной, плевральной и синовиальной жидкостях во время приступов ПБ.

Нами произведена функциональная проба с альдактоном для дифференциальной диагностики первичного и вторичного альдостеронизма при ПБ. После трехдневной нагрузки альдактоном у больных ПБ отмечалось незначительное повышение ионов К в плазме, что отрицает первичный генез альдостеронизма и говорит в пользу вторичного альдостеронизма. Однако утверждать, что это классическая форма вторичного альдостеронизма не логично, т.к. уровень ренина плазмы нормальный и нет клинических симптомов альдостеронизма (гипертензия, отеки и др.). Альдостеронизм при ПБ, на наш взгляд, можно назвать *синдромом избытка альдостерона* и связать со многими другими регуляторными факторами, что требует дальнейшего научного исследования и обоснования. Возможно, и был прав Мапоц, который еще в 1970г. высказал мнение о наследственном дефекте 11-гидроксилазы, участвующей в катаболизме стероидных гормонов, что ведет к гиперальдостеронемии.

Высказывание Н. Матюи (1970) намного позже (2006г.) нашло свое подтверждение в последних работах ряда авторов [43, 44, 52], которые считают, что первичный дефект при ПБ лежит в основе генетической лабильности надпочечниковых желез.

Итак, анализ наших данных дает возможность заключить, что при ПБ наблюдается повышение минералокортикоидной функции КН с гиперальдостеронемией, гипернатриемией и гипокалиемией, а с присоединением амилоидоза, наоборот, – подавление данной функции.

Гиперальдостеронемия приводит к усилению воспалительного потенциала путем нарушения водно-электролитного баланса с изменением гемодинамики и проницаемости клеточных мембран, повышения гидростатического давления крови, нарушения внутри- и внеклеточного обмена ионов Na и K, увеличения секреции ионов H и изменения кислотно-щелочного равновесия, приводящего к гипокалиемическому алкалозу и срыву калиевого, а следовательно, и минералокортикоидного гомеостаза. При ПБ с амилоидозом гипоальдостеронемия вызывает усиленное выделение Na^+ и воды, что приводит к дегидратации тканей и падению объема циркулирующей крови и уровня АД, а с прогрессированием амилоидоза, возможно, и возникновение гипонатриемического ацидоза, и срыв осмотического гомеостаза при ПБ. Срыв минералокортикоидного гомеостаза в динамике развития ПБ на определенном этапе болезни приводит к возникновению качественно новой патологии – амилоидоза при ПБ, который прогрессируя приводит к истощению морфологического субстрата КН и возникновению синдрома гипоальдостеронизма при ПБ, и КН перестает выполнять свои функции в системе регуляторных связей, становится автономным, неуправляемым источником амилоидного перерождения, приводящего к летальному исходу. Именно выключение минералокортикоидной функции КН несовместимо с жизнью [10, 20, 22, 24].

Итак, анализ наших исследований и литературных данных свидетельствует об участии вышеперечисленных факторов в развитии острого асептического воспаления, развивающегося во время пароксизмов ПБ с серозитами.

Вышеизложенный материал указывает на многогранность патогенеза воспаления ПБ, однако, на наш взгляд, нами выбраны наиболее убедительные и информативные факторы, которые нами изучались в течение долгих лет на большом клиническом материале, с позиции стрессологии.

Перечисленные изменения при ПБ укладываются в рамки общего адаптационного синдрома. Прогрессивное, приступообразное течение ПБ создает в организме *острую и хроническую стрессогенную ситуацию* с развитием вышеуказанных изменений, а именно: активацию САС с повышением катехоламинов, глюкокортикоидов, альдостерона, увеличение нейтрофилов, развитие острофазового ответа, повышение

проницаемости клеточных мембран с выходом пирогенных веществ, развитие оксидантного стресса, повышение провоспалительных интерлейкинов, лимфопению и многие другие изменения, свойственные активации стресс-реализующей системы [10, 17, 20]. В организме больных ПБ во время пароксизмов создается провоспалительная ситуация, которая на фоне беременности физиологическим путем перестраивается в противовоспалительную ситуацию – из состояния дистресса организм беременных женщин переходит в состояние эустресса – пароксизмы ПБ прекращаются. Чем объясняется этот феномен? Наши предыдущие исследования показали, что на фоне беременности у больных ПБ отмечается нормализация глюкокортикоидной функции КН, активация аденокортикотропной функции гипофиза и Т-клеточной системы иммунитета. Фетоплацентарный комплекс проявляет мощную эндокринную потенцию. Вилочковая железа и КН плода становятся структурно и функционально зрелыми органами с выработкой соответственно Т-супрессоров и глюкокортикоидов. Плацента становится источником появления специфического супрессорного иммунитета, в организме изменяется цитокиновый фон: лимфоциты беременных продуцируют противовоспалительный цитокин (ИЛ-2), различные специфические лимфокины, специфические ингибиторы провоспалительных интерлейкинов, в частности ингибитор ИЛ-1 (получивший название *уромедулин*), и происходит изменение липидной системы мембран и подавление ПОЛ, снижение хемотаксиса нейтрофильных гранулоцитов, изменяется чувствительность адреналовых рецепторов и активность ключевого фермента синтеза катехоламинов и др. [3, 10, 16, 18, 20], – процессы, нарушение которых лежит в основе патогенеза ПБ. В организме беременной женщины формируется особая интегральная экспансия, которая регулируется физиологическим путем [5-7, 16].

Итак, анализ наших исследований и данных литературы свидетельствует о том, что в организме беременной женщины при ПБ создается определенная обусловленность, что с позиции стрессологии можно расценивать как *эндогенную антистрессовую ситуацию*, благотворно влияющую на воспалительные факторы ПБ и выступающую в качестве стабилизатора генетической изменчивости и экспрессивности дефектного гена. Беременность можно рассматривать как уникальную транзиторную модель эустресса при ПБ, исследование которой представляется многообещающим. На основании вышеизложенного материала смело можно заявить, что при ПБ нарушается равновесие между общими и местными противо- и провоспалительными факторами, что, возможно, ведет к развитию серозитов в условиях истощения противовоспалительных защитных факторов организма. Улучшение общего состояния больных ПБ после лечения колхицином (*мудрейший*

препарат—литературное название) связано, на наш взгляд, как прямым действием колхицина на дефективность генетического аппарата, так и благотворным влиянием на фенотипические факторы воспаления, от чего подавляется экспрессивность дефектного гена и прекращаются пароксизмы ПБ.

Поступила 06.02.09

Բորբոքային մի շարք գործոնների դերը պարբերական հիվանդության ախտածնության մեջ

**Է.Ե.Նազարեթյան, Լ.Ա.Հովսեփյան, Ն.Հ.Մարտիրոսյան,
Ա.Գ.Զաքարյան, Մ.Ռ.Սարգսյան**

Պարզաբանված է որոշ բորբոքային գործոնների (ինտերլեյկին-1, ալդոստերոն, էթիոխոլանոլոն, կատեխոլամիններ, խոլեստերին և այլն) դերը պարբերական հիվանդության (ՊՀ) ախտածնության մեջ, որն ընդարձակում է ՊՀ ախտածնության հայեցակետերը և հաստատում նրա աուտոբորբոքային բնույթը:

Հատուկ ուշադրություն է դարձված ինտերլեյկին-1-ի, նրա խթանիչների և արգելակիչների դերի վրա մի շարք ռևմատիկ հիվանդությունների, այդ թվում և ՊՀ ժամանակ:

Հայտնաբերված է մակերիկամի կեղևի միներալոկորտիկոիդային ֆունկցիայի խանգարում, որն արտահայտվում է *ալդոստերոնի ավելցուկի համախտանիշով* ՊՀ չբարդացած դեպքերում, իսկ ամիլոիդոզի առկայության ժամանակ, ընդհակառակը՝ *ալդոստերոնի անբավարարության համախտանիշով* (հիպոալդոստերոնիզմ), որը հիվանդության հետագա հարաճման հետ զուգահեռ բերում է օրգանիզմի միներալոկորտիկոիդային ամբողջականության (հոմեոստազի) ճեղքման:

Պարզաբանված է էթիոխոլանոլոնի առանցքային դերը ՊՀ ջերմային ռեակցիայի առաջացման մեխանիզմում:

Հատուկ ուշադրություն է դարձվել ՊՀ ժամանակ հղիության ընթացքում նոպաների դադարման երևույթին, որը բացատրվում է վերը նշված բորբոքային գործոնների ընկճման հետ կապված հղի կնոջ օրգանիզմում ֆիզիոլոգիական ճանապարհով առաջացած էնդոգեն հակաբորբոքային վիճակի հետ: Առաջարկվում է ՊՀ ժամանակ հղիությունը դիտել որպես անցողիկ, ֆիզիոլոգիական էուսթրեսի մոդել, որի ուսումնասիրումը շատ խոստումնալից է:

Բացահայտված է կոլիսիցինի հակաբորբոքային ազդեցությունը նշված բորբոքային գործոնների վրա: Եզրակացվում է, որ ՊՀ գենետիկ դեֆեկտի տարածման համար կարևոր դեր են խաղում վերը նշված բորբոքային գործոնները:

The role of several inflammatory factors in the pathogenesis of familial Mediterranean fever

E.Ye.Nazaretyan, L.A.Hovsepyan, N.H.Martirosyan,
A.G.Zakaryan, M.R.Sargsyan

The role of several inflammatory factors (interleukin-1, aldosterone, etiocholanolone, catecholamines, cholesterol etc.) in the pathogenesis of familial Mediterranean fever (FMF) is clarified, which enlarges the view points of the latter and confirms its autoinflammatory character.

The role of interleukin-1, its promoters and inhibitors in different rheumatic diseases, as well as in FMF, is especially highlighted.

Dysfunction of the mineralocorticoid function of the adrenal cortex is revealed, manifested by the *syndrome of aldosterone excess* in noncomplicated cases of FMF, but with the development of amyloidosis, in contrast, with the *aldosterone deficiency syndrome* – hypoaldosteronism, is observed, which brings to the dissociation of the mineralocorticoid homeostasis while the disease progresses.

It is demonstrated that etiocholanolone is the cornerstone in the mechanism of fever reaction in FMF.

It is highlighted the phenomenon of remission of FMF attacks in pregnancy, which is associated with the physiologically formed endogenous antiinflammatory condition in pregnant woman's organism, as a result of inhibition of the above mentioned inflammatory factors. It is suggested to consider pregnancy at FMF as a temporary physiological model of eustress, investigation of which is very promising.

The antiinflammatory effect of colchicine on the above mentioned inflammatory factors is explored.

It is concluded that for the spread of genetic defect in FMF the above mentioned inflammatory factors play an important role.

Литература

1. Айвазян А. А. Периодическая болезнь. Ереван, 1982.
2. Айвазян А. А. Разработка эффективных методов диагностики и лечения ПБ. Автореф. дис. ...д.м.н., Ереван, 2004.
3. Акопян Г. С. и др. Состояние ПОЛ и АОО организма как критерий оценки воспалительного процесса при ПБ. Совр. проблемы клин. и теорет. медицины. 1998, с. 21-23.
4. Анохин В. Н. Современная ревматология. Ревматология, 1983, 1, с.8.
5. Быкова Е. Я., Говалло В. И. Иммунорегуляторные механизмы при физиологической беременности. В кн.: Иммунология репродукции. София, 1982, с. 229-234.
6. Говалло В. И. Иммунология репродукции, М., 1987.
7. Головастиков И. Н. Иммунология беременности и лактации. В кн.: Итоги науки и техники. Т.8. Сер. Иммунология. М., 1979, с. 199-232.

8. Гращенков Н. Н., Вейн А. М., Соловьева А. Д. Периодическая болезнь (вопросы клиники и патогенеза). Ж. невропат. и псих. им. С. С. Корсакова, 1964, т. 64, вып. 9, с. 1322-1326.
9. Еганян Г. А., Варданян М. В. и др. Состояние коронарного кровообращения при периодической болезни на различных стадиях амилоидоза почек. В кн.: Материалы 70-й науч. конф. ЕРГМУ, Ереван, 1997, с. 40.
10. Меврсон Ф. З., Пшенникова М. Г. Адаптация к стрессорным и физическим нагрузкам. М., 1988.
11. Назаретян Э. Е., Овсепян Л. А., Абрамян М. К. Ж. эксперим. и клин. мед., 1983, 6, с. 590-592.
12. Назаретян Э. Е., Акопян Г. С. Периодическая болезнь. Ереван, 1993.
13. Назаретян Э. Е., Гаспарян А. Ю. Периодическая болезнь. В пособии: Внутренние болезни, Ереван, 2004, с. 230-246 (на арм. яз.).
14. Назаретян Э. Е., Овсепян Л. А. и др. ПБ и беременность, Мед. наука Армении НАН РА, 1999, т. XXXIX, 2, с. 67-72.
15. Назаретян Э. Е., Овсепян Л. А., Мартиросян Н. Г. Синдром гипокортикализма в динамике развития ПБ. Современная медицинская техника и новейшие технологии в здравоохранении. Сб. науч. трудов Межд. науч. конф., М., 2008, с. 183-184.
16. Насонов Е. Л. Интерлейкин 1 и его роль в патологии человека. Тер. архив, 1984, 12, с. 112-115.
17. Овсепян Л. А. Глюкокортикоидная и андрогенная функция коры надпочечников в динамике развития периодической болезни. Автореф. дис. ...к.м.н. Ереван, 1990.
18. Овсепян Л. А. Адаптационная роль симпатоадреналовой системы в патогенезе периодической болезни. Мед. наука Армении НАН РА, 1999, т. XXXIX, 3, с. 73-80.
19. Пирюзян Л. А., Роговина В. В. Периодическая болезнь — болезнь лейкоцитарных гранул. Вестн. АМН СССР, 1975, 6, с. 21-25.
20. Селье Г. Стресс без дистресса. М., 1979.
21. Торосян Е. Х. Периодическая болезнь в Армении. Форма наследования и концепция этиопатогенеза, моделирование клинического течения и классификации у детей. Автореф. дис. ...д.м.н. Ереван, 1989.
22. Шрейбер В. Патифизиология желез внутренней секреции. Прага, 1987.
23. Юдаев Н. А. Молекулярные механизмы действия стероидных гормонов. В кн.: Новое о гормонах и механизмах их действия. /Под ред. М. Ф. Гулый. Киев, 1977, с. 51-64.
24. Юдаев Н. А. В кн.: Современные вопросы эндокринологии. М., 1975, вып. 5, с. 3-8.
25. Ayvazyan A. A. Incidence of amyloidosis during life of patients with familial Mediterranean fever in Armenia. Report I. Common data. FMF and Beyond. The Fourth International Congress on Systemic Autoinflammatory Diseases. November 6-10, 2005. Bethesda, Maryland, abstract 137.
26. Ayvazyan A. A., Hovsepyan L. A., Zavgorodnyaya A. M., Ginosyan K. V. SLE-like syndrome in patients with familial Mediterranean fever in Armenia. FMF and Beyond. The Fourth International Congress on Systemic Autoinflammatory Diseases. November 6-10, 2005, Bethesda, Maryland, abstract 204.
27. Barakat M. H. et al. Metaraminol provocative test: a specific diagnostic test for FMF. Lancet, 1984, 1 (8378), p. 656-657.
28. Barakat M. H. et al. Plasma dopamine-hydroxylase: rapid diagnosis test for recurrent hereditary polyserositis. Lancet, 1988, Dec. 3, 2, p. 1280-1283.
29. Barakat M. H. et al. Catecholamine metabolism in recurrent hereditary polyserositis. Biomed. Pharmacother., 1989, Vol. 43, 10, p. 763-769.
30. Ben-Chetrit E. et al. Dopamine -hydroxylase activity in FMF. Lancet, 1990, Jan 20, Vol. 333, 8682, p. 176.
31. Besodovsky H. et al. Science, 1986, Vol. 12, p. 657-661.
32. Brasier A. R., Recinos A. 3rd, Eledrisi M. S. Vascular inflammation and the renin-angiotensin system. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 2002, Aug 1: 22(8): 1257-66.
33. Bondy P. K., Cohn G. L., Gregory P. B. Etiology of periodic fever. Medicine, 1965, 44, p. 249.

34. Duprez D. A. Role of the renin-angiotensin-aldosterone system in vascular remodeling and inflammation: a clinical review. *J. Hypertens.*, 2006 Jun; 24(6): 983-91.
35. Decker J. American rheumatism association nomenclature and classification of arthritis and rheumatism. *Arthr. and Rheum.*, 1983, Vol. 26, 8, p. 1029-1032.
36. Feld O., Shinar Y., Livneh A., Lidar M. MEFV mutation carriage in Israeli Jewish subjects from ethnicities with the low risk for Familial Mediterranean Fever. 5th International Congress on FMF and Systemic Autoinflammatory Diseases, Rome, April 2008, p. 195.
37. Cazeneuve C., Sarkisian T. MEFV-gene analysis in Armenian Patients with familial Mediterranean fever: diagnostic value and unfavorable renal prognosis of the M694V homozygous genotype – genetic and therapeutic implications. *Amer. J. Hum. Genet.*, 1999, Vol. 65, p.88-97.
- 37a. Cazeneuve C., Papin S., Jeru I. et al. Subcellular localisation of marenstrin/pyrin isoforms carrying the most common mutation involved in familial Mediterranean fever in the presence or absence of its binding partner ASC. *J. Med. Genet.*, 2004, 41, p 24.
38. Centola M., Wood G., Fruchti D. M. et al. The gene for familial Mediterranean fever, MEFV, is expressed in early leukocyte development and is regulated in response to inflammatory mediators. *Blood*, 2000, 95, p. 3223-3231.
39. Compayrot-Lacassange S., Tran T., Guillaume-Czitorm S., Marie I., Koné-Paut I. Brain multiple sclerosis-like lesions in a patient with Muckle-Wells syndrome (MWS). 5th International Congress on FMF and Systemic Autoinflammatory Diseases, Rome, 2008, p.203.
40. Fiebeler A., Luft F.C. The mineralocorticoid receptor and oxidative stress. *Heart Fail. Rev.*, 2005 Jan;10(1):47-52.
41. Ferrario C.M., Strawn W.B. Role of the renin-angiotensin-aldosterone system and proinflammatory mediators in cardiovascular disease. *Am. J. Cardiol.*, 2006 Jul 1;98(1):121-8.
42. Fukuda D., Sata M. Renin-angiotensin system in atherosclerosis. *Nippon Rinsho*, 2006 Apr; 64 (4) 805-9.
43. Korkmaz C. Is there a hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysfunction in patients with familial Mediterranean fever? *Clin. Rheumatol.*, 2006 Jul ; 25(4) :606-7.
44. Konstantopoulos K. Endocrine function and dysfunction in familial Mediterranean fever. *Clin. Rheumatol.*, 2006 Nov; 25(6) :885.
45. Langevitz P., Livneh A., Neumann L. et al. Prevalence of ischemic heart disease in patients with familial Mediterranean fever. *Isr. Med. Assoc. J.*, 2001, Vol. 3, 1, p.9-12.
46. La Regina M., Martorana D., Nery G., Mana R. Frequency of MEFV mutations diagnosis in genetic laboratories: The influence of expert clinical selection. 5th International Congress on FMF and Systemic Autoinflammatory Diseases, Rome, April, 2008, p.196.
47. Mamou H. Maladie periodique et etiocholanolone. *Press. Med.*, 1970, 78, p.735.
- 47a. Mege J.L., Dilsen N. et al. Overproduction of monocyte derived tumor necrosis factor alpha interleukin-6, interleukin-8 and increased neutrophil superoxide generation in Behcet's disease. A comparative study with familial Mediterranean fever and healthy subjects. *J. Rheumatol.*, 1996, Vol. 20, 9, p. 1544-1549.
48. Mansfield E., Chae J. J. Komarov H. D. et al. The familial Mediterranean fever protein, pyrin, associates with microtubules and colocalizes with actin filaments. *Blood*, 2001, 98, p. 851-859.
49. Rabi F., Ferguson P., El-Shanty H. Nontraditional mutational mechanisms in Familial Mediterranean Fever. 5th International Congress on FMF and Systemic Autoinflammatory Diseases, Rome, 2008, p. 192.
50. Raizada V., Skipper B., Luo W., Griffith J. Intracardiac and intrarenal Renin-Angiotensin systems: mechanisms of cardiovascular and renal effects. *J. Invest. Med.*, 2007 Nov; 55(8): 341-59.
51. Rebelo S., Amel Kashipaz M. Characterisation of an inflammatory gene expression profile in endothelial cells transfected with TNFRSF1A mutants associated with Tumour Necrosis Factor Associated Periodic Syndrome (TRAPS). 5th International Congress on FMF and Systemic Autoinflammatory Diseases Rome, April 2008, p.221.
52. Rezan T., Yelda B. et al. Is there a defect in the Neuroendocrine immune system in Familial Mediterranean fever? FMF and Beyond. The Fourth International Congress on Systemic Autoinflammatory Diseases, 2005, Nov. 6-10, p 46.
53. Rovinsky J., Simorova E., Radikova Z., Imrich R., Greguska O., Vigas M., Macho L. Compari-

son Regul., 2006 Jun; 40 (2): 29-36.

54. Rozenbaum M., Boulman N. et al. Intravenous colchicine treatment for six months: adjunctive therapy in familial Mediterranean fever (FMF) unresponsive to oral colchicine. 5th International Congress on FMF and Systemic Autoinflammatory Diseases. Rome, April, 2008, p. 198.
55. Ozen S., Roux-Lombard P. et al. Profile of cytokines, growth factors and chemokines during attacks of FMF. 5th International Congress on FMF and Systemic Autoinflammatory Diseases, Rome, April 2008, p. 192.
- 55a. Ozen S., Bakaloglu A. et al. Mutation in the gene for familial Mediterranean fever. J. Rheumatol., 2003; 30(9), p. 2014-2018.
56. Schattner A., Lachmi M. et al. Tumor necrosis factor in familial Mediterranean fever (letter). Am. J. Med., 1991; 90; 434-48.
57. Sarkisian T. F., Arutyunian R. M., Emerit I. et al. Role of oxygen free radicals in clastogenic factor induction in cells of patients with periodic disease. Medical Science of Armenia, 1997, Vol. 37, 3-4, p. 131-139.
- 57a. Simsek I., Koz C., Tunca Y., Sary I., Erdem H., Pay S., Gul D., Dinc A. The prevalence of familial Mediterranean fever gene mutations in patients with rheumatic heart disease. The 5th International Congress on FMF and Systemic Autoinflammatory Diseases. Rome, April, 2008, p. 200.
58. Tansu S., Omer O. et al. Adrenal axis functions in patients with familial Mediterranean fever. Clin. Rheumatol., 2005, 3: 1-4.
59. Tekin M., Yalcinkaya F., Tumer N. et al. Familial Mediterranean fever and acute rheumatic fever: a pathogenetic relationship? Clin. Rheumatol., 1999, Vol. 18, 6, p. 446-9.
60. Young M.J., Lam E.Y., Rickard A.J. Mineralocorticoid receptor activation and cardiac fibrosis. Clin. Sci. (Lond), 2007 Jul; 112(9):467-75.
61. Yoshiomoto T., Hirata Y. Aldosterone as a cardiovascular risk hormone. Endocr. J., 2007 Jun; 54 (3): 359-70. Epub 2007, Apr. 3.

Համակարգային բորբոքային ռեակցիայի համախտանիշը և նրա ախտորոշման մարկերները

Մ. Ի. Եղիազարյան

*Մ. Հերացու անվ. ԵՊԲՀ-ի անեսթեզիոլոգիայի, ինտենսիվ
թերապիայի և ռեանիմատոլոգիայի ամբիոն
0025, Երևան, Կորյունի փ., 2*

*Բանալի բառեր. բորբոքում, սեպսիս, համակարգային բորբոքային
ռեակցիայի համախտանիշ, պրոկալցիտոնին*

Բորբոքումը, որի դասական արտաքին նշանները հայտնի են հնագույն ժամանակներից ի վեր, ըստ В.А. Руднов-ի [5]՝ իրենից ներկայացնում է կաթնասումներին բնորոշ տիպիկ պաշտպանական ռեակցիա, որն առաջանում է վնասման հատվածում: Բորբոքման խնդրի գիտական հիմնավորումն առաջին անգամ տվել է Ի. Ի. Մեչնիկովը՝ 1883 թ., բնորոշելով այն որպես «ալտերացիայի հատվածում գտնվող ֆագոցիտների պրոտեկտիվ խտություն» [4]: Հետագայում բժշկագիտության, գենետիկայի, կենսաքիմիայի, իմունոլոգիայի բուռն զարգացումը հնարավորություն ընձեռեց ձևավորել բորբոքման որակապես նոր հասկացություն, որը ներկայումս ընկած է զանազան կրիտիկական վիճակների, այդ թվում նաև՝ սեպսիսի, ծանր մեխանիկական և ջերմային վնասվածքների, մեռուկացվող պանկրեատիտի և այլ ախտաբանական վիճակների զարգացման պաթոգենեզի հիմքում [5]:

Ներկայումս բորբոքման վերաբերյալ ժամանակակից պատկերացումները ծավալվում են հետևյալ դրույթների շրջանակներում.

- Տեղային բորբոքման դասական նշաններն են համարվում հիպերեմիան, ջերմության տեղային բարձրացումը, տեղային հյուսվածքային այտուցը և ցավը, որոնք պայմանավորված են հետմազանոթային երակիկների էնդոթելոցիտների կազմաֆունկցիոնալ խանգարումներով, արյան մակարդամբ, ադիեզիայով, լեյկոցիտների միջէնդոթելային միգրացիայով, կոմպլեմենտի ակտիվացմամբ, զարկերակիկների վազոդիլատացիայով և մաստոցիտների դեգրանուլյացիայով [8, 14]:
- Բորբոքման միջնորդանյութերի շարքում առանձնակի տեղ է զբաղեցնում ցիտոկինային համակարգը, որը ղեկավարում է իմունային և բորբոքային ռեակտիվության գործընթացը [8]:
- Որոշ միջնորդանյութեր ունակ են ակտիվացնելու մակրոֆագերին, թրոմբոցիտներին, ինչպես նաև՝ ադիեզիայի մոլեկուլների ձերբա-

զատումն էնդոթելից և աճի հորմոնի արտադրությունը: Այդ ժամանակ զարգացող սուր փուլային ռեակցիան կարգավորվում է նախաբորբոքային միջնորդանյութերով՝ ինտերլեյկիններով (IL-1, IL-6, IL-8), ուռուցքի մեռուկացման գործոնով (TNF), ինչպես նաև՝ դրանց էնդոգեն ամտագոնիստներով՝ IL-4, IL-10, IL-13, TNF-ի հանդեպ լուծվող ընկալիչներով և այլն, որոնք կոչվում են հակաբորբոքային միջնորդանյութեր: Նորմալ պայմաններում նախա- և հակաբորբոքային միջնորդանյութերի միջև հավասարակշռության պահպանման հաշվին ստեղծվում են նախապայմաններ՝ վերքերի լավացման, ախտածին մանրէների վերացման և հոմեոստազի պահպանման համար: Սուր բորբոքման ժամանակ տեղի են ունենում համակարգային ադապտացիոն փոփոխություններ, որոնց շարքին կարելի է դասել նյարդա - ներզատիչ համակարգի սթրեսորային ռեակտիվությունը, տենդը, մեյտրոֆիլների արտանետումը արյան շրջանառության մեջ՝ անոթային և ոսկրածուծային դեպոզիտների, սուր փուլի սպիտների սինթեզը լյարդում և իմուն պատասխանի տարածում զարգացումն օրգանիզմում [4]:

- Արտահայտված տեղային բորբոքման կամ նրա ընթացքը սահմանափակող մեխանիզմների չգործարկման դեպքերում որոշ ցիտոկիններ (TNF- α , IL-1, IL-6, IL-10, TGF- β , INF- γ) կարող են թափանցել համակարգային արյան շրջանառության մեջ՝ առաջացնելով հեռահար ազդեցություններ: Հոմեոստազի կարգավորող մեխանիզմների անկարողության պարագայում ցիտոկինների և մյուս միջնորդանյութերի դեստրուկտիվ ազդեցություններն սկսում են գերակայել, որի արդյունքում մեծանում է էնդոթելի թափանցելիությունը, խանգարվում է նրա ֆունկցիան, ձևավորվում են համակարգային բորբոքման հեռավոր օջախներ, զարգանում է օրգանների ֆունկցիայի խանգարում [5, 6]:
- Արյան մեջ նախաբորբոքային ցիտոկինների կուտակումն ու նրանց հեռահար ազդեցությունների իրականացումը ներկայումս դիտարկվում են համակարգային բորբոքային ռեակցիայի համախտանիշի (ՀԲՆՀ՝ Systemic Inflammatory Response Syndrome – SIRS) տեսանկյունից [13]: Ընդ որում, եթե առանձին նախաբորբոքային ցիտոկինների խտությունն արյան մեջ նորմայում չի գերազանցում 5 – 20 պկգ/մլ, ապա ՀԲՆՀ-ի ժամանակ կարող է ավելանալ 5 – 10 անգամ և ավելին [14, 39]:

Ակնհայտ է, որ մի շարք դեպքերում վնասումը կարող է ձեռք բերել համակարգային բնույթ, և այս հանգամանքը արմատապես փոխում է բորբոքային պրոցեսի էությունն ամբողջապես [5]:

В. А. Черешнев, Е. Ю. Гусев-ի և այլոց [7] կարծիքով «դասական» և համակարգային բորբոքման սկզբունքային տարբերությունը կայանում է համակարգային ակտերացիայի հանդեպ պատասխանի առաջացմամբ, իսկ նախաբորբոքային մեխանիզմները տվյալ դեպքում կորցնում են

իրենց պաշտպանական դերն ու նշանակությունը և ինքներն են դառնում ախտաբանական գործընթացի շարժիչ ուժը:

Հատկանշական է՝ այն փաստը, որ որպես ՀԲՌՀ՝ բորբոքման ծագման մասին պատկերացումները ձևավորվել են ինչ-որ չափով պատահական ձևով այն ժամանակ, երբ կլինիկական հետազոտությունների ընթացքում փորձ է արվել հնարավորինս ավելի ճիշտ բնորոշում տալ սեպսիսով հիվանդների ենթախմբին [13]: Տերմինաբանության ձևավորման հարցում բավականին որոշիչ նշանակություն ունեցավ 1991 թ.-ի American College Chest Physicians/Society Critical Care Medicine հանձնախմբի աշխատանքը, որի խնդիրն էր մշակել սեպսիսի բնորոշումը, ձևակերպել ՀԲՌՀ-ի հասկացությունը՝ ընդգծելով նրա ոչ յուրահատկությունը: ՀԲՌՀ-ի չափանիշներն, ըստ J. Marshall-ի, լույս տեսան ավելի ուշ [28]: Ըստ այդ չափանիշների՝ ՀԲՌՀ-ի ախտորոշումը հիմնվում է հետևյալ չորս կլինիկա-լաբորատոր ցուցանիշներից առնվազն երկուսի առկայության վրա [13].

1. ջերմաստիճանը $> 38^{\circ}\text{C}$ կամ $< 36^{\circ}\text{C}$,
2. սրտի կծկումների հաճախությունը > 90 զարկ/րոպ.,
3. շնչառության հաճախությունը > 20 /րոպ. կամ $\text{PaCO}_2 < 32$ մմ սնդ. սյ.,

4. լեյկոցիտները > 12000 , < 4000 կամ տհաս ձևերի քանակը $> 10\%$:
 Կլինիկական գործունեության մեջ ՀԲՌՀ-ի չափանիշների ներդրումն անմիջապես ձեռք բերեց ինչպես կողմնակիցներ, այնպես էլ՝ հակառակորդներ [5]: Այս չափանիշների օգտին խոսող գլխավոր փաստարկն այն էր, որ դրանց միջոցով կարելի է մեծ զգայությամբ առանձնացնել օրգանային դիսֆունկցիայի զարգացման հավանականությամբ և անբարենպաստ ելքի կանխատեսում ունեցող հիվանդների խմբերը, որոշել ԻԹԲ հոսպիտալացնելու ցուցումները, գնահատել բուժման արդյունավետությունը [13, 21, 22]: Իսկ առարկությունները հիմնավորված էին ՀԲՌՀ-ի չափանիշների թույլ յուրահատկությամբ, ինչի արդյունքում կլինիկական արդյունավետությունը կարող է զգալիորեն նվազել: Զննադատների մի մասն այնքան հեզմական էին արտահայտվում այդ հարցի շուրջ, որ հավաստում էին անգամ, թե մեծ ախտանիշներ կարող են դիտվել սպորտով զբաղվելիս կամ այլ առօրյա ֆիզիկական ծանրաբեռնվածությունից [43]: Այս հակասությունները բոլորովին էլ զարմանալի չեն՝ հատկապես հաշվի առնելով այն փաստը, որ Ցելսիուսի կողմից առաջարկված տեղային բորբոքման ախտանիշները չընդունվեցին նրա ժամանակակիցների կողմից, այլ ճանաչում ստացան միայն Վերածննդի ժամանակաշրջանում [21]:

Այսօր ՀԲՌՀ-ի անհրաժեշտությունն ու կարևորությունն այլևս կասկած չի հարուցում. այդ մասին են վկայում այն բազմաթիվ հրապարակումները, որոնցում հեղինակներն օգտագործում են այդ չափանիշները [21]: Իսկ դրանց թույլ յուրահատկությունը խթան է հանդիսացել մշակելու ինֆեկցիոն և ոչ ինֆեկցիոն ծագման ՀԲՌՀ-ի տարբերակիչ ախտորոշման նորանոր մեթոդներ, որոնցից է, օրինակ, պրոկալցիտոնինը [18]:

Այսպիսով, ՀԲՌՀ-ը ձևավորվում է վնասման միջնորդանյութերի

գումարային ազդեցությունից և իրենից ներկայացնում է ախտանիշների համալիր, որը բնորոշում է բորբոքային ռեակցիայի արտահայտվածությունն էնդոթելոցիտների համակարգում և ուղղված է բորբոքման դեմ [3]: ՀԲՌՀ-ը կարող է ունենալ ինչպես ինֆեկցիոն, այնպես էլ՝ ոչ ինֆեկցիոն ծագում [2]:

Ինֆեկցիոն գործոնի նկատմամբ մակրոօրգանիզմն առաջին հերթին պատասխանում է ունիվերսալ մեխանիզմով՝ բորբոքմամբ [26]: Սկզբնական փուլում բորբոքային ռեակցիան կրում է տեղային բնույթ՝ տեղակայվելով ախտածին մանրէների ներդրման տեղամասում: Այս ժամանակ ուժեղանում է նախաբորբոքային գործոնների սինթեզը, որոնց խտությունը համակարգային արյան շրջանառության մեջ անհամեմատ ավելի քիչ է, քան բորբոքման օջախում [1]:

Հետագայում, երբ նախաբորբոքային բաղադրիչն սկսում է գերիշխել հակաբորբոքային գործոններին՝ բորբոքման օջախում զարգանում է առաջնային պատենշային կառույցների վնասում, տեղի է ունենում բորբոքային միջնորդանյութերի «պոթկում» դեպի արյան հունը և զարգանում է համակարգային բորբոքային ռեակցիա [25, 26]:

Արյան համակարգում շրջանառող նախաբորբոքային միջնորդանյութերի գլխավոր ֆունկցիան է դեպի բորբոքային օջախ «բերել» նյութափոխանակման, T և B լիմֆոցիտներին, թրոմբոցիտներին, արյան մակարդման գործոններին, որպեսզի դրանք սկսեն օրգանիզմի պաշտպանության, ապա նաև՝ վերականգնման գործընթացը: Չափավոր մանրէային ծանրաբեռնման և բորբոքման հանդեպ իմուն համակարգի ադեքվատ ռեակցիայի պարագայում արագ ակտիվանում է հակաբորբոքային համակարգը, որով ստեղծվում է ֆունկցիոնալ հավասարակշռություն: Հակաբորբոքային գործոնների միջոցով կոմպենսատոր հակաբորբոքային ռեակցիայի զարգացումը ուժեղացնում է ոչ սպեցիֆիկ հակաինֆեկցիոն նյութերի արտադրությունը, մեծացնում է ներգակիորների խտությունը, պայմաններ ստեղծում բորբոքման տեղամասում արյան շրջանառության լավացման համար, ապահովում է ռեպարատիվ պրոցեսները: Նախորդող բորբոքային ակտիվությունը լիովին բավարար է դեպի բորբոքման օջախ անհրաժեշտ քանակությամբ ինֆեկցիոն ուժեր կենտրոնացնելու համար, իսկ հակաբորբոքային պատասխանի կոմպենսատոր ակտիվացումը կանխում է ինֆեկցիոն-բորբոքային գործընթացի հետագա տարածումը և պաշտպանում հիվանդի օրգան-համակարգերը՝ նախաբորբոքային գործոնների վնասող ազդեցությունից [25, 26]:

Որոշ ինֆեկցիաներ, որոնք հատկապես զարգանում են ծավալուն վիրահատական վնասման արդյունքում, չեն ենթարկվում վերը նկարագրված օրինաչափությանը: Նրանց առկայության պարագայում բարենպաստ պայմաններ են ստեղծվում, որպեսզի դեպի օրգանիզմի հյուսվածքներ և կենսաբանական միջավայրեր ներթափանցեն մանրէների հակածնային կառույցները և նրանց էկզո-, էնդոտոքսինները: Սեպսիսի զարգացման սկզբնական փուլերում լրացուցիչ հակածնային դրդումը նպաստում է նախաբորբոքային միջնորդանյութերի սինթեզի պահ-

պանմանը, և վերջիններիս մեծ քանակությունը գերազանցում է իմունիտետի հակաբորբոքային գործոններին: Այս իրավիճակը հանդիսանում է հակաբորբոքային ռեակցիայի մեկնարկի հիմնական մեխանիզմը:

Այսպիսով, տարբերում են ՀԲՌ-Հ-ի զարգացման երեք փուլեր [3].

I փուլ – ցիտոկինների տեղային ձեռքազատում՝ ի պատասխան վնասվածքին կամ ինֆեկցիային: Ցիտոկիններն ունակ են իրականացնելու մի շարք պաշտպանական ֆունկցիաներ՝ մասնակցելով վերքերի լավացմանը և պաշտպանելով օրգանիզմի բջիջները՝ ախտաբանական մանրէներից:

II փուլ – ոչ մեծ քանակի ցիտոկինների արտանետում արյան համակարգ: Միջնորդանյութերի նույնիսկ քիչ քանակությունն ունակ է ակտիվացնել մակրոֆագերին, թրոմբոցիտներին, աճի հորմոնի ձեռքազատումը: Ջարգացող սուր փուլային ռեակցիան վերահսկվում է նախաբորբոքային միջնորդանյութերով և նրանց էնդոգեն անտագոնիստներով, ինչպես օրինակ, IL-1, IL-10, IL-13-ի անտագոնիստները, TNF-ը: Ցիտոկինների, միջնորդանյութային ընկալիչների անտագոնիստների և հակամարմինների միջև գոյություն ունեցող հավասարակշռության շնորհիվ ստեղծվում են նախապայմաններ՝ վերքերի լավացման, ախտածին մանրէների ոչնչացման և հոմեոստազի պահպանման համար:

III փուլ - բորբոքային ռեակցիայի տարածում: Այն դեպքում, երբ կարգավորող համակարգերն ընդունակ չեն ապահովելու հոմեոստազը, սկսում են գերակշռել ցիտոկինների և մյուս միջնորդանյութերի դեստրուկտիվ ազդեցությունները, ինչն առաջ է բերում մազանոթների էնդոթելի ֆունկցիայի խանգարում և նրա թափանցելիության բարձրացում: Բացի այդ՝ ձևավորվում են համակարգային բորբոքման հեռակայված օջախներ, զարգանում է մոնո- և բազմաօրգանային դիսֆունկցիա:

Համակարգային արյան հոսում և օրգանիզմի կենսաբանական միջավայրերում նախաբորբոքային միջնորդանյութերի ավելցուկ կուտակումն առաջ է բերում լուրջ փոփոխություններ օրգան համակարգերում: Նախաբորբոքային ցիտոկինները ակտիվացնում են մմանատիպ այլ ցիտոկինների՝ առաջացնելով հումորալ ռեակցիաների մի ամբողջական կասկադ: Այս կասկադի մեկնարկը հանգեցնում է անոթների միկրոթրոմբոզի և մազանոթային շրջանառության խանգարման օրգաններում, նպաստում վազոդիլատացիային, արյան ախտաբանական պահեստավորմանը, հարաճող հիպովոլեմիային և, ի վերջո, բազմաօրգանային անբավարարության զարգացմանը:

Հակաբորբոքային և հակամանրէային բուժման միջոցով հնարավոր է վերացնել բազմաթիվ կլինիկական ախտանիշներ [23, 25]: Սակայն մման տակտիկայի շարունակումը հետազայում որևէ դրական արդյունքի չի հանգեցնում: Սա պայմանավորված է մի ախտաբանական վիճակի զարգացմամբ, որը գրականության մեջ հայտնի է իմունոպարալիչ անվամբ: Մշտական հակածնային դրդումը առաջ է բերում իմուն համակարգի կտրուկ հյուծում: Արտահայտված հյուսվածքային հիպօքսիայի, մեծ քանակությամբ նախաբորբոքային միջնորդանյութերի առկայության

պայմաններում ձևավորվում է նույնպիսի ինտենսիվության կոմպենսատոր հակաբորբոքային ռեակցիա:

Այսպիսով, ինֆեկցիան պայմաններ է ստեղծում հակաբորբոքային ցիտոկինների սինթեզի ապահովման համար, իսկ համակարգային բորբոքումն ընկճող կոմպենսատոր մեխանիզմի գերիշխումը հանգեցնում է իմունոպարալիզի [26, 27]:

Եթե ՀԲՆՀ-ի ախտաֆիզիոլոգիական ազդեցությունները կարելի է բնութագրել կլինիկորեն, ապա նրա ծանրության աստիճանի գնահատումն ու ելքի կանխատեսումն առավել մեծ դժվարություն են ներկայացնում [45]:

ՀԲՆՀ-ի պատճառը կարող է լինել ինչպես ինֆեկցիան, այնպես էլ վնասվածքը կամ իմունակոմպլեքսային հիվանդությունը: Այս խմբի հիվանդների մոտ ախտորոշման հաստատումն առավել դժվար է, քանի որ սեպսիսի ակնհայտ կլինիկական պատկերի առկայության պարագայում հեմոկուտուրան հաճախ լինում է բացասական [42]:

Հյուսվածքի ցանկացած տեսակի վնասումից հետո ի հայտ եկող բորբոքումն ուղեկցվում է ցիտոկինների և սուր փուլի սպիտների ձեռքազատմամբ, որոնց քանակությունը խոսում է բորբոքման առկայության և նրա ծանրության մասին: Մի շարք դեպքերում սուր փուլի որոշ սպիտների կամ ցիտոկինների որոշմամբ կարելի է դատել բորբոքային պրոցեսի կամ նրա բարդությունների ծագման մասին, չնայած այն հանգամանքին, որ բորբոքային պրոցեսներն ընդհանուր առմամբ շատ նման են՝ անկախ առաջացման պատճառից [45]: Այս առումով այսօր մեծ հետաքրքրություն է ներկայացնում պրոկալցիտոնինը, որը համարվում է ինֆեկցիայի յուրահատուկ մարկեր [21, 29, 45]:

Պրոկալցիտոնինն առաջին անգամ գլխուկանների ուշադրությանն է արժանացել որպես չարորակ նորագոյացությունների հայտնաբերման հավանական մարկեր: 90-ական թթ.-ի սկզբում հետազոտողներն սկսեցին պարզել՝ արդյո՞ք պրոկալցիտոնինը կարող է կիրառվել ինֆեկցիաների հայտնաբերման համար: Բորբոքման ժամանակ արյան մեջ պրոկալցիտոնինի խտության բարձրացման առաջին տվյալները ստացան ֆրանսիացի ռազմական բժիշկները (Dr. Carsin և այլք), որոնք ուսումնասիրում էին թոքերի սուր վնասման մարկերները՝ տարածուն այրվածքներ ունեցող հիվանդների մոտ: Ռետրոսպեկտիվ քննությունը ցույց տվեց, որ այն հիվանդները, որոնց արյան մեջ պրոկալցիտոնինի խտությունը եղել է բարձր, ունեցել են ծանր ինֆեկցիոն բարդություններ, այդ թվում նաև՝ սեպսիս և սեպտիկ շոկ [13]: Այս արդյունքներն առաջին անգամ թույլ տվեցին հայտնաբերել այն փոխհարաբերությունը, որը գոյություն ունի արյան մեջ՝ պրոկալցիտոնինի պարունակության և համակարգային բորբոքման առկայության միջև:

Պրոկալցիտոնին-116-ը ամփնաթթվային պոլիպեպտիդ է, որի մոլեկուլային զանգվածը կազմում է 12795 Դ: Այն հանդիսանում է կալցիտոնին հորմոնի նախորդը, ֆիզիոլոգիական պայմաններում սինթեզվում է վահա-

նագեղծի C-բջիջներից՝ պրոպրոկալցիտոնինի կողմից, կալցիում-կախյալ գործոնների ազդեցությամբ [9, 12]: Ինչպես հայտնի է, կալցիտոնինը կարգավորում է ոսկրերի և կալցիումի մետաբոլիզմը, ինչպես նաև՝ ընկճում ոսկրի ներծծումն օստեոկլաստների կողմից: Նախկինում ենթադրվում էր, որ կալցիտոնինն ունի բացառապես քիրեոխի ծագում և կարևոր դեր է խաղում կմախքային հոմեոստազում [12]: Սակայն քանի որ քիրեոխի-դեկտոմիայից հետո լուրջ ախտաբանական շեղումներ չեն դիտվում կալցիումի հոմեոստազում, պարզ դարձավ, որ հասուն կալցիտոնինի բուն ֆունկցիան դեռևս պարաբանված չէ, մինչ օրս հայտնաբերված չեն նաև այն խանգարումները, որոնք ծագում են օրգանիզմում հասուն կալցիտոնինի ավելցուկի կամ անբավարարության ժամանակ: Ըստ B.P. Гельфанд -ի [2]՝ նորմալ ֆիզիոլոգիայի ժամանակ պրոկալցիտոնինը նույնպես չունի ուրիշ այլ ֆունկցիա, համեմայն դեպս, մինչև հիմա դրա մասին հայտնի չէ: Սպեցիֆիկ ներբջջային պրոտեոլիզի արդյունքում նախահորմոն – կոմվերտազայի, կարբօքսիպեպտիդազայի և ամինոպեպտիդազայի ազդեցությամբ պրոկալցիտոնինը ճեղքվում է՝ առաջացնելով կալցիտոնին, կատակալցին և պրոկալցիտոնինի N-ծայրային խումբ: Պրոկալցիտոնինն ամբողջությամբ մետաբոլիզվում է ճշված ձևով և մոտք չի գործում համակարգային արյան շրջանառության մեջ: Այդ իսկ պատճառով առողջ մարդու մոտ նրա քանակությունը շատ փոքր է՝ < 0.1 մգ/մլ [37]: Ի տարբերություն կալցիտոնինի, որի կիսատրոհման պարբերությունը կազմում է ընդամենը 10 րոպե, պրոկալցիտոնինի կիսատրոհման պարբերությունը պլազմայում հասնում է 22 – 35 ժ. [29]: Հայտնի է, որ պրոկալցիտոնինի խտության ավելացումն ինֆեկցիոն պրոցեսների ժամանակ չի հանգեցնում կալցիտոնինի քանակի կամ ակտիվության մեծացմանը [10]: Պլազմայում պրոկալցիտոնինը քիմիապես կայուն է և չի փոխակերպվում կալցիտոնինի:

Չնայած որպես կալցիտոնինի նախորդի՝ պրոկալցիտոնինի սինթեզը նորմալ ֆիզիոլոգիայում հայտնի է, այնուհանդերձ բացահայտված չէ նրա արտադատման կոնկրետ տեղը և դեռևս ամբողջությամբ ուսումնասիրված չեն նրա սինթեզի կարգավորման պաթոֆիզիոլոգիական ասպեկտները՝ տարբեր ախտաբանական իրավիճակներում: Հավանական է, որ համակարգային բորբոքային պրոցեսների ժամանակ պրոկալցիտոնինի առաջացումը ղեկավարում է CALC-1 գենը, որը ինֆեկցիայի բացակայության պարագայում ընկճված է [12]: Ծանր համակարգային ինֆեկցիայի ժամանակ պրոկալցիտոնինն, ամենայն հավանականությամբ, սինթեզվում է վահանագեղձից դուրս գտնվող հյուսվածքներում: Այս փաստի վկայությունն այն է, որ պրոկալցիտոնինի մեծ քանակություն հայտնաբերվում է տոտալ քիրեոխիկտոմիա կրած հիվանդների մոտ՝ ծանր ինֆեկցիաների ժամանակ [10, 19, 33]:

Մի շարք հետազոտությունների [34, 35] արդյունքում հայտնաբերվել է պրոկալցիտոնինի m-RN-ի էքսպրեսիա ծայրամասային արյան մոնոնուկլեարներում, ընդ որում՝ մանրէային լիպոպոլիսախարիդը նկա-

տելի խթանիչ ազդեցություն է թողնում այդ էքսպրեսիայի վրա: Սեպտիկ շոկով հիվանդների մոտ հայտնաբերվել է մոնոցիտների մեծ պարունակություն և պրոկալցիտոցինի քանակի շատացում՝ ի պատասխան լիպոպոլիսախարիդով խթանմանը [40]: Չդրված լիմֆոցիտների շուրջ 1/3-ը պարունակում է պրոկալցիտոցինի իմունաբանորեն դիտարկելի քանակություն, սակայն տվյալ դեպքում դիտվում է նրա սինթեզի աննշան խթանում՝ մանրէային լիպոպոլիսախարիդի կողմից [34, 35]: Սակայն մյուս հետազոտություններում ծայրամասային արյան մոնոնուկլեար բջիջները չեն ցուցադրել պրոկալցիտոցինի ձերբագատում՝ ի պատասխան լիպոպոլիսախարիդային խթանմանը [31, 32]: Նման հակասությունների պատճառը դեռևս հայտնի չէ [45]: Որոշ հեղինակների կարծիքով [32] մանրէային ինֆեկցիան խթանում է CALC-I գենի էքսպրեսիան և կալցիտոցինի ինդուկցիան՝ օրգանիզմի բոլոր հյուսվածքներում և բջիջներում: Այսպիսով, սեպտիկ վիճակներում ողջ օրգանիզմը կարող է դիտարկվել որպես ներգատիվ գեղձ:

Ապացուցվել է, որ պրոկալցիտոցինի արտադրման և արյունատար համակարգ ներթափանցելու գլխավոր և առավել հզոր խթանիչները համարվում են մանրէներն ու էնդոտոքսինները: Գրամ - դրական ինֆեկցիաները նույնպես խթանում են պրոկալցիտոցինի ձերբագատումը [38]: Մի շարք հետազոտությունների [15, 19] արդյունքներ վկայում են այն մասին, որ պրոկալցիտոցինի խտությունն ավելանում է ցիտոկինների քանակի գագաթային աճից կարճ ժամանակ անց: Այս օրինաչափությունը բացատրվում է պրոկալցիտոցինի և ցիտոկինների կիսատրոհման պարբերությունների տարբերությամբ: Չնայած սեպսիսի ժամանակ պրոկալցիտոցինի սինթեզի խթանման ճշգրիտ մեխանիզմներն ամբողջությամբ հայտնի չեն, այնուամենայնիվ, Assicot M. et al.-ի [10] հետազոտության տվյալները վկայում են այն մասին, որ գոյություն ունի սերտ փոխկապակցվածություն՝ պրոկալցիտոցինի և միաժամանակ նախաբորբոքային ցիտոկինների արտազատման միջև:

Որոշ հեղինակների [11] հավաստմամբ պրոկալցիտոցինը չի հանդիսանում սեպսիսի առանցքային միջնորդանյութ: Սակայն այն չափազանց կարևոր միջնորդ է, որի իմունաչեզոքացումը ընձեռում է էական բուժական հնարավորություններ:

Չափազանց հետաքրքիր է այն փաստը, որ պրոկալցիտոցինի մակարդակը բարձրանում է նախաբորբոքային ցիտոկինների քանակի շատացումից անմիջապես հետո: Ուստի կարելի է ենթադրել, որ համակարգային բորբոքման ժամանակ պրոկալցիտոցինի արտազատումը խթանվում է հենց այդ ցիտոկինների կողմից: Սա նշանակում է, որ պրոկալցիտոցինը կարող է հանդես գալ որպես երկրորդային միջնորդ, որը կարող է մեծացնել և ուժեղացնել պատասխանը՝ սեպսիսի ժամանակ [44]: Որոշ հեղինակների [11] համոզմամբ պրոկալցիտոցինի քանակի շատացումը շիճուկում ուղղակիորեն կամ անուղղակիորեն կարգավորվում է rh TNF և rh IL-6 ցիտոկիններով: Շեռակտիվ սպիտղ և շիճուկային A ամփոփող

արտազատվում են նույն դրդիչներից, սակայն ավելի դանդաղ: Սակայն բժշկական գրականության մեջ նկարագրված են մաս դեպքեր, երբ IL-6-ի մակարդակի բարձրացումը չի ուղեկցվում պրոկալցիտոնինի քանակի շատացմամբ (օրինակ, որոշ վիրաբուժական միջամտություններից հետո): Սա վկայում է այն մասին, որ IL-6 և պրոկալցիտոնինը կարգավորվում են միմյանցից անկախ [20,36]: IL-2 և IL-3 նույնպես կարող են խթանել պրոկալցիտոնինի արտազատումը [10,16]: Ցիտոկինների համեմատ պրոկալցիտոնինի քանակությունն առավել համեմատելի է հիվանդի կլինիկական վիճակին, ինչի պատճառով էլ այն ավելի հարմար է հիվանդության ընթացքի վերահսկման համար [29]:

Համակարգային ինֆեկցիայով կամ սեպտիկ շոկով հիվանդներին բավականին դժվար է տարբերակել այն հիվանդներից, որոնք ունեն նույնպիսի կլինիկական պատկեր և լաբորատոր ցուցանիշներ, սակայն առանց ինֆեկցիայի առկայության: Ինֆեկցիայի մանրէաբանական հավաստումը կարող է բացակայել ճիշտ այնպես, ինչպես և սեպսիսի կլինիկական պատկերը: Դրական մանրէաբանական արդյունքը կարող է պայմանավորված լինել կոնտամինացիայով, միևնույն ժամանակ բացասական արդյունքն ամենևին էլ չի բացառում սեպսիսի առկայությունը: Այս առումով սովորական կլինիկական և լաբորատոր ցուցանիշներն այնքան էլ զգալուն չեն՝ ախտորոշումը հաստատելու տեսանկյունից: Անհրաժեշտ են այլ ցուցանիշներ, որոնք կարող են ծառայել համակարգային բորբոքային ռեակցիայի ինֆեկցիոն ախտածագման վաղ մարկեր, թույլ կտան վաղ հաստատել ախտորոշումը և ժամանակին սկսել հատուկ բուժումը: Պրոկալցիտոնինի քանակությունն արյան շիճուկում ավելանում է մանրէային, պարազիտային և սնկային ծանր տարածված ինֆեկցիայի ժամանակ: Ծանր վիրուսային ինֆեկցիաների կամ ոչ ինֆեկցիոն ծագման բորբոքային ռեակցիաների ժամանակ պրոկալցիտոնինի քանակությունը չի ավելանում կամ աննշան է բարձրանում: Տեղային մանրէային ինֆեկցիայի ժամանակ, որի դեպքում համակարգային երևույթները բացակայում են, նույնպես պրոկալցիտոնինի քանակն աննշան է ավելանում (0.3 – 1.5 մգ/մլ): Այդ իսկ պատճառով էլ պրոկալցիտոնինն առաջադրվել է որպես ծանր համակարգային ինֆեկցիայի կամ սեպսիսի ինդիկատոր [29,42]: Առաջին հրապարակված հետազոտությունը, որը նվիրված էր պրոկալցիտոնինի մակարդակի ուսումնասիրմանն ինֆեկցիաների ժամանակ, կատարվել է M. Assicot-ի [10] կողմից: Ըստ վերոհիշյալ հետազոտության արդյունքների՝ հաստատված մանրէային ինֆեկցիայի ժամանակ գրանցվել է պրոկալցիտոնինի քանակի ավելացում, առողջ հիվանդների մոտ նրա արժեքը եղել է ցածր 0.1 մգ/մլ-ից, իսկ վիրուսային ինֆեկցիաների ժամանակ կազմել է 0.1 – 1.5 մգ/լ: Աղյուսակում ներկայացված է էքսպրես-մեթոդներով ստացված պրոկալցիտոնինի խտության արդյունքների մեկնաբանությունը՝ ըստ M. Meisner -ի [29]:

Աղյուսակ

Էքսպրես-մեթոդներով ստացված պրոկալցիտոնինի խտության արդյունքների մեկնաբանությունը՝ ըստ M. Meisner-ի [29]

Խմբեր	Պրոկալցիտոնինի խտությունը, մգ/մլ
Առողջ մարդիկ	< 0.5
Քրոնիկական բորբոքային և աուտոիմուն հիվանդություններ	< 0.5
Վիրուսային ինֆեկցիաներ	< 0.5
Տեղային մանրէային ինֆեկցիա	< 0.5
ԶԲՈՅ, բազմակի վնասվածք, այրվածք	0.5 – 2.0
Ծանր մանրէային ինֆեկցիա, սեպսիս, բազմաօրգանային անբավարարություն	> 2.0 (սովորաբար 10 – 100 անգամ)

Պրոկալցիտոնինը կարող է հանդես գալ որպես զգայուն թեստ և յուրահատուկ ցուցանիշ՝ նեյտրոպենիայով հիվանդների մոտ ինֆեկցիաները (հատկապես գրամ - բացասական) ախտորոշելիս այն դեպքում, երբ մյուս լաբորատոր չափանիշների նշանակությունը մնան հիվանդների մոտ հաճախ լինում է սահմանափակ [24]: Հարկավոր է նշել, որ պրոկալցիտոնինի մակարդակը կարող է բարձր լինել կյանքի առաջին օրը՝ ինֆեկցիայի բացակայության պարագայում: Սակայն այս հանգամանքն ամենևին էլ չի նվազեցնում պրոկալցիտոնինի ախտորոշիչ նշանակությունը՝ նեոնատոլոգիայում վաղ սեպսիսի հայտնաբերման ժամանակ [17]: Պրոկալցիտոնինի քանակի խիստ բարձրացում (մինչև 1000 մգ/մլ) կարող է հայտնաբերվել նաև սեպսիսի բացակայության պարագայում, օրինակ, ծանր վնասվածքների ժամանակ [30]:

C ռեակտիվ սպիտղ նույնպես հաճախ է օգտագործվում ինֆեկցիայի հանդեպ համակարգային բորբոքային պատասխանի ծանրությունը գնահատելիս: Որոշ հետազոտողներ իրենց աշխատանքներում ընդգծում են այս մարկերի օգտակարությունը կլինիկական գործունեության մեջ, սակայն այլ հեղինակներ ապացուցում են այս հարցում պրոկալցիտոնինի գերազանցությունը՝ C սպիտի նկատմամբ:

Schroder-ն [41] ուսումնասիրել է TNF, IL-6, C ռեակտիվ սպիտի և պրոկալցիտոնինի մակարդակի և ապրելունակության կապը և պարզել, որ կանխատեսումային արժեք ունի միայն պրոկալցիտոնինը, որի մակարդակը հիվանդության ընթացքում եղել է զգալիորեն բարձր մահացածների, քան առողջացածների մոտ: Oberhoffer-ի [35] հետազոտությունը նույնպես ցույց է տալիս, որ պրոկալցիտոնինի կանխատեսումային արժեքն ավելի է (զգայնությունը 88%, դրական պրեդիկտիվ արժեքը՝ 57%), քան C ռեակտիվ սպիտինը (զգայնությունը 66%, դրական պրեդիկտիվ արժեքը՝ 51%):

Այսպիսով, ՀԲՈ-Հ-ով հիվանդների մոտ սեպսիսի բացակայության հաստատումը ներկայացնում է բավականին լուրջ խնդիր: Քանի որ սեպսիսի ժամանակ հիմնականում դիտվում է պրոկալցիտոնինի քանակի

շատացում, ապա տրամաբանական է, որ այն կարելի է կիրառել վերոնշյալ ախտորոշումը հաստատելու համար [45]:

Поступила 29.04.09

Синдром системного воспалительного ответа и маркеры его диагностики

М.И. Егiazарян

Представлена эволюция, причины и патогенез развития ССВО инфекционного и неинфекционного генеза. Показана роль прокальцитонина как современного диагностического маркера данного синдрома.

Systemic inflammatory response syndrome and its diagnostic markers

M.I.Yeghiazaryan

The report presents the evolution of STRS of infectious and non-infectious genesis, the main causes and pathogenesis of its development. The role of procalcitonin as of a SIRS diagnostic criterion is demonstrated.

Գրականություն

1. Белобородова Н. В., Вострикова Т. Ю., Черневская Е. А. Этиология послеоперационных бактериемий в ОИТ: связь с уровнем прокальцитонина. Анест. и реаним., 2008, 4, с.22-27.
2. Гельфанд Б. Р., Филимонов М. И., Бражник Т. Б., Сергеева Н. А., Бурневич С. З. Прокальцитонин: новый лабораторный диагностический маркер сепсиса и гнойно-септических осложнений в хирургии. Вестник интенсивной терапии, 2003, 1, с. 34.
3. Лейдерман И. Н. Синдром полиорганной недостаточности (ПОН): Метаболические основы. Вестник интенсивной терапии, 1999, 2.
4. Маянский А. Н. Современная эволюция идеи И. И. Мечникова о внутрисосудистом воспалении. Иммунология, 1995, 4, с. 8-15.
5. Руднов В. А. От локального воспаления к системному: выход на новые представления патогенеза критических состояний и перспективы терапии. Интенсивная терапия, 2006, 1 (5), с. 4 – 8.
6. Салахов И. М., Илатова А. И., Конев Ю. В., Яковлев М. Ю. Современные аспекты патогенеза эндотоксического шока. Успехи соврем. биологии, 1998, 118, с. 33-50.
7. Черешнев В. А., Гусев Е. Ю. Системное воспаление как иммунопатобиологический феномен. Цитокины и воспаление, 2002, т.1(2),17.
8. Черешнев В. А., Юшков Б. Г. Патофизиология. М., 2000.
9. Adema G.J., Baas P.D. A novel calcitonin-encoding mRNA is produced by alternative processing of calcitonin/calcitonin gene related peptide-I pre mRNA. J. Biol., Chem., 1992, 267 (11), 7943-7948.

10. Assicot M., Gendrel D., Carsin H., Raymond J., Guilbaud J., and Bohuon C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet*, 1993, 341:515-518.
11. Beat Mullera, Kenneth L. Becker Procalcitonin: how a hormone became a marker and mediator of sepsis. *SWISS MED. WKLY.*, 2001;131:595-602 · www.smw.ch
12. Becker K., Müller B., Nylen E., Cohen R., Silva O., Snider R. Calcitonin gene family of peptides. In: Becker K., ed. *Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism*. Philadelphia: J.B Lippincott; 2001, p. 520-34.
13. Bone R. C. Toward an Epidemiology and Natural History of SIRS. *JAMA*, 1992;279:226-280.
14. Bone R. C. Toward a theory regarding the pathogenesis of the systemic inflammatory response syndrome: what we do and do not know about cytokine regulation. *Critical Care Medicine*, 1996; 24: 163-72.
15. Brunkhorst F.M. Kinetics of procalcitonin in iatrogenic sepsis. *Intensive Care Med.*, 1998; 24: 888-889.
16. Cheval C., Timsit J.F., Garrouste-Oregas M., Assicot M., et al. Procalcitonin (PCT) is useful in predicting the bacterial origin of an acute circulatory failure in critically ill patients. *Int. Care Med.*, 2000, 26: S153-8.
17. Chiesa C., Panero A., Rossi N., Stegagno M., De Giusti M., Osborn J.F., and Pacifico L. Reliability of procalcitonin concentrations for the diagnosis of sepsis in critically ill neonates. *Clin. Infect Dis.*, 1998, 26:664-672.
18. Christ-Crain M., Muller B. Procalcitonin on the dusty way to holy grail: a progress report. *Yearbook of intensive care and emergency medicine*. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 2005; 461-476.
19. Dandona P., Nix D., Wilson M. F., Aljada A., Love J., Assicot M. et al. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *J. Clin. Endocrin. Metab.*, 1994; 79: 1605-8.
20. Davis T.M.E., Assicot M., Bohuon C., St-John A., Li G.Q., Anh T.K. Serum procalcitonin concentration levels in acute malaria. *Trans. R Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1994; 88: 670-673.
21. Deitch E. A., Vincent J.-J., Windsor A. Sepsis and multiple organ dysfunction: a multidisciplinary approach. W.B.Saunders;2002
22. Dellinger R. P., Bone R. C. To SIRS with love. *Crit. Care Med.*, 1998; 26:178-179.
23. Dellinger R. P., Carlet J. M., Masur J. et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit. Care Med.*, 2004, Vol. 32, p. 858 – 873.
24. Fleischhack G., Cipic D., Juettner J., Hasan C., Bode U. Procalcitonin – a new sensitive inflammation marker of febrile episodes in neutropenic children with cancer. *Intensive Care Med.*, 2000, 26: 202-11.
25. Harbarth S., Garbino J., Pugin J. et al. Inappropriate initial antimicrobial therapy and its effect on survival in a clinical trial of immunomodulating therapy for severe sepsis. *Am. J. Med.*, 2003, Vol. 115-p. 529 – 535.
26. Hotchkiss R. S., Karl El. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N. Engl. J. Med.*, 2003, Vol. 348, p. 138 – 150.
27. Manneret G. How to identify systemic sepsis-induced immunoparalysis. *Advances in sepsis*, 2005, Vol. 4, 2, p. 42 – 49.
28. Marshall J. R., Aarts M. A. From Celsus to Galen to Bone: the illnesses, syndromes and diseases of acute inflammation. *Year of Intensive Care and Emergency Medicine*, 2001;3-12.
29. Meisner M., Schmidt J. et al. The natural elimination rate of procalcitonin in patients with normal and impaired renal function. *Intensive Care Med.*, 2000, 26. (S2): 148-152.
30. Mimos O., Benoist J.F., Edouard A.R., Assicot M., Bohuon C., Sami K. Procalcitonin and C-reactive protein during the early posttraumatic systemic inflammatory response syndrome. *Intensive Care Med.*, 1998; 24: 185-8.
31. Monneret G., Laroche B., Bienvenue J. Procalcitonin is not produced by circulating blood cells. *Infection*, 1999; 27: 1-5.
32. Muller B., White J.C., Nylen E., Snider R.H., Becker K.L., Habener J.F. Ubiquitous expression of the calcitonin-1 gene in multiple tissues in response to sepsis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2001;86: 396-404.
33. Nishikura T. The clearance of procalcitonin (PCT) during continuous veno-venous

- hemodiafiltration (CVVHD). *Intensive Care Med.*, 1999; 25 (10): 1198-1199.
34. Oberhoffer M., Ruftwurm S., Bredle D., Chatzinicolaou K., Reinhart K. Discriminative power of inflammatory markers for prediction of tumor necrosis factor- α and interleukin-6 in ICU patients with systemic inflammatory response syndrome (SIRS) or sepsis at arbitrary time points. *Intensive Care Med.*, 2000; 26(Suppl 2): 170-174.
 35. Oberhoffer M., Vogelsang H., Jager E., Reinhart K. Katalcalcin and calcitonin immunoreactivity in different types of leukocytes indicate intracellular procalcitonin content. *J. Crit. Care*, 1999; 14: 29-33.
 36. Oczenski W., Fitzgerald R.D., Schwarz S. Procalcitonin: a new parameter for the diagnosis of bacterial infection in the peri-operative period. *European Journal of Anaesthesiology*, 1998, 15, p. 202 - 9.
 37. Reinhart K., Karzai W., Meisner M. Procalcitonin as a marker of the systemic inflammatory response to infection. *Intensive Care Med.*, 2000; 26: 1193-1200.
 38. Reinhart K., Meisner M. et al. Diagnosis of sepsis: Novel and Conventional Parameters. *Advances in Sepsis*, 2001; 1 (2): 42-51.
 39. Rodriguez M., Santolaria F., Jarque A. et al. Prognostic value of cytokines in SIRS general medical patients. *Cytokine*, 2001; 15: 232-236.
 40. Russwurms S., Wiederhold W., Oberhoffer M., Stonans I., Peiker G., Reinhart K. Procalcitonin as monocyte marker for early diagnosis in septic abortion [in German]. *Z. Geburtsh. Neonatol.*, 1999; 14: 29-33.
 41. Schroder J., Staubach K.H., Zabel P., Stuber F., Kremer B. Procalcitonin as a marker of severity in septic shock. *Langenbecks Arch. Surg.*, 1999; 384:33-8.
 42. Somech R., Zakuth V., Assia A., Jurgenson U. Procalcitonin Correlates with C-Reactive Protein as an Acute-Phase Reactant in Pediatric Patients. *IMAJ.*, Vol 3, June 2001.
 43. Vincent J.-L. Dear SIRS, I'm sorry to say that I don't like you. *Crit. Care Med.*, 1997; 25:372-374.
 44. Whang K.T., Vath S.D., Becker K.L., Snider R.H., Nysten E.S., Muller B., Li Q., Tamarkin L., White J.C. Procalcitonin and proinflammatory cytokine interactions in sepsis. *Shock*, 2000; 14:73-8.
 45. Wicher J., Biervenu J., Monneret G. Procalcitonin as an acute phase marker. *Ann. Clin. Biochem.*, 2001; 38: 483-493.

Теоретическая и профилактическая медицина

УДК 577.112 . 591.11

Различия в толерантности металлопротеинов анти- и прооксидантной активности крови крыс после аэробного инкубирования крови с циклофосфамидом**Л.Г. Тадевосян, Г.М. Симонян, М.А. Симонян,
Л.Н. Аракелян, Р. Л. Айрапетян, Г.А. Геворкян***Институт биохимии им.Г.Х.Бунятыана НАН РА
0014, Ереван, ул. П. Севака, 5/1*

Ключевые слова: циклофосфамид, металлопротеины, ткань, крысы (самки, самцы)

Патофизиологические механизмы действия циклофосфамида (ЦФ) в основном обусловлены продуцированием активных форм кислорода (АФК), которые вызывают геморрагический цистит, нарушение функционирования клеток легких млекопитающих, вызывая воспалительные процессы и оксидативное повреждение, на фоне подавления активности антиоксидантных защитных систем, и повреждения микроструктуры ДНК [11,12,14,18,19], а препараты с антиоксидантной активностью (витамин С, DL-альфа-липоевая кислота, амифостин, мелатонин [10,14,20]) оказывают протективный эффект. ЦФ индуцирует апоптоз СОV434 гранулоцитов крови [21]. Действуя такими механизмами, ЦФ в определенных концентрациях вызывает повреждение опухолевых клеток при бронхиальной карциноме и раке легких [9], с определенным повышением эффективности адаптивной иммунотерапии у мышей [13]. Однако имеются и противоположные данные о том, что ЦФ (цикло-спорин, азатиоприн) является препаратом иммуноподавляющей активности [15], вызывая иммунодефицит Т-клеток, путем стимулирования митоза этих клеток [16]. Ключевой системой продуцирования супероксидных радикалов (O_2^-) Т-клетками и другими иммуноактивными клетками (макрофаги, лимфоциты, фагоциты и т.д.) является NADPH-зависимая O_2^- -продуцирующая оксидаза, которая является комбинированным энзимом, состоящим из пяти изоформ цитохрома (цит) b_{558} с молекулярной массой: 40, 47, 67, 22 и 91 кДа [23]. Эти изоформы цит b_{558} локализованы не только в клеточных формированиях [17,22], но и в сыворотке крови и эритроцитарных мембранах (ЭМ) млекопи-

тающих [5]. Особое место занимают изоформы цит b_{558} сыворотки крови, которые оказывают высокую резистентность к перекиси водорода [4] и, возможно, играют определенную роль при развитии плода (уровень этих изоформ выше в сыворотке плацентарной крови женщин [5]). С другой стороны, уровень сывороточных цит b_{558} повышается при злокачественных новообразованиях, особенно в сыворотке крови женщин и в сыворотке крови других млекопитающих (крыса, бык) при аэробном инкубировании крови [1,5]. Предполагается, что изоформы цит b_{558} сыворотки крови являются экстрацеллюлярными агентами адаптивной иммунной системы крови [2]. Однако молекулярно-биохимические механизмы непосредственного воздействия ЦФ на течение образования сывороточных цит b_{558} в сыворотке крови и ЭМ крыс (самок и самцов), а также на уровень металлопротеинов антиоксидантной активности (МПА) *in vitro* еще не определены.

Целью работы является определение динамики изменения уровней NADPH-зависимой супероксидпродуцирующей и метгемоглобин (метHb)-восстанавливающей активности [3] изоформ цит b_{558} ЭМ и сыворотки, а также уровня и активности МПА после четырехдневного аэробного инкубирования крови крыс-самок и самцов в отсутствие и присутствии ЦФ.

Материал и методы

Стабилизированную в оксалатном буфере кровь (по 15 мл) белых половозрелых крыс-самок и самцов (массой 220-260 г) инкубировали с ЦФ (по 3,3 мг/мл) в течение четырех суток, при 4° в аэробных условиях (это оптимальный срок образования изоформ сывороточных цит b_{558} *in vitro* [2]). Выделение эритроцитов осуществлялось путем предварительного промывания физ. раствором осажденных эритроцитов, с дальнейшим отделением плазменных компонентов. Процедуру очистки эритроцитов физ. раствором повторяли дважды [7]. Эритроцитарные мембраны осаждали при pH=6 центрифугированием и промывали калий фосфатным буфером, pH=7.4. Промывание ЭМ продолжали до получения бесцветного супернатанта [8]. Далее осуществляли одновременное и комплексное получение, количественное и качественное определение (определение активности) металлопротеинов прооксидантной активности (МПА) и МПА из этих проб крови (6 серий опытов).

МПА (Cu,Zn-СОД и каталаза – из цитоплазмы эритроцитов, церулоплазмин и трансферрин – из сыворотки крови) и МПА (суммарная фракция изоформ цит b_{558} I + цит b_{558} II сыворотки крови, цит b_{558} III – из ЭМ, цит b_6 – из цитоплазмы эритроцитов, супероксидпродуцирующий липопротеин сыворотки – супрол) получали универсальным биотехнологическим способом без использования детергента для солиubilизации суммарной фракции цит b_{558} ЭМ. Белковые фракции сыворотки

крови, цитоплазмы и ЭМ подвергали ионообменной хроматографии на целлюлозах КМ-52, ДЕ-52 и сефадексе ДЕАЕ А-50 [7,8].

Количество МАА и МПА определяли оптическим спектральным методом, путем измерения плотности максимального оптического поглощения для изоформ цит b_{558} при 530 нм (бета-полоса поглощения), супрола – 430, церулоплазмина – 610, трансферрина – 470. СОД активности фракций и O_2^- -продуцирующую активность супрола и суммарной фракции изоформ цит b_{558} сыворотки крови и цит b_{558} III ЭМ в гомогенной фазе определяли нитротетразолиевым синим (НТС) путем вычисления процента ингибирования (для СОД) или стимулирования (для супрола или изоформ цит b_{558}) образования формаза при 560 нм в результате восстановления НТС супероксидными радикалами. За единицу СОД активности или O_2^- -продуцирующей активности принимали количество белка, которое подавляет или стимулирует образование формаза на 50% соответственно.

МетНб-восстанавливающую активность изоформ цит b_{558} определяли, используя ферригемоглобин (ферриНб) цитоплазмы эритроцитов крыс с величиной плотности максимального оптического поглощения (при 565 нм) 0,8. При этом величина плотности бета-поглощения (A_{530}) изоформ цит b_{558} в реакционной смеси составляла 0,03. Непосредственно в кварцевых кюветах спектрофотометра к 3 мл раствору ферриНб добавляли 0,2 мл изоформ цит b_{558} с $A_{530} = 0,4$. После перемешивания реакционной смеси ее инкубировали в аэробных условиях в течение 15-16 ч при 30°. Далее, после повторного перемешивания реакционной смеси, определяли кинетику восстановления ферриНб до ферроНб путем измерения снижения плотности альфа-полосы поглощения ферриНб при 565 нм (это снижение прямо пропорционально образовавшемуся ферроНб, который имеет максимальное поглощение при 555 нм). За единицу ферриНб-восстанавливающей активности изоформ цит b_{558} принимали количество белка, снижающее плотность максимального оптического поглощения ферриНб (при 565 нм) до 0,05 за 1 ч при 30°. Каталазную активность фракций определяли перманганатометрическим методом, путем вычисления количества расщепленной перекиси водорода в отсутствие и присутствии каталазы. За единицу каталазной активности принимали количество белка, расщепляющее 0,1М перекиси водорода за 1 мин при 20°.

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

Результаты и обсуждение

Четырехдневное аэробное инкубирование крови в отсутствие и присутствии ЦФ вызывает неадекватные изменения уровней и активности МПА и МАА в крови крыс (самок и самцов). ЦФ (3,3 мг/мл) вызывает снижение уровня суммарной фракции сывороточных цитb₅₅₈ I и b₅₅₈ II крови крыс-самцов больше, чем самок. Возможно, этим путем ЦФ оказывает иммуносупрессорный эффект [15]. Такая закономерность наблюдается и у цит b₅ из цитоплазмы эритроцитов, а также у цит.b₅₅₈ III ЭМ, более того, у самок уровень последнего показателя несколько повышается по сравнению с контролем (показатели в отсутствие ЦФ). ЦФ вызывает снижение и уровня супрола [6] у крыс-самцов, по сравнению с показателями самок (рис.1). ЦФ в приведенных условиях вызывает повышение O₂⁻- продуцирующей

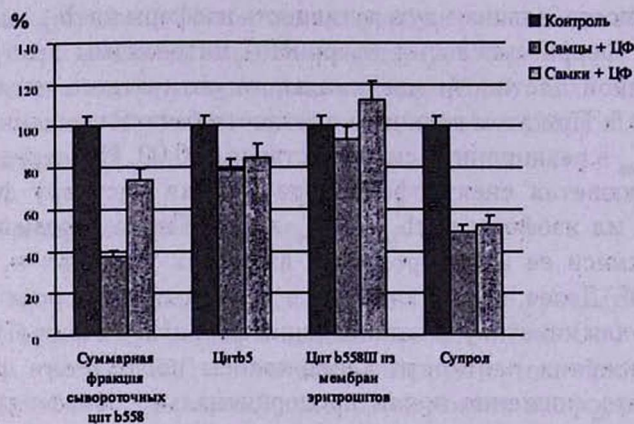


Рис. 1. Относительные изменения (%) уровня МПА сыворотки крови и ЭМ у крыс (самок и самцов) после 4-дневной инкубации крови в аэробных условиях при 4° с 3.3 мг/мл ЦФ, по сравнению со 100% контрольными показателями (показатели, полученные в отсутствие ЦФ), $P < 0.05$, $n = 4$

активности супрола крови самок и самцов в одинаковых диапазонах. В аналогичных условиях ЦФ приводит к повышению NADPH-зависимой O₂⁻-продуцирующей и метHb-восстанавливающей активности изоформ цитb₅₅₈ сыворотки крови самок намного больше, чем у самцов (рис.2). Фактически снижение уровня изоформ сывороточных цитb₅₅₈ после инкубирования крови с ЦФ вызывает адекватное подавление активности адаптивной иммунной системы крови крыс-самцов [2]. Однако снижение уровня сывороточных цитb₅₅₈ компенсируется повышением NADPH-зависимой O₂⁻-продуцирующей активности этих цитb₅₅₈. Повышение MetHb-восстанавливающей активности изоформ цитb₅₅₈ сыворотки свидетельствует о том, что адаптивная иммунная система крови в усло-

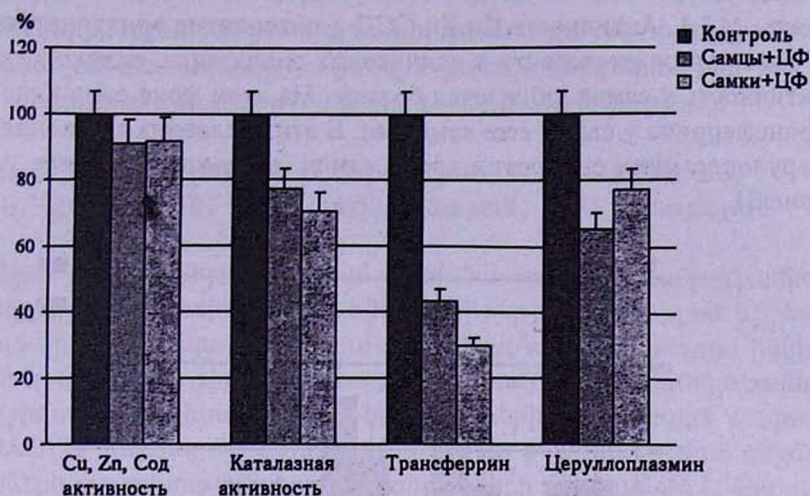


Рис. 2. Относительные изменения (%) активности антиоксидантных металлопротеинов эритроцитов и сыворотки крови у крыс после 4-дневной инкубации крови в аэробных условиях при 4° с 3.3 мг/мл ЦФ, по сравнению со 100% контрольными показателями (показатели в отсутствие ЦФ), $P < 0.05$, $n = 4$

виях *in vitro* может играть определенную роль для обеспечения нормального протекания кислородного гомеостаза при действии ЦФ, путем стимулирования образования ферроНб (оксиНб), который способен перенести молекулярный кислород к клеткам. Эта закономерность не сохраняется у цит b_{558} III ЭМ. По сравнению со 100% показателями крыс-самцов, инкубирование крови самок в приведенных условиях вызывает снижение NADPH-зависимой O_2^- -продуцирующей активности цит b_{558} III, особенно в присутствии ЦФ. Однако в этих условиях метНб-восстанавливающая активность цит b_{558} III ЭМ у крыс-самок несколько выше, чем у самцов, хотя под влиянием ЦФ происходит заметное снижение этой активности (рис.2).

Таким образом, в результате аэробного инкубирования крови крыс с ЦФ в приведенных условиях прооксидантная толерантность сыворотки крови (изменение уровня, NADPH-зависимой супероксид-продуцирующей и метНб-восстанавливающей активности изоформ цит b_{558} сыворотки крови, а также супрола под влиянием ЦФ) крыс-самок повышает таковую у крыс-самцов. Однако прооксидантная толерантность ЭМ (изменение уровня, NADPH-зависимой супероксид-продуцирующей и метНб-восстанавливающей активности цит b_{558} III ЭМ, а также уровня цит b_5 под влиянием ЦФ) меньше у крыс-самок, по сравнению с этими показателями у самцов. Это свидетельствует о том, что стабильность эритроцитов самок уступает таковой у самцов после аэробного инкубирования крови с ЦФ.

Четырехдневное аэробное инкубирование ЦФ с кровью крыс-самок и самцов приводит к неадекватным снижениям уровня и актив-

ности МАА. Активность Cu , Zn , СОД в цитоплазме эритроцитов самцов и самок снижается почти в одинаковых диапазонах, однако каталазная активность у самок снижается больше. На этом фоне снижение уровня трансферрина у самок еще заметнее. В этих условиях снижение уровня церулоплазмينا сыворотки крови самок превышает таковое у самцов (рис.3).

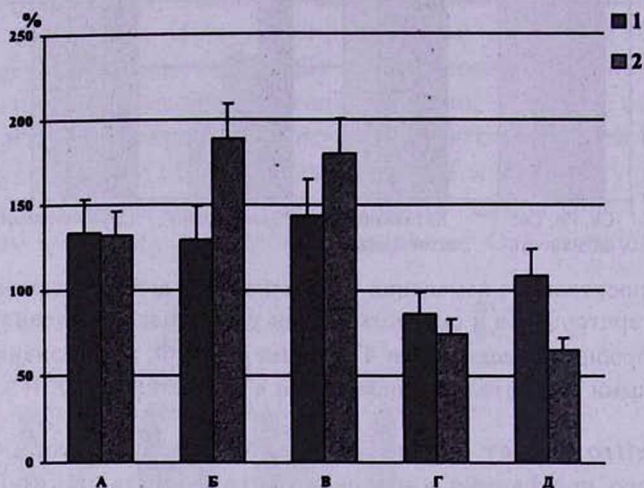


Рис. 3. Относительные изменения (%) O_2^- -продуцирующей активности супрола (А), метHb-восстанавливающей (Б) и NADPH-зависимой O_2^- -продуцирующей (В) активности суммарной фракции изоформ цит $\text{b}_{558}\text{I} + \text{цит } \text{b}_{558}\text{II}$ сыворотки крови, NADPH-зависимой O_2^- -продуцирующей (Г) и метHb-восстанавливающей (Д) активности цит b_{558}III ЭМ крыс-самок, по сравнению со 100 % показателями крыс-самцов в отсутствие (1) и присутствии (2) ЦФ, $P < 0.05$, $n=4$

Можно заключить, что в результате четырехдневного аэробного инкубирования крови крыс-самок и самцов с ЦФ при 4° прооксидантная толерантность сыворотки крови самок повышает таковую у крыс-самцов. Однако прооксидантная толерантность ЭМ меньше у самок, по сравнению с этими показателями у крыс-самцов. Это свидетельствует о том, что стабильность эритроцитов крыс-самок уступает таковой у самцов после аэробного инкубирования крови с ЦФ. С другой стороны, антиоксидантная толерантность крови (изменение уровня и активности МАА крови под влиянием ЦФ) самок в большинстве случаев ниже, чем у крыс-самцов. В этом аспекте при определении механизмов оксидативного повреждения крови млекопитающих необходимо учитывать пол экспериментальных животных.

**Առնետների արյան հակա- և պրոօքսիդանտային ակտիվությամբ
օժտված մետաղապրոտեինների դիմադրողականության
տարբերությունները ցիկլոֆոսֆամիդի ազդեցությամբ**

**Լ.Հ. Թադևոսյան, Գ.Մ. Սիմոնյան, Մ.Ա. Սիմոնյան,
Լ.Ն. Առաքելյան, Ռ.Լ. Հայրապետյան, Գ.Ա. Գևորգյան**

Աերոբ պայմաններում 4°C-ում ուսումնասիրվել է ցիկլոֆոսֆամիդի (ՑՖ) ազդեցությունը արու և էգ առնետների արյան ցիտոքրոմ b_{558} համակարգի վրա: Այդ պայմաններում ՑՖ-ի հետ արյան քառօրյա ինկուբացման հետևանքով շիճուկի պրոօքսիդանտային դիմադրողականությունը (շիճուկային ցիտոքրոմ b_{558} -երի իզոմերների գումարային մակարդակի NADPH կախյալ O_2^- գոյացման և մեթHb վերականգնման ակտիվությունների փոփոխությունները) էգ առնետների մոտ աճում է, մինչդեռ էրիթրոցիտների թաղանթների պրոօքսիդանտային դիմադրողականությունը (ցիտ **b_{558}** -ի մակարդակի, NADPH կախյալ O_2^- գոյացման և մեթHb վերականգնման ակտիվությունների փոփոխությունները, ցիտ **b_5** մակարդակի փոփոխությունները) նվազում է արուների համեմատությամբ: Սա վկայում է այն մասին, որ նշված պայմաններում էգ առնետների էրիթրոցիտների ակտիվությունը ավելի պակաս է, քան արուներիին: Ընդ որում, էրիթրոցիտների ցիտոպլազմայում տեղակայված Cu, Zn, UO₂-ի ակտիվությունը արու և էգ առնետների մոտ նվազում է նույն չափով, սակայն կատալազի ակտիվությունը պակասում է: Միաժամանակ տրանսֆերինի և ցերուլոպլազմինի մակարդակը էգ առնետների մոտ ավելի է նվազում, քան արուների մոտ:

Այսպիսով, ՑՖ-ը տարբեր ձևով է ազդում արու և էգ առնետների արյան ակտիվ թթվածնի նյութափոխանակությունը կարգավորող մետաղապրոտեինների վրա:

**Varieties in the tolerance of rat blood metalloproteins of anti-and
prooxidant activities after aerobic incubation of the blood with
cyclophosphamide**

**L.H. Tadevosyan, G.M. Simonyan, M.A. Simonyan, L.N. Arakelyan,
R.L. Hayrapetyan, G.A. Kevorkian**

A four-day aerobic incubation of female and male rats blood at 4°C with 3,3 mg/ml cyclophosphamide (CPH) lead to elevation of the serum prooxidative tolerance (changes of the levels, NADPH depending O_2^- -producing and methemoglobin-reducing activities of the total fraction of serum cytochrome b_{558} isoforms) of blood in female rats in comparison to the male rats. However, the prooxidative tolerance of erythrocyte membranes (changes of the level, NADPH depending O_2^- -producing and methemoglobin-reducing activities of cytochrome b_{558} III from

erythrocyte membranes) under the influence of CPH on the blood decreases in female rats in comparison to male rats. It is testified that the stability of female rats' erythrocytes is decreased in comparison to male rats erythrocytes after aerobic incubation of blood with CPH. In these conditions the Cu, Zn-SOD activities of female and male rats decrease considerably, while the catalase activity decreases in cytoplasm of the erythrocytes of the female rats. These changes are associated with the decrease in the levels of transferrin and ceruloplasmin in the blood serum of female rats.

Thus, the CHP in these conditions influences in various types on the regulating systems (the anti- and prooxidative metalloproteins) of reactive oxygen metabolism in the blood of female and male rats.

Литература

1. Симосян Г.М. Цитохром b_{558} из сыворотки венозной крови человека и дисбаланс между уровнями металлопротеинов с острым лимфобластическим и миелобластическим лейкозом. Мед.наука Армении НАН РА, 2002, т. XLII, 2, с.101-103.
2. Симосян Г.А., Симосян Р.М., Симосян М.А. Образование сывороточных цитохромов b_{558} в результате инкубирования крови *in vitro*. Мед.наука Армении НАН РА, 2005, т. XLV, 2, с.26-29.
3. Симосян Г.М., Симосян Р.М., Симосян М.А., Галоян А.А. Влияние обогащенного пролином полипептида на восстановление метгемоглобина и образования супероксида под влиянием цитохрома b_{558} III и супрола *in vitro*. Нейрохимия, 2007, т.24, 1, с.37-40.
4. Симосян Г.М., Симосян Р.М., Симосян М.А. Высокая резистентность сывороточных цитохромов b_{558} I и b_{558} II против перекиси водорода по сравнению с другими гемопротеинами. В кн.: Актуальные вопросы военной медицины. Сборник докладов научной конференции ЕРГМУ им.М.Гераци. Ереван, 1999, с.48-51.
5. Симосян М.А., Бабаян М.А., Симосян Г.М. Цитохромы b_{558} из сыворотки крови и мембран эритроцитов. Выделение, очистка, краткие характеристики. Биохимия, 1995, т.60, 2, с.1977-1987.
6. Симосян М.А., Карапетян А.В., Бабаян М.А., Симосян Р.М. NADPH содержащая, супероксидпродуцирующая липопротеиновая фракция из сыворотки крови. Выделение, очистка, краткая характеристика и механизм действия. Биохимия, 1996, т.61, 5, с.932-938.
7. Симосян М.А., Симосян Г.М., Симосян Р.М. Способ получения металлопротеинов. Лицензия изобр. N 341 Армпатента, Ереван, 1997.
8. Симосян М.А., Симосян Г.М., Симосян Р.М. Способ получения цитохромов b из мембран эритроцитов. Лицензия изобр. N 908 Армпатента, Ереван, 2001.
9. Colvin O.M. An overview of cyclophosphamide development and clinical applications. Curr.Pharm.Des., 1999, Vol. 5, 8, p.555-560.
10. Elangovan S., Chidambaram P., Yenjerla M., Palaminathan V. Protective effect of DL- α -lipoic acid in cyclophosphamide induced oxidative injury in rat testis. Reproductive Toxicol., 2004, Vol. 19, 2, p.163-167.
11. Jawaharlal M.P., Edward R.B. Cyclophosphamide-induced depression of the lung. Pulmonary Med., 1985, Vol. 8, 2, p.153-165.
12. Korkmaz A., Topal T., Oter S. Pathophysiological aspects of cyclophosphamide and ifosfamide induced hemorrhagic cystitis, implication of reactive oxygen and nitrogen species as well as PARP activation. Cell Biol.Toxicol., 2007, Vol. 23, 5, p.303-312.
13. Proietti E., Greco G., Garrone B. et.al. Importance of cyclophosphamide-induced bystander

effect on T-cells for a successful tumor eradication in response to adaptive immunotherapy in mice. *J.Clim.Invest.*, 1998, Vol.101, 2, p.429-441.

14. *Rech Franke S.I., Pra D., Da Silva J. et al.* Possible repair action of vitamin C on DNA damage induced by methyl methanesulfonate, cyclophosphamide, FeSO_4 and CuSO_4 in mouse blood cells in vivo. *Mutant.Res.Genetic Toxicol. Environment.Mutagenesis*, 2005, Vol.583, 1, p.75-84.
15. *Schellekens P.T., Ten Berge R.J.* The effects of immunosuppressive drugs on human immunocompetence. *Pharm. Weekbl. Sci.*, 1984, Vol.6, 1, p.32-38.
16. *Shimizu M., Sabolovic D., Ozawa H., Iwaguchi T.* Cyclophosphamide-induced suppressor cells in nude mice. *Anticancer Drugs*, 1992, Vol.3, 4, p.427-433.
17. *Simonyan G.M., Simonyan R.M., Simonyan M.A., Galoyan A.A.* Stimulation of the NADPH depending superoxide-producing and methemoglobin-reducing activities of new isoforms of cytochrome b_{558} by PRP-1 and G_xNH_2 . *Neurochem.Res.*, 2008, Vol.33, p.1155-1156.
18. *Stankiewicz A., Skrzydlewska E., Makiela A.* Effects of amifostine on liver oxidative stress caused by cyclophosphamide administration to rats. *Drug metabolism and drug interactions*, 2002, Vol.19, 2, p.67-82.
19. *Sulkowska M., Sulkowski S., Skrzydlewska E. et al.* Cyclophosphamide-induced generation of ROS. Comparison with morphological changes in type II alveolar epithelial cells and lung capillaries. *Exp.Toxicol.Pathol.*, 1998, Vol.50, 3, p.209-220.
20. *Topal T., Oztas Y., Korkmaz A. et al.* Melatonin ameliorates bladder damage induced by cyclophosphamide in rats. *J.Pineal Res.*, 2005, Vol.38, 4, p.272-277.
21. *Tsai-Turton M., Luong B.T., Youming T., Luderer U.* Cyclophosphamide-induced apoptosis in COV434 human granulosa cells involves oxidative stress and glutathione depletion. *Toxicol.Sci.*, 2007, Vol.98, 1, p.216-230.
22. *Ushio-Fukai M.* Localizing NADPH oxidase-derived ROS. *SciSTKE*, 2006Aug 22; 2006(349):re8
23. *Vignais P.V.* The superoxide-generating NADPH oxidase: structural aspects and activation mechanisms. *Cell Mol.Sci.*, 2002, Vol.59, 9, p.1428-1459.

Участие окиси азота в регуляции азотистого обмена в печени

Ж.А.Паронян, Г.А.Туршян, Н.В. Кочарян, Г.С.Мисакян,
Г.В.Априкян

Институт биохимии им. Г.Х. Бунятына НАН РА
0014, Ереван, ул.П. Севака, 5/1

Ключевые слова: окись азота, гипераммонемия, синтез мочевины, NOS, L-NAME, печень

Аскания Собrero в 1846 г. впервые синтезировал нитроглицерин. В 1879 г. Вильям Мюррель опубликовал статью о том, что нитроглицерин можно использовать в качестве лечебного средства при стенокардии с целью борьбы с болевым синдромом. По автору, нитроглицерин оказывает расширяющее действие на артерии сердца, вследствие чего растёт снабжение сердечной ткани кислородом. По иронии судьбы, Мюррель скончался в 1912 г. от нелеченого сердечного недуга, так ни разу не приняв нитроглицерин [12].

Спустя 100 лет после публикации Мюрреля выяснилось, что эндотелиальным релаксирующим фактором артерии и вен является окись азота, которая выделяется из нитроглицерина при его *per os* применении, и механизм его действия связан со стимулированием синтеза циклического гуанозин монофосфата (сGMP) [15, 16, 23, 30]. Окись азота – свободный радикал, являющийся производным азота с неспаренным, непарным электроном ($N=O^{\bullet}$). Это соединение образуется в эндотелиоцитах кровеносных сосудов, центральной и периферической нервной системе (нейронах, астроцитах и микроглии), печени (гепатоцитах, периферической зоне печеночных ацинусов, ядрах гепатоцитов), почках и других органах и тканях [9, 32].

NO является мессенджером между нервными клетками и связан с процессами обучения, памяти, сна, боли и др. [9, 13, 29]. NO – универсальный регуляторный фактор в организме, выполняет роль внутри- и внеклеточного передатчика. Сегодня трудно назвать функцию организма, в регуляции которой NO не принимало бы участия. NO синтезируется в ответ на физиологические потребности NO синтазой (NOS) из аргинина. NADPH, FMN, FAD и тетрагидробиоптерин служат кофакторами [4, 16-18, 40, 42]. Существуют 3 изоформы NOS: нейрональная (nNOS), эндотелиальная (eNOS) и индуцибельная (iNOS) [6, 29].

Способность NO давать физиологический эффект в большей степени зависит от малой величины его молекулы, его высокой реактивности и способности к свободной диффузии в различные ткани [4,34]. При низкой концентрации (10-100 нМ) NO обеспечивает физиологические процессы, а при увеличении до 2-4 мкМ и более – проявляется токсическое действие вследствие образования из него высокотоксичных соединений и агрессивных свободных радикалов ($\text{ONOO}^\cdot$, $\text{HO}^\cdot$, $\text{H}^\cdot$, NO_2^+ и др.) [4,24].

При патологических состояниях мозга и печени и экспериментальной гипераммонемии происходит активирование NMDA рецепторов, что приводит к активированию NOS, образованию NO, нитрированию или нитрозилированию различных белков и ферментов, в том числе глутаминсинтетазы, и их ингибированию. Ингибирование NOS повышает активность глутаминсинтетазы и способствует устранению аммиака и снижению его токсического действия [14, 25].

Токсичность аммиака впервые была выявлена в лаборатории И.П.Павлова [19]. При гепатитах, циррозе и других заболеваниях печени активность глутаминсинтетазы и ферментов цикла мочевины значительно снижается [20], в результате чего содержание аммиака повышается более чем на 1 мМ и выбрасывается в кровяное русло, через которое проникает в мозг, оказывает свое токсическое действие стимулированием NMDA рецепторов, повышает синтез NO. Через образование токсических интермедиатов NO становится причиной отека мозга [39], энцефалопатии [10] и различных неврологических заболеваний вплоть до болезни Альцгеймера [9, 22].

В этом отношении представляло интерес изучение синтеза мочевины в печени при аммонийной интоксикации, а также в присутствии глутамина, и предотвращение вызванных ими патологических процессов под действием ингибитора NOS L-NAME.

Материал и методы

Опыты были поставлены на половозрелых белых крысах популяции Вистар массой 120-130г. В *in vivo* опытах контрольной группе в/б вводили физ. раствор, второй группе – L-NAME 75 мг/кг, третьей – 7 мМ/кг NH_4Cl , четвертой группе – L-NAME и через 10 мин – NH_4Cl , а через 15 мин животных быстро декапитировали и определяли соответствующие ингредиенты в указанных органах. В *in vitro* опытах животных быстро декапитировали, извлекали печень и после удаления кровеносных сосудов и остатков крови готовили 10% гомогенат в К-фосфатном буфере (мМ): KH_2PO_4 – K_2HPO_4 – 16, MgSO – 5, KCl – 20 и NaCl – 76. Молярность буфера доводили сахарозой до 0,32 М. Для каждой пробы брали 2 мл гомогената. В *in vitro* опытах использовали 0.21 мМ NH_4Cl , 3 мМ глутамина, 1 мМ L-NAME. Реакционную смесь

инкубировали в течение 30 мин при 37°C в атмосфере воздуха. По окончании инкубации белки осаждали 40% трихлоруксусной кислотой (конечная концентрация составляла 4%). Спустя 30 мин пробы центрифугировали при 3,5 тыс. об/мин в центрифуге К-24 в течение 15 мин. В надосадочной жидкости определяли содержание аммиака и глутамина микродиффузионным методом [5]. Белок определяли по Лоури и соавт. [28], мочевины – уреазным методом [35]. Указанные реактивы были приобретены из Sigma Chemical Company, остальные являлись коммерческими.

Результаты и обсуждение

Известно, что основным механизмом устранения аммиака в организме является синтез мочевины, который происходит, в основном, в печени. Другим механизмом обезвреживания аммиака является синтез глутамина, который, главным образом, происходит в мозгу и мышцах. Наши прежние исследования показали, что под действием ингибитора NOS амингуанидина содержание эндогенного аммиака в мозгу значительно снижается, что расходуется на синтез глутамина [2]. В печеночной ткани под действием L-NAME окисление NADPH подавляясь, снижает дезаминирующую активность глутаматдегидрогеназы, и создаются условия для синтеза глутамата с использованием аммиака [3]. Проведенные нами исследования показали (табл. 1), что в *in vivo*

Таблица 1

Влияние NH_4Cl и L-NAME на количество аммиака и мочевины
($\gamma\text{N}/100$ мг белка) в печени крыс в *in vivo* опытах

Условия экспериментов		Азот аммиака	Общий азот *	Азот мочевины
1	Физ. раствор	$64,72 \pm 2,26$ (13)	$128,36 \pm 3,76$ (12)	63,64
2	L-NAME	$63,20 \pm 2,07$ (11) ** $P^{2/1} > 0,5$	$123,35 \pm 2,63$ (12) $P^{2/1} > 0,2$	60,15
3	NH_4Cl	$98,32 \pm 2,53$ (12) $P^{3/1} < 0,001$	$158,77 \pm 8,78$ (12) $P^{3/1} < 0,005$	60,45
4	$\text{NH}_4\text{Cl} + \text{L-NAME}$	$90,63 \pm 6,6$ (12) $P^{4/3} > 0,05$	$156,26 \pm 5,48$ (12) $P^{4/3} > 0,5$	65,63

* Азот аммиака + азот мочевины

** Здесь и в последующих таблицах у Р указаны номера сравниваемых вариантов эксперимента

опытах содержание аммиака ($\gamma\text{N}/100$ мг белка) в печени крыс контрольной группы составляет $64,72 \pm 2,26$. Под действием ингибитора

NOS L-NAME его количество не подвергается особым изменениям. Внутривенное введение аммиака (7 мМ/кг) в виде NH_4Cl приводит к резкому увеличению его количества (на 51,92%). В этих условиях животные впадали в коматозное состояние. При введении ингибитора NOS L-NAME за 10 мин до введения NH_4Cl животные внешне выглядели нормально, коматозное состояние предотвращалось. Содержание аммиака заметно снижалось. Действие L-NAME можно объяснить ингибированием NOS, снижением уровня NO и предотвращением образования токсических продуктов метаболизма NO, денитрированием или денитрозилированием глутаминсинтетазы и активированием синтеза глутамина [2, 14, 25]. Устранение аммиака в *in vivo* условиях могло происходить через синтез мочевины. В наших экспериментах под действием L-NAME в присутствии NH_4Cl количество мочевины лишь несколько увеличивается, что в *in vivo* экспериментах можно объяснить удалением части образовавшейся мочевины почками.

Таблица 2

Влияние NH_4Cl и L-NAME на количество аммиака и мочевины ($\gamma\text{N}/100\text{мг}$ белка) в головном мозгу крыс в *in vivo* опытах

Условия экспериментов		Азот аммиака	Общий азот	Азот мочевины
1	Физ. раствор	$108,38 \pm 4,23$ (6)	$187,65 \pm 4,83$ (6)	79,27
2	L-NAME	$114,88 \pm 1,62$ (6) $P^{2/1} > 0,05$	$179,96 \pm 2,38$ (6) $P^{2/1} > 0,1$	65,08
3	NH_4Cl	$142,0 \pm 2,03$ (6) $P^{3/1} < 0,001$	$211,9 \pm 2,28$ (6) $P^{3/1} < 0,005$	69,9
4	$\text{NH}_4\text{Cl} + \text{L-NAME}$	$133,61 \pm 3,28$ (6) $P^{4/3} < 0,001$	$216,75 \pm 1,79$ (6) $P^{4/3} > 0,1$	83,14

В головном мозгу в условиях *in vivo* в контроле содержание эндогенного аммиака составляет 108.38 (табл. 2). На этом фоне L-NAME не оказывает особого влияния на содержание аммиака. NH_4Cl значительно увеличивает (на 31,02%) количество аммиака в мозгу ($P < 0,001$). При введении L-NAME за 10 мин до введения NH_4Cl количество аммиака снижается ($P < 0,001$), который, вероятно, используется для синтеза глутамина [2]. Количество мочевины в присутствии NH_4Cl несколько снижается. В этих условиях L-NAME четко увеличивает (на 18,94%) содержание мочевины (табл. 2), что, вероятно, связано с её защитной функцией.

В следующей серии *in vitro* мы изучили накопление аммиака и синтез мочевины в печеночной ткани при экспериментальном ги-

Таблица 3

Накопление аммиака и синтез мочевины ($\gamma\text{N}/100\text{мг}$ белка) в гомогенатах печени крыс при экспериментальном гипераммонемическом синдроме

Содержание эндогенного аммиака		Содержание аммиака и мочевины при добавлении NH_4Cl и L-NAME		
До инкубации	После инкубации			
контроль	контроль	L-NAME	NH_4Cl	NH_4Cl + L-NAME
1	2	3	4	5
Содержание аммиака				
$81,15 \pm 1,89$ (18)	$125,94 \pm 1,46$ (18) $P^{2/1} < 0,001$	$110,69 \pm 1,14$ (9) $P^{3/2} < 0,001$	$165,48 \pm 7,7$ (18) $P^{4/2} < 0,01$	$155,69 \pm 5,68$ (15) $P^{5/4} > 0,05$
Содержание мочевины				
$71,27 \pm 2,01$ (12)	$53,76 \pm 2,73$ (15) $P^{2/1} < 0,001$	$50,4 \pm 3,05$ (12) $P^{3/2} > 0,05$	$47,22 \pm 3,13$ (15) $P^{4/2} > 0,05$	$44,11 \pm 1,43$ (12) $P^{5/4} > 0,05$

пераммонемическом синдроме, вызванном аммоний хлоридом (табл. 3). Исследования показали, что содержание эндогенного аммиака в гомогенатах печени составляет 81,15. При 30 мин инкубации его количество увеличивается, составляя 125,94 ($P < 0,001$). Под действием L-NAME (1 mM) образование аммиака снижается до 110,69 ($P < 0,001$), что можно объяснить синтезом глутамина [2,14,25]. При добавлении к инкубационной среде 0,21 mM NH_4Cl количество свободного аммиака увеличивается, составляя 165,48 ($P < 0,001$). В присутствии NH_4Cl L-NAME приводит к некоторому снижению содержания аммиака.

При инкубации гомогенатов печени количество эндогенной мочевины четко снижается (на 24,57%, $P < 0,001$), вероятно, связываясь с частицами гомогената, выпадает в осадок. Под действием L-NAME наблюдается тенденция к снижению количества эндогенной мочевины. При гипераммонемии (добавление NH_4Cl) не происходит синтеза мочевины, а в присутствии L-NAME отмечается лишь тенденция к ее снижению. Следует иметь в виду, что при гипераммонемии в условиях *in vivo* и *in vitro* нарушается мочевинообразование вследствие подавления цикла трикарбоновых кислот [26, 38] и снижения синтеза АТФ [14, 25]. Учитывая это обстоятельство, при изучении синтеза мочевины используют различные активаторы для стимулирования мочевинообразования [1].

В следующей серии мы использовали в качестве источника аммиака глутамин (табл. 4). Исследования показали, что и в этой серии количество эндогенного аммиака при инкубировании значительно увеличивается (на 82,92%), и под действием L-NAME тенденция к

Таблица 4

Накопление аммиака и синтез мочевины ($\gamma\text{N}/100\text{мг белка}$)
из глутамина в гомогенатах печени крыс

Содержание эндогенного аммиака		Содержание аммиака и мочевины при добавлении глутамина и L-NAME		
До инкубации	После инкубации			
контроль	контроль	L-NAME	глутамин	глутамин+ L-NAME
1	2	3	4	5
Содержание аммиака				
57,01± 1,42 (15)	104,28±2,91 (24) P ^{2/1} <0,001	96.53± 3,87 (15) P ^{3/2} >0,05	135,57±3,33 (18) P ^{4/2} <0,001	124,82±1,8 (15) P ^{5/4} <0,025
Содержание мочевины				
79,58 ±1,29 (18)	63,83 ±1,91 (27) P ^{2/1} <0,01	41,19 ±1,05 (9) P ^{3/2} <0,001	73,93 ±2,35 (21) P ^{4/2} <0,005	47,71 (15) P ^{5/4} <0,001

снижению его количества сохраняется. При добавлении к инкубационной среде глутамина количество аммиака увеличивается ($P<0,001$). L-NAME несколько снижает образование аммиака из глутамина ($P<0,025$). Снижение количества эндогенной мочевины при инкубировании и в этой серии повторяется ($P<0,001$). Под действием L-NAME количество мочевины четко снижается, что можно объяснить усилением синтеза глутамина [2]. Примечательно, что в присутствии глутамина выражено увеличивается синтез мочевины (на 15,8%, $P^{4/2}<0,005$). На этом фоне L-NAME четко подавляет синтез мочевины (на 35,47%, $P^{5/4}<0,001$). Можно допустить, что в этих условиях образовавшийся из глутамина аммиак вновь расходуется на синтез глутамина вследствие активирования глутаминсинтетазы денитрированием или денитрозилированием [2, 14, 25]. Таким образом, в отличие от гипераммонемии, вызванной NH_4Cl (табл.3), в присутствии глутамина четко стимулируется синтез мочевины (табл.4), вероятно, из-за постепенного высвобождения аммиака из глутамина. Токсический эффект аммиака связан с активированием NMDA рецепторов, синтезом NO и токсических продуктов его метаболизма, а не ингибированием глутаминсинтетазы [14, 25].

Впервые в 1964 г. было показано, что метионинсульфоксимин (MS) является ингибитором глутаминсинтетазы [41]. Однако данные о том, что MS, ингибируя синтез глутамина, предотвращает гибель животных, не подтвердились. После появления работ о том, что MS ингибирует высвобождение глутамата, стало ясно, что MS оказывает свое действие через ингибирование NMDA рецепторов вследствие снижения коли-

чества глутамата [37]. Тем не менее продолжаются исследования относительно ингибирующего действия MS на глутаминсинтетазу [21].

Попытка применения антагониста NMDA рецептора МК-801 с лечебной целью выявила и его токсическое действие, механизм которого предстоит выяснить [8]. При циррозе печени содержание NO увеличивается под действием eNOS в эндотелиальных клетках и iNOS в сосудах стенок и клетках под действием цитокинов и эндотоксинов [7]. iNOS, который является Ca^{2+} -независимым, оказывает положительную роль в борьбе с инфекциями в сосудах стенок, гепатоцитах и купферовских клетках [27]. У печеночных больных увеличивается и количество цитрулина, вероятно, из-за ослабления синтеза мочевины [36]. NO играет ведущую роль в развитии артериальной вазодилатации [7].

Показано, что при циррозе печени избыточное количество NO выбрасывается в альвеолы, затем в респираторный тракт, где оказывает защитное действие в борьбе с различными инфекциями [11, 31]. При этаноловом циррозе снижается образование NO в непаренхимальных клетках и компенсаторно повышается в гепатоцитах, что можно объяснить проявлением защитной функции при этой патологии [33].

В заключение следует отметить, что при различных патологиях печени и экспериментальном гипергаммонемическом синдроме имеет место токсическое действие аммиака с тяжелыми последствиями (гибель нейронов, нейродегенеративные заболевания, глубокие поражения печеночной ткани). Возникает необходимость поиска безвредных средств повышения эффективности циклов трикарбоновых кислот и мочевинообразования, а также ингибиторов NOS, активаторов глутаминсинтетазы и внедрения их в клиническую практику с целью борьбы с гипергаммонемическим синдромом и его последствиями.

Поступила 28.04.09

Ազոտի օրսիդի մասնակցությունը լյարդում ազոտային փոխանակության կարգավորմանը

Ժ.Ա. Պարոնյան, Գ.Հ. Թուրքյան, Ն.Վ. Բոչարյան, Գ.Ս. Մխակյան,
Գ.Վ. Ապրիկյան

Գերամոնիակային համախտանիշի ժամանակ, որը տեղի է ունենում լյարդի զանազան հիվանդությունների դեպքում, խանգարվում է եռկարբոնաթթվային ցիկլի աշխատանքը, որը բերում է միզանյութի սինթեզի համակարգի թուլացման: Ամոնիակը՝ խթանելով NO-ի սինթեզը, պատճառ է դառնում նրանից թունավոր նյութերի առաջացման և գլուտամինսինթետազի արգելակման: Հարց է առաջանում ամոնիակի

թումալորման դեմ պայքարելու նպատակով որոնել NOS-ի անվնաս արգելակիչներ, գլոտամինսինթետազի ակտիվատորներ, ինչպես նաև եռկարբոնաթթվային ու միզանյութի ցիկլերի խթանիչներ ու ներդնել կլինիկական պրակտիկայում՝ գերամոնիակային համախտանիշի ու նրա հետևանքների դեմ պայքարելու նպատակով:

Participation of nitric oxide in regulation of liver nitrogen metabolism

Zh.A.Paronian, G.H.Turshian, N.V.Kocharian, G.S.Misakyan,
G.V.Aprikian

In the present study we have found out that urea cycle in liver is not able to remove excess amount of ammonia in hyperammonemic situation because of the disturbance of tricarboxilic acid and hence urea cycle. In contrast to ammonia glutamine serves a better substance for urea synthesis, perhaps because of gradual formation of ammonia. We have concluded that the best way for resolving this problem is searching substances able to potentiate tricarboxilic acid and urea cycles.

Литература

1. Бунятян Г. Х., Давтян М.А. Вопросы биохимии мозга, 1964, т.1, с.97-104.
2. Мисакян Г.С., Паронян Ж.А., Туршян Г.А., Априкян Г.В. Мед. наука Армении НАН РА, 2006, т. XLVI, 2, с.18-22.
3. Паронян Ж.А., Мисакян Г.С., Туршян Г.А., Априкян Г.В. ДНАН Армении, 2007, т.107, 1, с.79-86.
4. Раевский К.С., Башкатова В.Г., Ванин А.Ф. Вестник Российской АМН, 2000, т.4, с.11-15.
5. Силакова А.И., Труш Г.Р., Являкова А. Проблемы медицинской химии, 1962, т.5, с.538-543.
6. Alderton W.K., Cooper C.A., Knowles R.G. Biochem. J., 2001, 357, p.593-615.
7. Atucha N.M., Nadal F.J.A., Lyu D., Alcaraz A. et al. Current Vascular Pharmacology, 2005, 3, p. 81-85.
8. Brenner E., Kondziella D., Haberg A., Sonnewald U. J.Neurochem., 2005, 94, p.1594-1603.
9. Bruhwyler J., Chleide E., Liegeois J.F., Carreer F. Neurosci. Behav. Rev., 1993, 17, p.373-385.
10. Clemmensen J.O., Larsen F.S., Kondrup J. et al. Hepatology, 1999, 29, p. 648-653.
11. Delclaux C., Mahut B., Zerah-Lancner F. et al. Am. J.Respir. Crit. Care Med., 2002, 165, (3), p. 332-337.
12. Devlin Th.M., ed. In: Textbook of Biochemistry, USA, 2006, p.438.
13. Dawson T.M., Dawson V.L., Snyder S.H. Ann.Neurol., 1992, 32, p.297-311.
14. Felipo V., Butterworth R.F. Progress in Neurobiology, 2002, 67, p.259-279.
15. Furchgott R.F., Zawadzki I.V. Nature, 1980, 288, p.373-376.
16. Garthwaite J., Charles S.L., Chess-Williams R. Nature, 1988, 336, p.385-388.
17. Garthwaite J., Garthwaite G., Palmer R.C., Moncada S.Eur. J.Pharmacol., 1989, 172, p.413-416.
18. Griffith O.W., Stuehr D.J. Annu.Rev. Physiol., 1995, 57, p.707.
19. Hahn M., Massen O., Nenchi M., Pavlov I. Arch.Exp.Path.Pharmac., 1893, 32, p.161-173.

20. Haussinger D. Eur. J. Biochem., 1983, 133, p.269-275.
21. Hawkins A., Jessy J., Mans A.M., De Josef M.R. J. Neurochem., 1993, 60, p.1000-1006.
22. Heales S.J.R., Bolanos J.P., Stewart V.C. et al. Biochim. Biophys. Acta, 1999, 1410, p. 215-228.
23. Ignarro L.J., Buga G.M., Wood K.M. et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1987, 84, p. 9265.
24. Ischiropoulos H., Zhu L., Beckman J.S. Arch. Biochem. Biophys., 1992, 298, p.446-451.
25. Kosenko E., Liansola M., Montoliu C. et al. Neurochem. Internat., 2003, 43, p.493-499.
26. Kosenko E., Felipe V., Grisolia S., Kaminsky Y. Metab. Brain Dis., 1996, 12, (1), p.69-82.
27. Li J., Billiar T.R. Am. J. Physiol. Gastrointest. and Liver Physiol., 1999, 276, (5), PG1069-G1073.
28. Lowry O.H., Rosebrough N.J., Farr A.L., Randall R.J. J. Biol. Chem., 1951, 193, p.265-267.
29. Lincoln J., Hoyle C.H.V., Burnstock G. In: Nitric Oxide in Health and Disease. Biochemical Research Topics. Cambridge University Press, 1997.
30. Murad F., Kimura H. Life Science, 1975, 17(6), p.837-843.
31. Matsumoto A., Ogura K., Hirata Y. et al. Annals Internal Medicine, 1995, 123, (2), p.110-113.
32. McNaughton L., Puttagunda L., Martinez-Cuesta M.A. et al. PNAS, 2002, 99, (26), p.17161-17166.
33. Naji A.A., Greenberg G.S., Tahan S.R. et al. Gastroenterology, 1995, 109, (3), p.899-907.
34. Nelson R.J., Kriegsfeld L.J., Dawson V.L., Dawson T.M. Front Neuroendocrinol., 1997, 18, (4), p.463-491.
35. Okuda H., Fujii S., Kawashima Y. Tokushima J. Experim. Medicine, 1965, 12, (1), p.11-23.
36. Parva A.E., Negrean V., Pleca-Manea L. et al. Romanian J. Gastroenterology, 2005, 14, (3), p.225-230.
37. Paulson R.E., Fonnum F. J. Neurochem., 1989, 52, p.1823-1829.
38. Ratnakumari L., Qureshi I.A., Butterworth R.F. Biochem. Biophys. Res. Commun., 1992, 184, p.740-751.
39. Swain M., Butterworth R.E., Blei A.T. Hepatology, 1992, 15, p.449-453.
40. Schmidt H.H.H., Hofmann H., Ogilvie P. In: The role of nitric oxide in physiology and pathophysiology. Eds. by Korowski H. and Nacada H., Berlin, Heidelberg, 1995, p.75-86.
41. Warren K.S., Schenker S. J. Lab. Clin. Med., 1964, 64, p.442-449.
42. Yamada K., Nabeshima T. Neurosci. Res., 1997, 28, p.93-102.

УДК 612.83:612.014.42;612.434.14

**Микроэлектрофизиологическое исследование
влияния малых доз комплекса минеральных
вод России на фоновую электрическую
активность одиночных мотонейронов спинного
мозга крыс в условиях экспериментального
гипертиреоза**

Т. С. Хачатрян

*Институт физиологии им. Л. А. Орбели НАН РА
0028, Ереван, ул. Бр. Орбели, 22*

Ключевые слова: гипертиреоз, минеральные воды, фоновая активность, мотонейроны, спинной мозг

Оздоровляющее действие минеральной воды на организм человека, её лечебные свойства известны людям с глубокой древности. Лечебные водные процедуры, по свидетельству дошедших до нас письменных памятников, широко применялись в медицине Древней Греции, Рима, Индии, Египта, Перу, Грузии. Мифы и легенды донесли до нас с самых отдаленных времен свидетельства того, что водами целебных источников пользовались с незапамятных времен. Древние греки, например, верили, что силу свою богатырскую Геракл обрел, выкупавшись в волшебном источнике Кавказа, поэтому мифического героя одно время даже считали покровителем целебных вод. В античные времена греки сооружали у целебных источников святилища, посвященные богу Асклепию (римляне в подобных же местах возводили храмы в честь Эскулапа). В Греции археологи обнаружили развалины древней водолечебницы, построенной примерно в VI веке до н. э. Остатки древних бань встречаются и у нас на Кавказе, где не только купались, но и лечились минеральными водами. От поколения к поколению передавались устные предания о чудодейственных свойствах вод, бьющих здесь из-под земли. Об этом говорят и названия многих источников. Так, «Нарзан» («Нарт-сана») в переводе с балкарского значит *богатырский напиток*. Лечебная сила подземных вод была для древних людей загадкой. Её приписывали порой каким-то таинственным созданиям, якобы обитавшим в источниках. Однако были приняты и научные попытки объяснить действенность минеральных вод. Греческий врач Архигенес, живший в I веке н. э., одним из первых в мире утверждал, что секрет подземных вод – в их составе. Он даже

заялся систематизацией вод, разделив их на четыре группы: щелочные, железистые, соленые и сернистые [2]. Около двух тысяч лет прошло с тех пор. Сегодня никто не сомневается, что сила этих вод обусловлена содержащимися в них веществами. Одни вещества содержатся в минеральных водах в виде ионов, другие – в виде недиссоциированных молекул, третьи – представляют собой коллоидные частицы. Разумеется, различные минеральные воды отличаются друг от друга и набором составных частей, и их соотношением. Одни из этих *живых вод* пригодны для питья, другие – для лечебных ванн. История изучения и использования минеральных вод России связана с именем Петра I. По его приказу на Марциальных (железистых) водах в Заонежье был построен первый водолечебный курорт в России. Сам Петр I неоднократно лечился этими водами, и по его же приказу были составлены и первые «Правила докторские, как при оных водах поступать» [4]. Лечебные свойства минеральных вод определяются прежде всего тем, сколько в них содержится солей. Эта характеристика называется минерализацией и чрезвычайно многообразна. К примеру, в минеральной воде «Дарасун» имеется всего 2 г солей на 1 л, в знаменитом «Нарзане» – 4г. Эта группа минеральных вод называется *лечебно-столовые воды* (минерализация в пределах 2-8 г/л). Такие воды можно иногда использовать и как столовые напитки. Наряду с увеличением концентрации солей существенно изменяются свойства и назначение минеральных вод. В 1 л хорошо известной всем воды «Ессентуки № 17» около 12 г солей, минерализация «Баталинской» составляет 20 г/л, а «Лугелы» – до 62 г/л. Эти минеральные воды оказывают на организм человека весьма сильное действие, поэтому они относятся к группе лечебных. Пьют их по назначению врача и в строго оговоренном количестве. Так, однократная доза уникальной воды «Лугела» – всего одна столовая или даже чайная ложка. На этикетке, приклеенной на бутылку с минеральной водой, обычно указан химический состав воды и количество основных составных частей. Растворенные соли представлены электрически заряженными частицами – ионами. Как известно, ионы могут нести положительный или отрицательный заряды и, в зависимости от этого, называются либо катионами, либо анионами. Лечебные свойства минеральной воды, ее химическую сущность определяют шесть основных ионов; три катиона – натрий (Na^+), кальций (Ca^{2+}), магний (Mg^{2+}) и три аниона – хлор (Cl^-), сульфат (SO_4^-) и гидрокарбонат (HCO_3). Все разнообразие минеральных вод в значительной степени создано различными комбинациями этой великолепной шестерки! Так, например, группа, в которую входят «Боржоми», «Набеглави», в которой преобладают ионы гидрокарбонатные и ионы натрия, так и называется *группа гидрокарбонатных натриевых вод*. В обиходе их еще именуют по старинке – содовые, или щелочные. Если ионы натрия сочетаются с ионами хлора, то вода относится к группе

хлоридных натриевых, или соленых, минеральных вод. К этой группе относится «Миргородская», «Ростовская». Комбинация натрия, хлора и гидрокарбоната дает группу *гидрокарбонатно-хлоридных натриевых минеральных вод* (их еще называют *соляно-щелочными*): «Ессентуки № 4», «Ессентуки № 17». А вот «Нарзан» содержит четыре основных иона: магний, кальций, гидрокарбонат и сульфат, поэтому он называется *сульфатно-гидрокарбонатная магниевая-кальциевая минеральная вода*. Двуокись углерода, или угольный ангидрид, или то, что мы привыкли называть *углекислый газ*, — делает минеральную воду приятной на вкус; газированная вода лучше утоляет жажду. Можно сказать, что именно благодаря углекислому газу в гигантских подземных лабораториях происходит образование многих целебных минеральных вод: растворенный углекислый газ действует на окружающие породы, в результате чего и образуются гидрокарбонаты кальция, магния и натрия. CO_2 обязаны своим рождением такие замечательные воды, как «Нарзан», «Ессентуки», «Боржоми» и многие другие. Углекислый газ нужен и для стабилизации химического состава минеральных вод, поэтому перед разливом в бутылки воду еще дополнительно насыщают двуокисью углерода для сохранения ее целебных свойств. Можно с полной уверенностью утверждать, что кроме упомянутых основных шести ионов в минеральных водах присутствует почти вся таблица Менделеева. Те элементы, которые содержатся в очень небольших количествах, именуются микроэлементами и даже ультрамикроэлементами. Среди них железо, кобальт, молибден, мышьяк, фтор, марганец, медь, йод, бром, литий. В том числе с явно выраженным фармакологическим действием — железо, мышьяк, йод и бром. Железо содержится во многих минеральных водах Сибири и Кавказа. Больше всего железа в вышеупомянутых Марциальных водах — до 70 мг/л. Наличие железа делает лечебной даже воду с весьма невысокой минерализацией, например «Полюстрово» (менее 1 г/л). Если содержание железа достигает 20 мг/л, то воду уже считают *железистой* и назначают людям, страдающим малокровием. Мышьяк — вещество с ярко выраженными токсическими и фармакологическими свойствами. Минеральные воды, содержащие от 0,7 мг/л мышьяка и выше, оказывают специфическое лечебное действие и относятся к минеральным мышьяковым водам. «Авадхара», «Турш-Су» — лечебно-столовые воды, в них мышьяка не более 1,5 мг/л. Среди мышьяковых минеральных вод появилась и вода «Чвижепсе», или сочинский нарзан. Среди питьевых минеральных вод есть также *бромные*. (Как известно, бром применяют при лечении расстройств нервной системы.) Чем ниже минерализация воды и чем меньше в ней хлоридов, тем более выраженно проявляется действие брома на организм человека. Йод также является важным микроэлементом и играет большую роль в работе щитовидной железы. Питьевые минеральные воды содержат еще и органические вещества. Органи-

ческий состав минеральных вод полностью еще не исследован. По химическому составу различаются шесть классов минеральных вод: *гидрокарбонатные, хлоридные, сульфатные, смешанные, биологически активные и газированные*. По температуре минеральные воды подразделяются на холодные (до 20°C), субтермальные (20-37°C), термальные (37- 42°C) и гипертермальные (свыше 42°C). Лечебные минеральные воды в зависимости от их специфики оказывают комплексное воздействие на организм человека – термическое (температурное), химическое, терапевтическое и механическое [6, 8, 9, 15, 21, 23, 24]. В течение длительного периода времени известна важная роль йода в профилактике и лечении целого ряда заболеваний живого организма [5, 12].

Известно, что функция щитовидной железы тесно связана с основными процессами жизнедеятельности – поглощением клетками кислорода и выделением углекислого газа. Щитовидная железа оказывает определенное действие на белковый, водный, минеральный обмен и обмен хлоридов в организме. Щитовидная железа располагает большим запасом органического йода и поэтому её функция может длительно осуществляться нормально и при недостатке поступления йода из внешней среды. Поглощение неорганического йода щитовидной железой и его превращение в органически связанную форму – процессы независимые, хотя и идут, как правило, одновременно. Повышение аккумуляции йода в нормальной щитовидной железе обычно осуществляется под влиянием тиреотропного гормона гипофиза и является обязательным условием усиленного синтеза тиреоидных гормонов. На данном историческом этапе одним из самых распространённых заболеваний в Армении является повышенная функция щитовидной железы – гипертиреоз (ГПТ), или тиреотоксикоз, обусловленный избыточным образованием тиреоидных гормонов. ГПТ характеризуется также повышенным синтезом белка, понижением выносливости к сахару, уменьшением почечного порога выделения сахара с мочой и т. д. ГПТ является состоянием, обратным гипотиреозу: избыток гормонов щитовидной железы заставляет все органы работать с повышенной интенсивностью, снижается вес, отмечаются изменения психики (повышенная возбудимость, частая смена настроения). Однако чаще всего пациента заставляют обратиться к врачу внешние проявления: выпученность глаз, отёчность век, двоение в глазах. Тиреотоксикоз может быть вызван и гормонально активными узлами (одним или множественными). Реже причиной являются заболевания гипофиза, передозировка тиреоидных гормонов, иногда – повышенное поступление йода с пищей. Зоб токсический может осложниться обострением с развитием крайней степени тиреотоксикоза – тиреотоксического криза – опасного для жизни состояния. Лечение зоба напрямую зависит от его гормональной активности. При гипотиреозе лечение зоба сводится к заместительной гормональной терапии.

Иногда есть возможность улучшить работу щитовидной железы за счет активации ее внутренних ресурсов. Аутоиммунный тиреоидит требует обязательной иммунокоррекции для исключения дальнейшего повреждения ткани щитовидной железы. Лечение зоба при гипертиреозе может быть медикаментозным (препараты, подавляющие образование гормонов) или хирургическим. После определения формы заболевания разрабатывается тактика лечения. Однако довольно часто проводятся операции в тех случаях, когда можно было бы обойтись другими способами лечения. Поэтому лечение зоба любого происхождения должно быть тщательно спланировано, и первостепенную роль здесь играет полноценная и грамотная диагностика. Исследования данной патологии щитовидной железы отражены в ряде экспериментальных и клинических работ [7, 10, 11, 13, 14, 16 – 20, 22, 25, 26].

Материал и методы

В наших исследованиях использовались следующие минеральные воды: 1. «Баталинская» – горькая высокоминерализованная вода с большим содержанием сернокислого магния и сернокислого натрия, известна как весьма эффективное слабительное средство. Отличается своим мягким действием и не вызывает болезненных ощущений. Источник – близ ст. Иноземцево, в 9 км от Пятигорска. 2. «Горячий ключ» – хлоридно-гидрокарбонатная натриевая минеральная вода средней минерализации из источника № 58 курорта «Горячий ключ», расположенного в 66 км от Краснодара. По своему составу близка к воде «Ессентуки № 4». Пользуется большой известностью на Кубани как хорошее лечебное средство при заболеваниях желудочно-кишечного тракта и как столовый напиток. 3. «Ессентуки №17» – углекислая гидрокарбонатно-хлоридная натриевая вода повышенной минерализации. Применяется с большим успехом при тех же заболеваниях, что и «Ессентуки № 4» (кроме заболеваний мочевыводящих путей), а иногда и совместно с ней. 4. «Ессентуки № 4» – углекислая гидрокарбонатно-хлоридно-натриевая лечебная вода средней минерализации. Рекомендуются при болезнях желудка, кишечника, печени, желчного пузыря, мочевыводящих путей. Благоприятно влияет на обменные процессы, вызывая сдвиг кислотно-щелочного равновесия в щелочную сторону. 5. «Ессентуки № 20» – столовая минеральная вода, относящаяся к типу маломинерализованных сульфатных гидрокарбонатных кальциево-магниевых вод. Горько-соленая на вкус, с кисловатым привкусом уголекислоты. 6. «Ижевская» – сульфатно-хлоридно-натриево-кальциево-магниева минеральная вода. Рекомендуются при лечении заболеваний желудочно-кишечного тракта, печени, а также при нарушениях обмена веществ. Может быть использована и как

столовый напиток. Источник находится в 2 км от курорта «Ижевские минеральные воды» в деревне Ижевка Татарии.

Эксперименты проведены на 60 белых крысах-самцах массой 220 – 250 г, в каждой подопытной группе по 20 животных: I – интактные животные, получавшие обычную водопроводную воду по 30 мл в сутки в течение 3 месяцев, индивидуально; II – животные с экспериментальной дисфункцией щитовидной железы – ГПТ, получавшие обычную водопроводную воду по 30 мл в сутки в течение 3 месяцев, индивидуально; III – животные с экспериментальной дисфункцией щитовидной железы – ГПТ, получавшие в течение 3 месяцев комплекс минеральных вод (по 5 мл каждой вышеуказанной минеральной воды в сутки), индивидуально. За каждым животным велись индивидуальные клинические наблюдения. Результаты данных наблюдений показали, что у гипертиреоидных крыс развиваются следующие отклонения, характерные для данной патологии, – нарушение шёрстного покрова, характеризующееся резким выпадением волос, агрессия, нарушения температуры конечностей, зрения, слуха и др. Электрофизиологические эксперименты проводили после клинических наблюдений и дачи препарата подопытным животным. Производили экстраклеточную регистрацию фоновой электрической активности (ФА) одиночных мотонейронов (МН) вентрального рога спинного мозга (СМ) крыс. Отведение активности исследуемых МН проводили стеклянными микроэлектродами с диаметром кончика 1 – 2 мкм, заполненными 2М раствором NaCl, в дорсовентральном направлении в сером веществе передних рогов поясничного отдела СМ в области МН (IX пластина по Рексеу).

В острых опытах под эфирным наркозом крысу обездвигивали дитилином и переводили на искусственное дыхание; СМ пересекался под новокаином ультразвуковым ножом на уровне Т2 – Т3. После прочной фиксации пояснично-крестцового отдела позвоночника в стереотаксическом приборе производили ламинэктомию данной области. Электрофизиологическими методами изучалась внеклеточная ФА одиночных МН СМ у интактных и гипертиреоидных крыс. Регистрацию и анализ внеклеточной ФА одиночных МН СМ производили с помощью специальных программ на компьютере. Выборка спайков проводилась с помощью амплитудного дискриминатора посредством программного анализа, осуществляемого при помощи комплекса специально разработанных математических программ. Вычислялась скользящая частота (для каждых 10 межимпульсных интервалов с шагом 5 интервалов), сериальные гистограммы с расчётом до 50-го порядка, гистограммы межимпульсных интервалов (МИИ), на основе которых вычислялась средняя частота фонового нейронального потока одиночных клеток, а также спайковая выборка нескольких (до 20) повторений до и после раздражения.

Результаты и обсуждение

На рисунке приведены примеры кумулятивных (I – III, а, б) и суммированных (I – III, в) престаимпульных и постстимульных гистограмм ФА одиночного МН СМ: у интактных животных (I, а, б, в); у гипертиреоидных крыс (II, а, б, в); у гипертиреоидных животных, получавших в течение 3 месяцев сочетанный комплекс минеральных вод

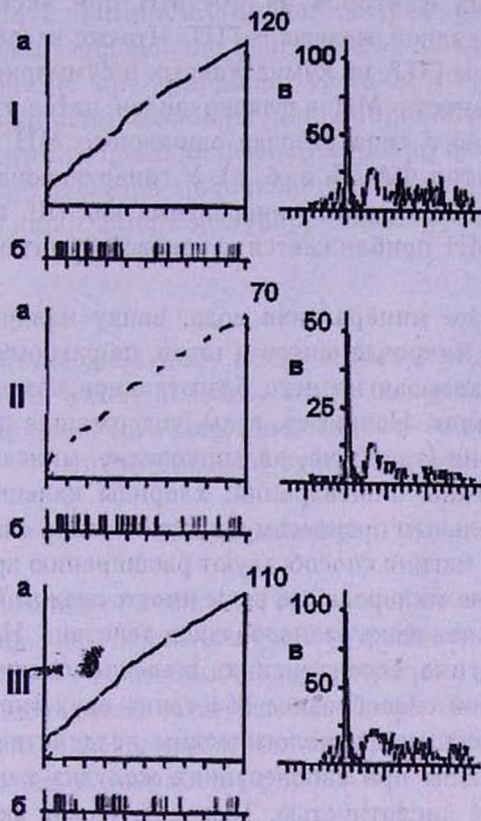


Рисунок. Кумулятивные (а, б) и суммированные (в) пре- и постстимульные гистограммы внеклеточной фоновой активности одиночного мотонейрона вентрального рога спинного мозга крыс, получавших в течение 3 месяцев обычную водопроводную воду (I, а, б, в); одиночного мотонейрона вентрального рога спинного мозга у гипертиреоидных крыс, получавших в течение 3 месяцев обычную водопроводную воду (II, а, б, в); одиночного мотонейрона вентрального рога спинного мозга у гипертиреоидных крыс, получавших в течение 3 месяцев сочетанный комплекс минеральных вод (III, а, б, в). Глубина отведения 3 мотонейронов – 1500 микрон.

На «а»: ордината – число импульсов до и после стимуляции нерва, абсцисса – время регистрации импульсного потока; на «б»: картина импульсного потока после стимуляции нерва в избранном интервале времени; на «в»: ордината – процент импульсов от числа проб (в бинах), абсцисса – последовательность бинов

«Баталинская», «Горячий ключ», «Ессентуки № 17», «Ессентуки № 4», «Ессентуки № 20», «Ижевская» в вышеуказанных дозировках (III, а, б, в). Как видно из рисунка, у животных, получавших сочетанный комплекс минеральных вод (III, а, б, в), картина ФА одиночного МН представлена усиленным типом регулярного разряда МН, по сравнению с гипертиреоидными животными, получавшими обычную водопроводную воду (II, а, б, в), что говорит о протекторном действии данных биогенных факторов на ФА МН при экспериментальной дисфункции щитовидной железы – ГПТ. Что же касается животных с экспериментальным ГПТ, на кумулятивных и суммарных гистограммах импульсной активности МН наглядно виден патологический эффект перехода регулярного типа разряда одиночного МН СМ в пачечный (патологический) тип ФА (II, а, б, в). У гипертиреоидных крыс, получавших сочетанный комплекс минеральных вод (III, а, б, в), картина ФА одиночного МН приближается к таковой у интактных животных (I, а, б, в).

Одна и та же минеральная вода, ввиду наличия в ее составе различных солей, микроэлементов и газов, по-разному влияет на организм человека, оказывая на него благотворное воздействие при различных заболеваниях. Например, воды, содержащие поваренную соль, т.е. хлориды натрия (талицкие, нальчиковские, минские), благотворно действуют на органы пищеварения; хлориды кальция способствуют противовоспалительным процессам и положительно влияют на нервную систему; хлориды магния способствуют расширению кровеносных сосудов. Однако многие минеральные воды имеют сложный состав и оказывают на организм человека разнообразное действие. Например, соляно-щелочные воды типа ессентукских, железноводских и челкарских представляют собой своеобразное сочетание двух типов вод, обладающих противоположным физиологическим воздействием. Эти воды в равной мере полезны при заболеваниях желудка как с повышенной, так и пониженной кислотностью. Терапевтическая активность многих минеральных вод связана с наличием в их составе микроэлементов – Fe, As, Co, I, Вг, органических кислот и др. Важное бальнеологическое значение имеет газовый состав минеральных источников. Особенно ценны воды, насыщенные углекислотой, сероводородом и радоном [8, 15].

Учитывая результаты ранее проведенных исследований по изучению действия биогенных стимуляторов структурированной и йодированной воды [1,3], а также данные проведенного нами исследования, высказывается предположение о протекторном действии сочетанного комплекса минеральных вод «Баталинская», «Горячий ключ», «Ессентуки № 17», «Ессентуки № 4», «Ессентуки № 20», «Ижевская» при экспериментальном ГПТ у крыс.

Поступила 17.04.09

Ռուսաստանի հանքային ջրերի կոմպլեքսի փոքր չափաբաժինների ազդեցությունը առնետների ողնուղեղի առանձին շարժանեյրոնների ֆոնային էլեկտրական ակտիվության փոփոխության վրա փորձարարական հիպերթիրեոզի ժամանակ

S. U. Խաչատրյան

Կատարվել է Ռուսաստանի հանքային ջրերի ազդեցության ուսումնասիրություն՝ առնետների մոտ վահանաձև գեղձի փորձարարական դիսֆունկցիայի՝ հիպերթիրեոզի ժամանակ նրանց համակցված կիրառումով: Ողնուղեղի առանձին շարժանեյրոնների ֆոնային էլեկտրական ակտիվության գրանցման արդյունքները ցույց են տվել տվյալ շարժանեյրոնների ֆոնային էլեկտրական ակտիվության ստույգ բարելավում Ռուսաստանի հանքային ջրերի համակցված կիրառման արդյունքում:

Microelectrophysiological study of the influence of small doses of the complex of mineral waters of Russia on the background electric activity of rat spinal cord single motoneurons in conditions of experimental hyperthyreosis

T. S. Khachatryan

A study of the role of a combined complex of mineral waters of Russia at experimental dysfunction of the thyroid gland – hyperthyreosis has been conducted at their combined use. The results of the register-purpose of background electric activity of single motoneurons of rat spinal cord have shown a stable normalizing effect of the picture of background activity under the action of a combined complex of mineral waters of Russia in hyperthyreosis.

Литература

1. *Андреасян А. С., Хачатрян Т. С.* Исследования комплексного влияния лидазы, тироксина и структурированной воды на электрическую активность одиночных пирамидных нейронов коры больших полушарий головного мозга крыс до и после гемисекции спинного мозга. *Ж. Вестник МАНЭБ*, 2007, т. 12, 4, с. 207 – 209.
2. *Мамаев В. А., Мухин Ю. В., Кромм Д. С.* Врачеватели древности: экскурс в историю. М., 1988, с. 12 – 17.
3. *Матинян Л. А., Киприян Т. К., Хачатрян Т. С.* Сравнительное изучение изменений частоты сердечного ритма у крыс при действии обыкновенной йодированной и йодированной талой воды. *Ж. Вестник МАНЭБ*, 2006, т. 11, 6, с. 176 – 177.
4. *Матинян Л. А., Нагапетян Х. О., Андреасян А. С., Киприян Т. К., Хачатрян Т. С.* Об усилении некоторых целебных воздействий. *Ж. Вестник МАНЭБ*, 2007, т. 12, 4, с. 157 – 159.

5. Davidson J. An epidemic of nonexistent iodine deficiency due to inappropriate urine iodide testing and reference ranges. *J. NZ Med J.*, 2009, 122, v. 1291, p. 109-10.
6. Drahota P., Rohovec J., Filipi P. et al. Mineralogical and geochemical controls of arsenic speciation and mobility under different redox conditions in soil, sediment and water at the Mokrsko-West gold deposit, Czech Republic. *J. Sci Total Environ.*, 2009, 407, v. 10, p. 3372-3384.
7. Dolomatov S. I., Zhukov V. A. Effect of exogenous thyroxine on renal ion-regulating and acid-secreting functions in white rats. *J. Aviakosm. Ekolog. Med.*, 2008, 42, v. 1, p. 62-63.
8. Efimenko N. V., Chalia E. N., Demina S. V. Use of drinking mineral waters in children with bronchial asthma and associated biliary tract diseases. *J. Vopr. Kurortol. Fizioter. Lech. Fiz. Kult.*, 2008, 5, p. 23-26.
9. Gomes M. T., Costa J. R., Oliveira J. A. The quantification of sodium in mineral waters using a quartz crystal microbalance. *J. Talanta*, 2003, 59, v. 2, p. 247-252.
10. Gujabidze N., Rukhadze R. Influence of experimental hyperthyreosis on hepatocytes' cell cycle in white mice. *J. Georgian Med News*, 2006, 131, p. 112-115.
11. Ivanovic B., Paunovic I., Nikcevic D. et al. Ambulatory arterial blood pressure monitoring in patients before and after thyroidectomy. *J. Vojnosanit. Pregl.*, 2008, 65, v. 2, p. 135-139.
12. Izzeldin S. H., Crawford M. A., Ghebremeskel K. Salt fortification with iodine: Sudan situation analysis. *J. Nutr Health*, 2009, 20, v. 1, p. 21-30.
13. Jorde R. "Subclinical" thyroid disease. *J. Tidsskr. Nor. Laegeforen.* (Norway), 2002, 122, v. 9, p. 938-940.
14. Kowalczyk E., Kopff E., Kopff M. et al. Effect of hyperthyreosis on the concentration of antioxidative vitamins and microelements. *J. Pol. Merkur. Lekarski.*, 2004, 17, v. 101, p. 520-522.
15. Lara F. J., Garcia-Campana A. M., Neuss C., Ales-Barrero F. Determination of sulfonamide residues in water samples by in-line solid-phase extraction-capillary electrophoresis. *J. Chromatogr. A*, 2009, 6, v. 15, p. 3372-3379.
16. Listewnik M. H., Birkenfeld B., Chosia M. et al. Occurrence of malignant lesions in patients referred to (131)I therapy due to benign thyroid diseases. *J. Endokrynol. Pol.*, 2006, 57, (Suppl A), p. 2-6.
17. Malenkovic V. et al. Cardiovascular manifestations of hyperthyroidism. Clinical significance and preoperative preparation. *J. Srp. Arh. Celok. Lek.*, 2000, 128, v. 11-12, p. 379-83.
18. Mattsson S., Johansson L., Jonsson H., Nosslin B. Radioactive iodine in thyroid medicine—how it started in Sweden and some of today's challenges. *J. Acta Oncol.*, 2006, 45, v. 8, p. 1031-1036.
19. Milejski P. et al. Clinical significance of oxidation and acetylation genetic polymorphism in patients with hyperthyreosis. *J. Endokrynol. Pol.*, 2006, 6, p. 605-611.
20. Nagy E. Treatment of hyperthyreosis. *J. Orv Hetil.*, 2005, 146, v. 7, p. 325-328.
21. Nojd P., Lindroos A. J., Smolander A., Derome J. et al. Artificial recharge of groundwater through sprinkling infiltration: Impacts on forest soil and the nutrient status and growth of Scots pine. *J. Sci. Total Environ.*, 2009, 407, v. 10, p. 3365-3371.
22. Schroner Z., Lazurova I. Affection of cardiovascular system in diabetic patients with thyroid dysfunctions. *J. Vnitr. Lek.*, 2006, 52, v. 11, p. 1069-1076.
23. Seghour A., Seghour F. Z. Radium and (40) K in Algerian bottled mineral waters and consequent doses. *J. Radiat. Prot. Dosimetry*, 2009, 133, v. 1, p. 50-57.
24. Swiecicka D., Garbos S. Investigation of concentration levels of chromium (VI) in bottled mineral and spring waters by high performance ion chromatography technique with application of postcolumn reaction with 1,5-diphenylcarbazine and VIS detection. *J. Rocz. Panstw. Zakl. Hig.*, 2008, 59, v. 4, p. 397-405.
25. Szymanska-Skrzypek A. et al. Hyperthyreosis as a cause of postoperative disorders after partial CO2 laser laryngectomy. *J. Otolaryngol. Pol.*, 2003, 57, v. 6, p. 867-869.
26. Valimaki M. J. Hyperthyreosis in Basedow's disease. *J. Duodecim*, 1998, 114, v. 5, p. 447-454.

Клиническая медицина

УДК 616-006.04-036.22

**Социологические и психосоциальные проблемы
врача-онколога****А.М.Галстян, А.З. Алексанян***Национальный центр онкологии им. В.А.Фанарджяна МЗ РА
0052, Ереван, Канакер, ул. Фанарджяна, 76*

Ключевые слова: онкология, психология, социология медицины, стресс, социальная адаптация, психологическая защита, законодательные акты

Социология медицины — это отрасль социологии, изучающая взаимосвязи и взаимоотношения в системе *медицина—общество*. Она является относительно молодой наукой, хотя частные психосоциальные вопросы взаимодействия врач—больной—общество существовали издревле и обсуждались в различных аспектах. Развитие медицины и ее аппаратной базы, обособление ряда новых узких медицинских специальностей и т.п., а также разработки со стороны государства юридических нормативных актов, направленных на регуляцию в рамках законов взаимоотношений *медицина—общество*, привели к становлению научной социологии медицины, предметом изучения которой, наряду со многими дисциплинами, является человек. Проблема эта весьма актуальна, особенно в развивающихся странах, в частности в Армении, где организация здравоохранения находится на стадии поисков путей оптимизации и требует осознания и анализа множества социологических и психосоциальных проблем.

Рыночные отношения в обществе внесли глубокие изменения и в сферу здравоохранения и медицины, сформулировав новые взаимоотношения и связи, проявляющиеся, в основном, усилением принципа соперничества между медицинскими учреждениями и отдельными врачами [3]. В медицине, где главенствующей ценностью всегда был только принцип гуманизма, внедрились и привились также и материально-утилитарные ценности, что не могло не внести изменения и в сферу отношений *врач—больной*.

Медицинская социология изучает те социальные факторы, которые приводят к развитию заболевания, — она ищет, регистрирует и анализирует факторы, которые скрываются за поведением человека и

изменениями его места в социальной среде. Жизненный путь каждого человека — это вереница событий, отмеченных личным участием субъекта, восприятием, оценкой и реакцией.

Реакция человека — это и определенное поведение в конкретной ситуации, и переживание случившегося [5]. При постоянной и многократной негативно-ответной реакции человека наступает перестройка личности, степень которой зависит от активной возможности личности в соответствии с закономерностями системного реагирования. Психотравмирующие обстоятельства диктуют человеку необходимость в силу личностных качеств найти возможности к самостоятельному разрешению ситуации. В психологии психотравмирующие ситуации описываются понятиями стресса, фрустрации, конфликта и кризиса. Стресс — широкое понятие, характеризующее состояние активации и напряжения организма, вызванное жизненной ситуацией, это неотъемлемая часть жизни, инструмент тренировки и повышения приспособительных потенций организма и личности [5].

В последние годы отмечается растущий интерес к исследованиям в области профессионального стресса в связи с его влиянием на работоспособность, производительность, качество труда, а главное — на состояние здоровья [8]. Здесь хочется отметить, что изучению профессионального психосоматического стресса на здоровье и жизнедеятельность медицинских работников уделяется незаслуженно мало внимания, более того, проблема даже игнорируется — ведь известно широко бытующее в народе выражение: „а что, врачи тоже болеют“.

Целью настоящей работы была попытка осветить некоторые социологические и психосоциальные вопросы онкологии с позиций врача-онколога.

Сложность медицинской профессии известна. Ещё А.П. Чехов писал: „Ни одна специальность не приносит столько мрачных переживаний и потрясений, как врачебная“. Причины возникновения рабочего стресса, равно как и существующие проблемные ситуации в деятельности медицинского работника, многообразны и постоянны и, в общем, можно сказать, обусловлены не только тяжелой профессиональной нагрузкой медика. Ведь в борьбе за здоровье и жизнь больного приходится распутывать весьма сложные и взаимосвязанные психоэмоциональные, нравственно-деонтологические, социально-экономические и другие проблемы больного и его близкого окружения. Не могут не сказаться при этом, кроме личностных качеств медицинского работника, его личные социальные и семейные условия, нарушения и недостатки в организации труда, несправедливые оценки со стороны руководства и членов коллектива и ряд других проблем.

В последние годы, когда показатели онкологической заболеваемости и смертности населения неуклонно возрастают, в обществе и медицине все более акцентируются психологические и психосоциаль-

ные аспекты онкологии. В медицине и обществе проблема онкологии и онкологического больного стоит особняком ввиду бытующего мнения о неизбежной фатальности рака (несмотря на существование других, не менее грозных заболеваний, страх к которым, однако, не так значителен). На наш взгляд, данная проблема должна рассматриваться с двух позиций: а) психосоциальное и психологическое состояние больного и его окружения (этот вопрос нами рассматривался ранее [2,3]) и б) тех, кто лечит больного (чему незаслуженно уделяется мало внимания или вопрос просто умалчивается). Как врачи-онкологи, так и средний и младший медицинский персонал, общающийся с больными, зачастую тяжелыми, иногда близкими к смерти (в стационарах и после их выписки, при проведении патронажа и диспансерного наблюдения), испытывают большие психологические нагрузки, связанные не только с человеческим психоэмоциональным фактором. Работа врача требует знаний и подготовки не только по своей основной специальности. В области онкологии от врача требуются, наряду с онкологией и смежными специальностями (радиология, лучевая терапия, терапия и др.), знания в области психологии и психотерапии для оказания психологической поддержки как пациенту, так и членам его семьи, окружению.

Высокий психоэмоциональный накал, характерный для работы в онкологическом учреждении, обусловлен, в основном, контактом с тяжелыми больными, вследствие чего у персонала ответная реакция развивается в виде сочувствия и сопереживания сильным эмоциям и страданиям людей. Это острее проявляется у работников с повышенным чувством ответственности и готовностью помогать за счет собственных личностных ресурсов. Развивается вовлечение в чувства пациентов, сопереживание и идентификация с больными, появляется страх перед заболеванием, и в качестве бессознательной защитной реакции от идентификации с больным появляется чувство обособленности и отчуждения, выражающееся иногда во враждебности или даже агрессивности к больному. Согласно О.В. Бухтоярову с соавт. [1], В.А.Ташлыкову [7], здоровым и относительно адаптированным людям (т.е. медперсоналу) присущи механизмы активной психологической защиты по типу „интеллектуализации“ (это чрезмерно „умственный“ способ преодоления стрессовых ситуаций путем логических установок и анализа) и „отрицания“ (стремление избегать угрожающей информации, чтобы она не доходила до сознания). По З.Фрейду, психологическая защита происходит путем „вытеснения“, т.е. устранения из сознания или удержания в бессознательном представлении неприемлемых мыслей и переживаний, что, однако, не исключает возможности ощущения вызванной ими тревоги [5].

Комплекс психоэмоциональных состояний, развивающихся в результате профессиональной деятельности у представителей коммуникативных профессий (врачи, учителя, адвокаты, консультирующие

психологи и психотерапевты и др.), связанных с оказанием помощи другому человеку, определяется как синдром „сгорания“ [9]. Помимо перечисленных выше, к синдрому „сгорания“ приводят повышенное чувство ответственности, переживания по поводу своей некомпетентности и самообвинение, непропорциональной самокритикой. Способствуют развитию и углублению данного синдрома напряженность и конфликты в профессиональной среде с нарушением межличностных отношений на всех уровнях, недостаточная поддержка или её отсутствие со стороны коллег, наличие личных житейских трудностей и проблем у медицинского работника, монотонность и рутинность работы. В конечном итоге развитие синдрома „сгорания“ приводит к ухудшению здоровья того, кто лечит, и негативно сказывается на качестве его работы.

Успешность врачебной деятельности, помимо профессиональной подготовленности, во многом зависит от того, умеет ли доктор рассматривать медицинские проблемы через призму личностного подхода, т.е. учитывать сознательное и бессознательное психическое состояние личности больного. При отсутствии коммуникационных барьеров в общении врача и пациента отношения приобретают доверительный характер, способствуют углублению обратной связи и, естественно, достижению и сохранению у пациента оптимального уровня психоэмоциональной жизнедеятельности, что, в свою очередь, стимулирует поведение врача. Как и при любой болезни, при таком грозном заболевании, как рак, значительно сужается круг интересов и взаимоотношений больного в личной, семейной, дружеской, рабочей и других сферах общения; пациент замыкается в себе, что усугубляет его стрессовое состояние и, естественно, отражается на взаимоотношениях с врачом и на лечебном процессе. С учетом социологических, медико-социальных и психологических особенностей в научную медицину введено понятие „онкологическая личность“ [3].

В рамках профессиональной деятельности врача могут быть субъективные мотивы, основанные на личных потребностях, ценностных ориентациях. И.В. Островская [6] отмечает три потребности, влияющие на деятельность индивида – это потребности в достижении, в аффилизации и доминировании. Особенно важна здесь потребность в доминировании – это стремление быть авторитетным, влиять на других, навязывать свои взгляды, стиль и способы решения проблемы, контролировать поведение, вызывать интерес общества к результатам своей деятельности.

Деятельность врача, особенно в последние годы, весьма тяжела. Здесь, с точки зрения медицинского труда, стресс – это часть работы в условиях постоянных реорганизаций и оптимизаций, требований достижения более высоких показателей в работе при постоянно сокращающихся ресурсах и финансировании, увеличении количества

требуемой медицинской и отчетной документации и пр. Все сказанное, а в онкологии также весьма тяжелый контингент больных, накладывающий и оказывающий на медперсонал выраженное психоэмоциональное давление, вызывает у врача неопределенность не только в отношении перспектив в результатах лечения пациента, но и путей достижения планируемых показателей деятельности, а также уверенности медперсонала в том, что он сохранит за собой место работы.

Психотравмирующие обстоятельства, характерные для профессиональной деятельности врача, приводят к стрессовым и кризисным ситуациям, усугубляются его личностными и семейно-бытовыми проблемами, неудовлетворительным финансово-экономическим положением, жизненными условиями и пр. Среди причин осложнений во взаимоотношениях врач-больной сегодня можно выделить и характерологические особенности современного больного. По мнению Н.В. Эльштейна [10], современный больной характеризуется возросшим информационным цензом, что не всегда сочетается с соответствующим уровнем образования и культуры и проявляется в неадекватной оценке и не понимании проблем, связанных со здоровьем, игнорированием общепринятых в обществе подходов к медицинским проблемам, неверием в научную медицину и, как следствие этого, обращением к нетрадиционным и народным методам лечения, самолечению.

Существование вышеперечисленных, а также ряда прочих проблемных ситуаций, естественно, присуще деятельности любой организации и системы в обществе. В медицине в системе *пациент – медицинский работник*, где в условиях постоянной „борьбы за жизнь“ частота, уровень, длительность и многие другие составляющие экстремальных и напряженных состояний в межличностных отношениях велики. Анализ причин и механизмов их развития позволяет разработать программы моделей и подходов по их предотвращению и преодолению. Весьма важным разделом при этом являются организационные и законодательные нормы правовой защищенности медицинского работника, о чем будет сказано ниже.

Таким образом, можно выделить основные причины психосоматического и психосоциального стресса медицинского работника:

- психоэмоциональный накал, характерный для работы в онкологическом учреждении;
- тяжелая специфика работы врачей-онкологов всех специальностей (хирург, радиолог, химиотерапевт), выполняемая на грани функциональных и физических возможностей больного;
- юридическая нерешенность вопроса об информированности онкологического больного о своем диагнозе;
- постоянный и непрерывный контакт с „носителями“ стресса, поскольку обстановка в стационаре, где сконцентрированы больные злокачественными опухолями с присущими им и их

- близким психологическими и житейскими проблемами, существенно отличается от других больниц;
- работа, которая предполагает „борьбу за жизнь“, – у более половины больных диагностируются запущенные, III-IV стадии, заболевания;
 - заниженное отношение общества к профессии онколога (низкий престиж специальности);
 - отсутствие гарантий излечения у курируемых пациентов;
 - отсутствие правовой регламентированности и ответственности за санкционированные и несанкционированные профессиональные и психоэмоциональные действия;
 - экономические, социальные, жилищно-бытовые и др. неудовлетворительные условия медперсонала;
 - низкая экономическая и слабая психологическая мотивация труда;
 - отсутствие механизмов продвижения по службе;
 - необходимость работать во „внеурочное“ время, нарушение режимов питания и сна в дни дежурств;
 - непрерывно увеличивающееся количество писанины, зачастую ненужной лечебной, отчетной и подотчетной документации;
 - отсутствие и/или низкий уровень знаний по таким тематикам, как человековедение, медицинская психология, психология пациента, социология медицины и пр.;
 - плохие условия труда медработника, неудовлетворительная оснащенность медикаментами, диагностической и лечебной аппаратурой и инструментарием;
 - ролевые и административные конфликты ввиду нечеткого формулирования и установления профессиональных позиций, обязанностей и ресурсов;
 - отсутствие сбалансированных коллегиальных, партнерских отношений в коллективе и службах (отделениях).

Думаем, можно ограничить перечисление медико-этических и других проблем в онкологии, хотя их гораздо больше.

Наличие их, выраженность, частота, уровень проявления и пр., естественно, переменны в зависимости от личностных, профессиональных и других характеристик членов коллектива, характера административно-управленческих решений, равно как и социально-экономического, политического и других факторов и параметров общества и многого другого.

Механизмы социальной адаптации и психологической защиты личности весьма переменны, многообразны и специфичны для каждого индивида (и социального строя, общества). Весьма интересна концепция о существовании наряду с иммунной защитой организма (биологического заслона от любых проявлений чужеродности) аналогичной

системы психологической защиты личности, которая является своеобразной бессознательной системой стабилизации, направленной на устранение или сведение к минимуму проявлений стрессовых ситуаций [4]. Из предлагаемого в научном мире множества моделей, программ и методов по усилению психологической защиты личности наиболее действенными являются регулярные проверки и устранение стрессовых факторов, использование оздоровительных программ (личных и коллективных) и программ взаимопомощи, включая консультации психолога.

В данной работе считаем необходимым акцентировать также две проблемы. *Первая* – настало время для выработки законодательных нормативных правовых актов как деятельности врача-онколога, так и системы *врач – пациент* (в общем понятии и применительно к онкологии, в частности).

Принципы и нормативы онкологической службы, основанные на законодательной базе и регламентированные советскими установками, устарели, не функционируют и не оправдывают себя. Сегодняшние потребности диктуют необходимость пересмотра и/или обновления существующих законодательных актов – это касается всех сфер и звеньев онкологической помощи: оснащенность и штатное расписание амбулаторно-поликлинического звена, профильность госпитализации больных, оснащенность диагностической и лечебной аппаратурой и оборудованием диагностических подразделений и стационаров, медикаментозное обеспечение клиник и пр. Децентрализация организации здравоохранения и проводимые в последние годы различные программы его оптимизации, приватизации, введение системы медицинского страхования, института семейного врача и др. (процессы затянулись и не имеют тенденции к оптимальному разрешению) пока ещё не привели к желаемым результатам.

Отсутствуют какие бы то ни были медицинские и юридически обоснованные подходы ко многим профессиональным и общечеловеческим аспектам и канонам деятельности онколога. Например, один из широко дискутируемых вопросов – говорить ли правду онкологическому больному о его заболевании. Несмотря на наличие диаметрально противоположных мнений, думается, одними лишь дискуссиями вопрос никогда не будет решен, хотя в проекте закона РА „О здравоохранении“ отмечено, что больной имеет право знать о своей диагнозе. Мы считаем необходимым сформировать в области онкологии комплекс морально-этических ценностей и канонов и назвать его „кодексом онкоэтики“ [3].

Другая проблема – обосновано ли проведение интенсивной терапии и реабилитационных мероприятий у инкурабельных больных злокачественными новообразованиями в терминальной стадии, обрекая больных и их близких на дополнительные страдания, медицинский

персонал – на неперспективные в прогностическом плане манипуляции и действия, а лечебное учреждение – на неоправданные расходы и перегрузку. (Мы осознаем, что с позиций гуманности эти доводы спорны, хотя в советское время существовал приказ МЗ СССР от 1975г., запрещающий (не рекомендуящий) проведение реанимационных мероприятий у онкологических больных в IV стадии заболевания.)

Другой вопрос, также требующий, как нам кажется, внимания, – это необходимость пересмотра размеров оплаты труда медработников в сфере онкологии с учетом специфики труда по аналогии с фтизиатрией, психиатрией и др. специальностями. При этом, естественно, повышение размеров оклада у всех, без дифференциации ряда характеристик, как, например, качество работы, степень квалификации и загруженности, трудовой стаж, объем выполняемой работы и т.п., будет нецелесообразно. Думается, критериями (по аналогиям, принятым в лечебных, в том числе, онкологических, клиниках многих стран) могут быть три основных показателя эффективности деятельности сотрудника: лечебная деятельность (квалификация, должность, объем и сложность выполняемой работы и пр.); научная (наличие ученой степени, активность в научной деятельности – публикации, участие в научных форумах и пр.), педагогическая и просветительная деятельность, совмещенная с лечебной.

Помимо материальной мотивации и стимуляции деятельности врача-онколога, внедрение такого принципа оценки и оплаты труда будет служить стимулом к активизации его научного роста, повышению уровня компетентности и профессионализма, совершенствованию непрерывного медицинского образования, а также повысит престижность онкологической службы, что будет способствовать повышению эффективности лечения больных.

Мы полагаем, что вследствие сложности, противоречивости и неполноты освещенных вопросов не все будут согласны с нашим видением проблем, оформленным в течение нескольких десятилетий работы в сфере онкологии. Поэтому приглашаем к дискуссии и обсуждению высказанных мыслей, что может послужить основой для принятия нужных и правильных решений.

Поступила 29.07.09

Բժիշկ-ուռուցքաբանի սոցիոլոգիական և հոգեսոցիալական խնդիրները

Հ.Մ. Գալստյան, Ա.Զ. Ալեքսանյան

Վերլուծվում են բժիշկ-ուռուցքաբանի սոցիոլոգիական և հոգե-սոցիալական խնդիրները, որն աշխատում է ուռուցքաբանական ծառայությանը բնորոշ բարձր հոգեկան և էմոցիոնալ լարվածության պայմաններում, սթրես կրողների՝ ուռուցքով հիվանդների և նրանց շրջապատի հետ մշտական ու անընդմեջ շփման մեջ: Հիմնավորվում է ուռուցքաբանության բնագավառում նորմատիվային և օրենսդրական ակտերի մշակման անհրաժեշտությունը:

Sociological and psychosocial problems of the doctors-oncologists

H.M. Galstyan, A.Z. Alexanyan

Psychosocial and sociological problems of the doctors-oncologists are analyzed, who work in conditions of high psychosocial exertion, which is characteristic for oncological service at constant and continues contact with the stress-carriers. The necessity of development of normative and legislative acts in the field of oncology is demonstrated.

Литература

1. Бухтояров О.В., Кожевников В.С., Шишков А.А. и др. Психологическая и иммунная защита онкологических больных—две составляющие одной проблемы. Вопросы онкологии, 2005, т. 51, 6, с. 703-707.
2. Галстян А.М., Алексанян А.З. Психологические аспекты онкологии. Вестник хирургии Армении, 2003, 4, с. 34-40.
3. Галстян А.М., Кджанян М.Г., Кджанян А.М. Некоторые актуальные этические, правовые и социально-психологические вопросы в онкологии. Научно-медицинский журнал. НИЗ МЗ РА. Ереван, 2006, 1, с. 35-40.
4. Грановская Р.М., Никольская И.М. Защита личности: психологические механизмы. СПб., 1999.
5. Губарев Ю.М., Макиенко В.В. Психосоциальные проблемы семейной медицины. СПб., 1997.
6. Островская И.В. Особенности профессионального общения медицинской сестры с пациентом. Пособие для врачей. СПб., 1992, с. 72-74.
7. Ташилов В.А. Психологическая защита у больных неврозами и психосоматическими расстройствами. Пособие для врачей. СПб., 1992.
8. Шпаковская Е.В. Социологический анализ проблем и перспектив организации деятельности медицинской сестры. Матер. VI ежегодной Российской онкологической конференции. М., 2002, с. 74-75.

9. *Чулкова В.А.* Синдром профессионального „сгорания” в работе медицинских сестер. Пособие для врачей. СПб., 1992, с. 71-72.
10. *Эльштейн Н.В.* Взаимоотношения врача и пациента в меняющемся времени. Русский медицинский журнал, 1996, с. 6-20.

УДК 616.98

Эпидемиологические аспекты иерсиниозов в Армении

Т.С. Хачатрян, Ю.Т. Алексанян

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

Ключевые слова: *Yersinia enterocolitica*, эпидемиология, распространенность, факторы передачи

Одно из ведущих мест в структуре этиологически нерасшифрованных кишечных нозоформ, равно как и среди трудно диагностируемых инфекций, занимает в Армении иерсиниоз. В последние годы повсеместно отмечается отчетливое оживление заболеваемости иерсиниозами за счет не только статистического, но и истинного роста, увеличения числа городов и территорий, где регистрируется эта инфекция. Об этом свидетельствуют многочисленные исследования, проведенные в Москве, Санкт-Петербурге, Новосибирске, на Чукотке, Дальнем Востоке, в Беларуси и др. [2,3]. На отдельных территориях Российской Федерации заболеваемость составляет 40-50 и достигает даже 138 на 100 000 населения [16]. Возбудитель иерсиниоза впервые выделен и описан в США Шлефстейн и Колеман в 1939 г. [26]. Первые случаи заболевания людей были зарегистрированы в 1962-63 гг. во Франции, Бельгии и Швеции [13]. В России в 1968 г. было сообщено о выделении иерсинии из аппендикулярного отростка больной [1].

Интерес к иерсиниозу значительно углубился с 70-х годов в связи с уточнением существенной, всевозрастающей роли иерсиний в патологии человека. Рост заболеваемости иерсиниозом связан со способностью возбудителей размножаться при низких температурах, расширением сети общественного питания, длительным хранением овощей и фруктов в условиях овощехранилищ и холодильников.

Актуальность иерсиниозов, их самостоятельное место как в кишечной, так и в целом в инфекционной патологии человека доказана неоспоримо и не вызывает сомнений. Широкое распространение иерсиниозов, хотя и в различных процентных соотношениях, отмечается практически во всех регионах земного шара (от 7% в Италии и 24% в Румынии до 37-45% в Бельгии и Германии) [22,27,28]. Заболевания людей зарегистрированы во всех государствах Европы,

Америки и Африки, в Японии и в большинстве других азиатских стран. Однако уровень заболеваемости в развитых странах резко колеблется. Значительно выше он в странах с высоким экономическим уровнем и развитой пищевой промышленностью.

Наблюдения исследователей показали, что иерсинии при различных патологиях играют гораздо большую роль, чем принято считать, а небольшой процент выделения этих возбудителей объясняют недостаточным опытом работы с последними и отсутствием чувствительной унифицированной методики выделения. *Yersinia enterocolitica* отводится второе место после сальмонелл среди возбудителей спорадического бактериального гастроэнтероколита [11].

По мнению Л.М.Мхитаряна (1998), лабораторная диагностика болезни в Армении налажена лишь в НИИ эпидемиологии Минздрава РА, что и объясняет запоздалое и, зачастую, неадекватное лечение, ущажение хронических и резидуальных исходов [9].

Основным клиническим проявлением иерсиниозной инфекции является ее гастроэнтероколитическая форма с симптомами поражения желудочно-кишечного тракта в виде гастроэнтерита, энтероколита, гастроэнтероколита, мезентериального лимфаденита, терминального илеита. Однако всеми учеными единогласно отмечается полиморфизм клинических проявлений заболевания.

Иерсинии могут явиться причиной поражения оболочек мозга с обнаружением их в спинномозговой жидкости больных генерализованными формами менингококковой инфекции [10,12]. Описаны случаи пневмоний, гнойных плевритов, при которых из плевральной жидкости и гноя, полученного при пункции, выделяли иерсинии [17]. Наблюдались больные с различными проявлениями воспалительного процесса в глазу (острый передний увеит, конъюнктивит) [23,25], кожными патологиями (рожеподобные заболевания, кожные абсцессы), вызванными иерсиниями [19,21]. Большой ряд исследователей описывают больных с поражением печени (гепатитами, абсцессами печени) при иерсиниозе и псевдотуберкулезе [4,6–8]. Частым проявлением иерсиниозной инфекции является суставная патология, в частности, реактивные моно- и полиартриты, синдромы Рейтера и Лефгрена, узловатая эритема. В последние годы доказана роль иерсиний в формировании коллагенозов: болезни Бехтерева, системной красной волчанки и др. [18,24,29]. Обсуждается также вопрос о значении иерсиниозной инфекции в возникновении диффузно-токсического зоба, тиреоидита Хашимото и других дисфункций щитовидной железы. По данным С.М.Сидельниковой (1983), среди заболеваний, относимых к реактивным синдромам, иерсиниозному артриту отводится значительная роль – поражение суставов при этой патологии встречается более чем у 30% больных и считается одним из проявлений инфекционной аллергии [14]. Существуют представления о клинических вариантах и возможных внутри-

брюшинных осложнениях иерсиниоза. Ряд случаев иерсиниозных аппендицитов описан в Чехословакии [20]. Однако некоторые исследователи случаи кишечного иерсиниоза, проявляющиеся клинической картиной «острого живота», интерпретируют как атипичное его течение [15]. В последние годы иерсиниоз около 10% случаев встречается у больных СПИДом. Этот факт затрудняет окончательное объяснение того, является ли иерсиниоз при гематологических патологиях, таких как острый лейкоз, лимфогранулематоз, самостоятельным заболеванием или он развивается на фоне иммунодефицита.

Материал и методы

В целом за период работы были проведены лабораторные обследования 919 больных острыми кишечными инфекциями (ОКИ), в том числе 451 больного ОКИ без учета у них клинической симптоматики и течения заболевания и 468 – с тяжелым течением ОКИ и наличием сопутствующих, осложняющих основное заболевание, с учетом характерного иерсиниозу полиморфизма клинических проявлений.

На обследование по поводу иерсиниоза поступают больные практически со всех детских и взрослых инфекционных, соматических и узкопрофильных клиник и поликлиник г.Еревана, отдельных городов и районов республики.

У больных проводились бактериологические и серологические исследования; материалом служили фекалии, моча, кровь, в отдельных случаях – экскрет из зева и синовиальная жидкость, сыворотка крови.

С целью определения циркуляции иерсиний в окружающей среде и нахождения вероятных факторов передачи инфекции проведено исследование пищевых продуктов и объектов окружающей среды на предприятиях их обработки и хранения.

Исследовано молоко на всех этапах технологического процесса его получения и переработки до готового к реализации, а также предметы окружающей среды на молочном комбинате.

Исследованы овощи, фрукты длительного хранения и тары, контейнеры для их хранения на овощехранилище, а также летне-осенние овощи и зелень, взятые в магазинах.

За период работы выделены 237 штаммов *Yersinia enterocolitica* и 11 штаммов *Yersinia pseudotuberculosis*, патогенных для человека сероваров.

В работе использованы эпидемиологический (в том числе и ретроспективный) анализ, бактериологический, серологический и статистический методы исследования.

Бактериологические и серологические обследования людей на иерсиниоз проводились по методике, разработанной в лаборатории

эпидемиологии сапронозов Центрального НИИ эпидемиологии МЗ СССР (Москва).

Бактериологическое исследование молока, фруктов, овощей и зелени проводилось с учетом необходимости угнетения термо- и холодоустойчивой микрофлоры, возможно присутствующей в названных пищевых продуктах.

Для статистической обработки полученных результатов использовали определение относительной и средней ошибки показателей, коэффициента корреляции и оценку достоверности разности показателей.

Результаты и обсуждение

В Армении отмечена динамика обследовавшихся на иерсиниоз, что свидетельствует о повышении осведомленности лечащих врачей о клинике и осложнениях заболевания. Динамика отмечается также в выявляемости иерсиниозов среди обследованных больных. Этот факт служит свидетельством как улучшения качества лабораторной диагностики, так и реального повышения заболеваемости иерсиниозами. Превалирующее большинство заболеваний (95%) диагностируется как *иерсиниоз* – вызывается возбудителем *Yersinia enterocolitica*, 2% – *псевдотуберкулез* – вызывается *Yersinia pseudotuberculosis* (в Сибири псевдотуберкулез занимает первое место среди природно-очаговых инфекций бактериальной этиологии; на его долю приходится 65% всех заболеваний псевдотуберкулезом в стране; Новосибирскую область относят к территориям с высоким уровнем заболеваемости, который превышает федеральный показатель в 6 раз [5]) и 3% – микстинфекции, вызванные одновременным поражением обоими возбудителями. Диагноз устанавливается только после получения результатов соответствующих бактериологических и серологических исследований. Частота находок иерсиниоза серологическими исследованиями гораздо выше (58,3%), чем бактериологическими (7,8%). В 41,7% случаев диагноз подтверждался высевам иерсиний, при этом в 81,4% случаев из них обнаружение возбудителя сопровождалось выявлением специфических антител к нему, что оценивается как достоверное заболевание. Иерсинии обнаруживались в испражнениях, моче и крови, причем исследование наряду с фекалиями, кровью и мочой позволяет увеличить высев *Yersinia enterocolitica* на 8,5%. Больные поступают с различными диагнозами, однако в основе всех случаев лежит кишечный синдром. Процентное распределение больных по диагнозам следующее: 34,8% – суставная патология, периодическая болезнь (?) – 22,4%, гастродуоденит – 12,5%, гепатит – 10,3%, миокардит – 9,2%, гематологическая патология – 7,7%, “псевдоаппендицит” – 7,3%, субфебрильная температура неустановленной этиологии (пневмония?) – 6,1%.

У 4,8% больных основному заболеванию сопутствовали аллергическая сыпь, осложнения глазными заболеваниями (в частности, конъюнктивитом). Наибольший процент обнаружения иерсиниоза отмечен в группе больных с артрологическими проявлениями – 29,9% всех положительных случаев. У больных с подозрением на периодическую болезнь установлен иерсиниоз в 15,2% случаев. Этот показатель очень важен, так как курс целенаправленной антибиотикотерапии может избавить больного от тяжелейшего недуга даже при условии предварительного назначения больным колхицина. Наши исследования указывают еще на одну интересную деталь – у 20,2% положительных на иерсиниоз больных заболевание сопровождается дисбактериозом; при этом иерсинии обнаруживались бактериологически в моче или в крови. На этот же факт указывают В.Ф.Кузнецов с соавт. (1994), установившие, что у больных иерсиниозами, независимо от этиологии и формы клинических проявлений, имеются нарушения микрофлоры кишечника в виде дисбактериоза различной степени, и предложившие для большей эффективности введение в курс лечения больных биопрепаратов (лактобацилл и бифидумбактерий).

Установлены факторы передачи иерсиниозной инфекции в условиях республики, а также изучены ее эпидемиологические закономерности. Выяснение факторов передачи инфекции осуществлялось путем изучения эпидемиологического анамнеза больных и бактериологического обследования предполагаемых продуктов питания, участвующих в передаче инфекции (овощи, фрукты, молоко и др.) Эпидемиологическое обследование очагов иерсиниоза установило, что 23,9% больных связывали заболевание с употреблением овощей, фруктов и приготовленных из них салатов и соков, 6,8% – молока и молочных продуктов (в том числе 1% – мороженого), 10,6% – мяса (в том числе 2,2% – куриного), 3,8% – яиц.



Рис. 1. Обсемененность *Yersinia enterocolitica* различных видов овощей и фруктов длительного хранения

В Армении наиболее инфицированными из овощей длительного хранения являются репчатый лук (12%) и свекла (11%) (рис.1). При этом отмечено четкое нарастание обсемененности продуктов иерсиниями по мере их хранения от 0,8% осенью до 6% зимой и до 16% к периоду полного освобождения камер хранилища весной.

Высокий процент обсемененности иерсиниями летних овощей, из коих наиболее инфицированы летний редис (19%), свежие огурцы (16%) и зелень (8%), поддерживает определенный уровень заболеваемости в жаркие месяцы (таблица).

Таблица

Обнаружение *Yersinia enterocolitica* в летний период года

Наименование продукта	Число исследо- ванных проб	Из них выделены иерсинии	
		абсолютное число	$M \pm m$
Зелень	37	3	$8,1 \pm 4,5$
Редис летний	70	13	$18,6 \pm 4,7$
Огурцы свежие	83	13	$15,7 \pm 4,0$
Помидоры	104	6	$5,8 \pm 2,3$
Баклажаны	87	5	$5,7 \pm 2,5$
Всего	381	40	$10,5 \pm 1,6$

Иерсинии обнаруживаются в молоке на всех этапах его получения – сырое молоко и молочный порошок (по 5%), технической переработки – пастеризованное охлажденное молоко (3%) и реализации – расфасованное в тару питьевое молоко (3,1%); инфицированы также технологическое оборудование и инвентарь (2,7%). Относительно высокую инфицированность пастеризованного молока можно объяснить недостаточной экспозицией температурного режима в пастеризационных установках, хотя не исключено также вторичное заражение молока через фасовочную тару, о чем свидетельствует обнаружение бактерий в 0,8% проб из полиэтиленовых пакетов, не подлежащих дальнейшей обработке.

Иерсиниоз, как кишечная инфекция, характеризуется сезонностью в распределении заболеваний. Анализ частоты обнаружения иерсиниоза выявил отчетливую зимне-весеннюю сезонность; в этот период регистрируется, в среднем, 82,2% всех случаев за год.

При сравнении помесечного распределения выявленных забо-

леваний иерсиниозом и ОКИ неустановленной этиологии отмечены отчетливые различия сезонных особенностей указанных заболеваний. В заболеваемости иерсиниозом выявлена выраженная зимне-весенняя сезонность, нерасшифрованных ОКИ – летне-осенняя (рис. 2).

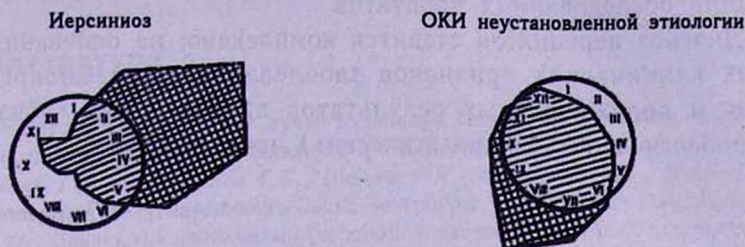


Рис. 2. Помесячное распределение числа заболеваний иерсиниозами и острыми кишечными инфекциями неустановленной этиологии в г. Ереване

Ущерб, наносимый народному хозяйству любым заболеванием, в том числе и инфекционным, в значительной степени определяется возрастным составом заболевших.

Отчетливые различия установлены при сравнении возрастного распределения выявленных заболеваний иерсиниозом и ОКИ неустановленной этиологии. Максимальное число заболеваний нерасшифрованных ОКИ приходится на возраст до 2 лет, а иерсиниозом – на наиболее социально активные возрастные группы от 20 до 49 лет и снижается начиная с 50 лет, что, возможно, связано с возрастными особенностями организма (рис. 3).

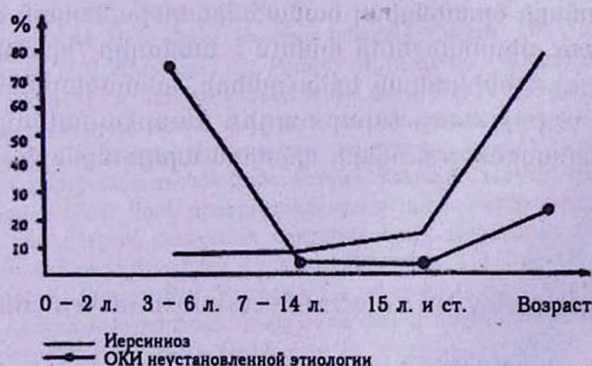


Рис. 3. Возрастное распределение числа заболеваний иерсиниозами и острыми кишечными инфекциями неустановленной этиологии в г. Ереване

Таким образом, результаты многолетних собственных исследований свидетельствуют о том, что в группе острых кишечных заболеваний иерсиниоз является отдельной нозологической единицей с боль-

шим полиморфизмом клинических проявлений и осложнений и с самостоятельными эпидемиологическими параметрами.

Ретроспективно установлена инфицированность возбудителями иерсиниозов тех пищевых продуктов, на которые часто указывают больные в анамнезе, и доказана потенциальная эпидемиологическая опасность обследованных продуктов.

Диагноз иерсиниоза ставится комплексно: на основании характерных клинических признаков заболевания, эпидемиологических данных и положительных результатов лабораторных (обязательно бактериологических и серологических) исследований.

Поступила 20.08.09

Իերսինիոզների համաճարակաբանական առաջնությունները Հայաստանում

S.Ս.Խաչատրյան, Յու.Թ.Ալեքսանյան

Երկարամյա հետազոտությունների արդյունքները վկայում են այն մասին, որ սուր աղիքային հիվանդությունների խմբում իերսինիոզը համարվում է առանձին նոզոլոգիական միավոր կլինիկական արտահայտումների մեծ բազմազանությամբ և ինքնուրույն համաճարակաբանական պարամետրերով:

Ռետրոսպեկտիվ բացահայտված է իերսինիոզների հարուցիչներով այն սննդամթերքների վարակվածությունը, որոնք հաճախակի մատնանշում են հիվանդները իրենց ամամենեզում, ապացուցված է հետազոտված մթերքների պոտենցիալ համաճարակաբանական վտանգը:

Իերսինիոզ ախտորոշումը դրվում է համալիր՝ հիմնված հիվանդությանը բնորոշ կլինիկական երևույթների, համաճարակաբանական տվյալների և լաբորատոր (պարտադիր մանրէաբանական և շճաբանական) հետազոտությունների դրական արդյունքների վրա:

Epidemiological aspects of yersiniosis in Armenia

T.S.Khachatryan, Yu.T.Aleksanyan

The results of own several years' investigations demonstrate that in the group of acute intestinal diseases yersiniosis appears as a separate nosological unit with great polymorphic clinical manifestations and complications, and independent epidemiological exponents.

The retrospective method has determined the pollution with yersinia agents

of those food products, to which patients frequently indicate in there anamnesis, and proved the potencial epidemiological danger of the inspected products.

Yersiniosis is diagnosed complexly on basis of the typical clinical signs, epidemiological data and positive results (bacteriological and serological) of laboratory investigations.

Литература

1. Белова М.А., Ющенко Г.В. Случай выделения *Yersinia enterocolitica* от человека. Журн.микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии, 1978, 9, с.148-150.
2. Волкова Г.В., Степанова Г.С., Ценева Г.Я., Кутасова Т.Б., Макарова Г.В. Псевдотуберкулез и иерсиниоз в Санкт-Петербурге. Современные тенденции. Инфекции, обусловленные иерсиниями (иерсиниоз, псевдотуберкулез), и другие актуальные инфекции. Материалы международной конференции. СПб., 2000, с. 9-10.
3. Зубрицкий П.К. Иерсиниозная инфекция в республике Беларусь. Материалы международной конференции. СПб., 2000, с. 21.
4. Зуевская С.Н., Белая О.Ф., Волчкова Е.В., Алленов М.Н., Ручкина И.Н., Иванова И.В. Роль антигенов иерсиний в патогенезе холестатического варианта острого вирусного гепатита. Материалы международной конференции. СПб., 2000, с. 22.
5. Иванова Л.К., Чеснокова М.В., Климов В.Т. и др. Псевдотуберкулез в Новосибирской области и пути совершенствования эпидемиологического надзора. Эпидемиология и инфекционные болезни, М., 2007, 6, с.7-11.
6. Куприна Н.П., Коноплина Л.М., Журавец Э.А., Илунина Л.М., Шмыкова Е.И., Муха Т.А., Холошина А.Я. Клиническая характеристика гепатитов иерсиниозной этиологии у детей. Материалы международной конференции. СПб., 2000, с.30.
7. Лобзин Ю.В., Семенин А.В., Фионосов Ю.П., Дискаленко Ж.В., Васильев В.В., Окундава В.Г. Характеристика псевдотуберкулезной инфекции в организованном коллективе. Сообщение 2. Клиника псевдотуберкулеза у лиц молодого возраста. Материалы международной конференции. СПб., 2000, с. 33.
8. Мустафаева Э.М., Маматкулов И.Х. О положительных серологических находках иерсиниоза у больных острым вирусным гепатитом С. Материалы международной конференции. СПб., 2000, с.40-41.
9. Мхитарян Л.М. Иерсиниоз. Учебное пособие. Ереван, 1998, с.4.
10. Покровская Н.Я., Ющенко Г.В., Райнер М.А., Дунаев В.И. Обнаружение иерсиний у детей, больных менингококковой инфекцией. В кн.: Актуальные вопросы эпидемиологии, микробиологии, иммунологии кишечных инфекционных заболеваний. Материалы 4-го съезда гигиенистов, санитарных врачей, эпидемиологов, микробиологов и инфекционистов Узбекистана, Ташкент, август, 1980, с. 264.
11. Проскурина Л.Н. Роль простагландинов и циклических нуклеотидов в развитии диареи при острых кишечных бактериальных инфекциях (Обзор литературы). Медицинский реферативный журнал, 1986, разд. 3, 4, с.38-42.
12. Райнер М.А., Дунаев В.И. Выделение у детей из ликвора микробов рода иерсиний. В кн.: Актуальные вопросы эпидемиологии и инфекционных болезней (Сборник научных трудов), М., 1991, вып.8, с.44-46.
13. Распространение *Yersinia enterocolitica* инфекций, вызванных в мировом масштабе. Хроника ВОЗ, Женева, апрель. 1977, т. 31, 4, с.216-218.
14. Сидельникова С.М., Агабабова Э.Р., Ивлева Л.В. Иерсиниозная артропатия: некоторые клинические и диагностические аспекты. Тер. архив, 1983, М., т.55, 7, с.77-81.
15. Юсупова Р.С., Горловская Э.В., Хакимов Н.М. Вспышка иерсиниоза в Актанышском районе Республики Татарстан. Материалы международной конференции. СПб., 2000, с.74-75.

16. Ющенко Г.В. Псевдотуберкулез и иерсиниоз: эпидемиологические и экологические аспекты. Инфекции, обусловленные иерсиниями (иерсиниоз, псевдотуберкулез), и другие актуальные инфекции. Материалы международной конференции. СПб., 2000, с.2.
17. Anxolabehere F., Faucqueur B., Proust I. Pleuresie purulente a Yersinia enterocolitica. Med. et malad. infec., 1983, vol.13, 2, p.90-93.
18. Dutra A.M., Hofer E. Pesquisa de Yersinia enterocolitica em pacientes reumaticos. Rev. microbiol., 1986, vol.17, 1, p. 58-63.
19. Hagen A.G., Larsen I., Nordbo Berge L. Scand. J. Infect. Dis., 1984, vol. 6, p. 101-102.
20. Kadlckova E., Sebestik V., Janouskova I. et al. Isolace Yersinia enterocolitica u detskych apendicitid. Cas. Lek. Ces., 1989, 38, p.1159-1160.
21. Lewis J.F., Alexander I.- Am. J. Clin. Path., 1986, vol. 66, p. 1016-1018.
22. Marriott D.I.E., Taylor S., Dorman D.C. Yersinia enterocolitica infection in children. Med. J. Austr., 1985, vol.143, 11, p. 489-492.
23. Mattila L., Granfors K., Toivanen A. Acute anterior uveitis after yersinia infection. Brit. J. Ophthalmol., 1989, vol.66, 3, p. 209-212.
24. Medicis P., Dreyfus P., Mollaret H.H. Manifestations articulaires et Yersinia pseudotuberculosis. Confrontation de la clinique et de la biologie. Rev. rhum., 1984, vol.51, 7-8, p. 381-388.
25. Saari K.M., Laitinen O., Leirisalo M., Saari R. Ocular inflammation associated with Yersinia infection. Amer. J. Ophthalmol., 1990, vol.89, 1, p. 84-95.
26. Schleifstein I., Coleman M.B. An unidentified microorganism resembling B.liquierii and Pasterella pseudotuberculosis, and pathogenic for man. New York State Journal of Medicine, 1939, 39, p. 1749-1753.
27. Stefanelli S., Ceccarelli M., Paladini A. Isolamento di Yersinia enterocolitica in pazienti con enterite acuta a Pisa. Ann. Ist. super. sanita, 1986, vol.22, 3, p. 997-999.
28. Wauters G., Vandepitte Y. Surveillance des infections a Yersinia enterocolitica en Belgique. Rev. Assoc. belge. technol. lab., 1993, vol.10, 6, p. 271-275.
29. Williams G.E., Calin A., Gospe S.R., Miller J.I. Post-Yersinia arthritis. West.J.Med., 1990, vol.132, 6., p. 535-539.

Օնկոլոգիական հիվանդների B և C հեպատիտների վիրուսներով վարակվածության բնութագիրը

Հ.Լ. Ղազինյան

ՀՀ ԱՆ «Նորք» ինֆեկցիոն կլինիկական հիվանդանոց
0047, Երևան, Արմենական 153

Բանալի բառեր. սուիդ ուռուցքներ, օնկոհեմատոլոգիա, B հեպատիտ, C հեպատիտ, հիվանդներ, վարակվածության դրոշմներ

Պարենտերալ վիրուսային հեպատիտները, մասնավորապես B և C հեպատիտները (HB, HC), շարունակում են դասվել հանրային առողջության կարևորագույն հիմնախնդիրների շարքին [9] :

Ըստ Համաշխարհային առողջապահության կազմակերպության տվյալների, ներկա ժամանակում HB-ի բնութագիրը հետևյալն է՝ աշխարհի ազգաբնակչության 1/3-ի մոտ հայտնաբերված են HB վիրուսի դրոշմներ, որոնք վկայում են կրած վարակի մասին, ընդ որում նրանցից 400 մլն վարակվածներ պահպանվում են որպես քրոնիկ վիրուսակիրներ, ապահովելով վիրուսային B հեպատիտի համաճարակաբանական լարվածությունը առ այսօր [10] :

Չնայած, որ HC վիրուսը (HCV)՝ որպես առանձին հեպատոտրոպ հարուցիչ հայտնաբերվել է ոչ շատ վաղուց (2 տասնամյակ), բայց արդեն աշխարհի ազգաբնակչության 200 մլն-ը (ազգաբնակչության 2-3%) համարվում է վարակված HCV-ինֆեկցիայով: Ավելին, HC վիրուսային ինֆեկցիայի կանխատեսումը խոստանում է վարակվածների թվի կրկնակի աճ գալիք 7-8 տարիների ընթացքում, ապահովելով հավասարությունը HB վիրուսի տարածվածության մակարդակին: HCV վարակվածների թվի աճի հետ մեկտեղ կանխատեսվում է նաև HCV-առոցացված հիվանդությունների և բարդությունների աճ 2-ից 3 անգամ [11-13] :

Հանրահայտ է, որ որոշակի տարածքներում հեպատիտների տարածման ծավալներն ունեն *այսբերգի* տեսք, որտեղ հիվանդացության պաշտոնապես գրանցված տվյալները հանդիսանում են *այսբերգի* գագաթը [1]: Այս տեսանկյունից խիստ կարևորվում է վարակների ջնջված անախտանիշ ձևերի հայտնաբերումը առավելապես վարակվածության առումով բարձր ռիսկի խմբերում, որոնց մեջ առանձնակի տեղ են զբաղեցնում օնկոլոգիական հիվանդները: Այդ հիվանդների HB և HC վիրուսների ձեռքբերման հավանականությունը բազմակի փաստարկված է [2,7,15]:

Վարակելիությանը նպաստող ռիսկի գործոններից կարելի է նշել

հիվանդների մոտ իմունիտետի խորը դեպրեսիայի զարգացումը, ընդ որում արդյունքում ձեռք բերված HB և HC վարակները շատ անգամ ունենում են ենթակլինիկական ընթացք: Մյուս հնարավոր գործոններ են՝ բազմաթիվ տրանսֆուզիաները, այդ թվում արյան և արյան պատրաստուկների, ինչպես նաև պարբերական երկարատև հոսպիտալիզացիաները: Ապացուցված է HC և HB վիրուսների հորիզոնական փոխանցումը օնկոլոգիական հիվանդների շրջանում, հաստատված է նաև հոսպիտալիզացիայի երկարատևության և վարակման մեծ հավանականության փոխադարձ կապը [3,5]:

Եվս հետաքրքրական մեկ հանգամանք՝ օնկոլոգիական հիվանդներին բնորոշ իմունադեպրեսիայի պատճառով միշտ չեն մնանատիպ հիվանդների մոտ հայտնաբերվում սպեցիֆիկ հակամարմիններ HC վիրուսի հանդեպ: Որոշ հետազոտությունների արդյունքում պարզվել է, որ ոչ հազվադեպ HC վիրուսով վարակված օնկոլոգիական (սուլիդ ուռուցքով և օնկոհեմատոլոգիական) հիվանդների մոտ ոչ միայն չեն փոփոխվում ցիտոլիտիկ համախտանիշը հաստատող ամինոտրանսֆերազների (ALT, AST) մակարդակը, այլև արձանագրվում է սերոնեգատիվ ստատուս՝ այսինքն, HCV-ՌՆԹ-ի հայտնաբերումը առանց սպեցիֆիկ հակամարմինների: Ուստի կլինիկական պրակտիկայում HCV-ՌՆԹ-ի հայտնաբերումը, կարելի է ասել, համարվում է իմունադեպրեսիվ հիվանդների, հանձինս, օնկոլոգիական, HCV ինֆեկցիայի ախտորոշման մեթոդի ընտրություն [15]:

Կան բազմաթիվ փաստեր, որոնք վկայում են HC վիրուսի տարածվածության մասին լիմֆոպրոլիֆերատիվ և միելոպրոլիֆերատիվ հիվանդությունների դեպքում՝ որպես HCV ինֆեկցիայի քրոնիկ ընթացքի կլինիկական արտալարդային մանիֆեստացիայի ձև [7]: Տարբեր երկրներում այն տատանվում է 8 – 32%: Ենթադրվում է, որ վերոհիշյալ 2 վիրուսների, մասնավորապես HC վիրուսի, պերսիստենցիան հիմնական պայմանն է լիմֆոպրոլիֆերատիվ հիվանդությունների զարգացման համար: Ընդ որում, լիմֆոպրոլիֆերացիայի զարգացումը ժամանակ պահանջող պրոցես է, և տևում է միջինում 14.3 ± 8.56 տարի, վարակման պահից ի վեր:

Վիրուսների երկարատև քրոնիկ պերսիստենցիայի արդյունքում հեպատիտ B և C վիրուսակիրները դառնում են այդ վիրուսներով վարակված օնկոլոգիական հիվանդներ: Այսինքն նշված 2 վիրուսների տարածվածությունը օնկոլոգիական հիվանդների մոտ ապահովվում է և՛ պաթոլոգիայի բնույթով (որպես ռիսկի խմբի հիվանդներ), և՛ վիրուսների օնկոգեն բնույթով (քրոնիկ ընթացքի դեպքում) [11,12]:

Հարկ է նշել, որ օնկոլոգիական հիվանդների մոտ կարող է զարգանալ պարենոտերալ հեպատիտների քիմիաթերապիա-ասոցացված ռեակտիվացիա, հանգեցնելով լյարդի տարբեր աստիճանի ախտահարումների [6,8,14]:

Տվյալ աշխատանքի նպատակն է՝ պարզաբանել տարբեր օնկոլո-

գիական ախտահարումներով հիվանդների վարակվածությունը HB և HC վիրուսներով:

Նյութը և մեթոդները

Հետազոտության մեջ ընդգրկվել են 2005թ. հունվարից մինչև 2008թ. դեկտեմբեր ընկած ժամանակահատվածում ՀՀ ԱՆ Վ. Ֆանարջյանի անվ. Ուռուցքաբանության ազգային կենտրոն ընդունված տարբեր տեղակայության սուլիդ ուռուցքներով 11427 հիվանդներ և ՀՀ ԱՆ Ռ. Յոլյանի անվ. արյունաբանական կենտրոն ընդունված 1000 օնկոհեմատոլոգիական հիվանդներ: Իմունաֆերմենտային անալիզի մեթոդով արյան շիճուկների մուշներում որոշվել են HB վիրուսի մակերեսային անտիգենը (ABsAg) և հակամարմինները հեպատիտ HC վիրուսի նկատմամբ՝ (AntiHCV):

HBsAg-ի առկայության դեպքում հետազոտությունները լրացվել են հեպատիտ B վիրուսի գենոմի (HBV-DNA) որոշումով (որակական և քանակական), պոլիմերազային շղթայական ռեակցիայի մեթոդով:

HC վիրուսի նկատմամբ հակամարմինների առկայության դեպքում որոշվել են մաս հեպատիտ C վիրուսի ՌՆԹ (որակական և քանակական) մույնպես պոլիմերազային շղթայական ռեակցիայի (PCR) մեթոդով և կատարվել է HC վիրուսի գենոտիպային հետազոտություն՝ վիրուսի գենոտիպի իդենտիֆիկացիայի նպատակով, որը համարվում է ինֆորմատիվ ցուցանիշ HCV ինֆեկցիայի զարգացման առումով:

Բոլոր հիվանդները, որոնց մոտ հայտնաբերվել են HB և HC վիրուսների շճաբանական կամ վիրուսային դրոշմներ, հետազոտվել են մաս լյարդի բիոքիմիական ցուցանիշների առումով, մասնավորապես ցիտոլիտիկ համախտանիշն ախտորոշող ամինոտրանսֆերազների (ALT, AST), դրանով իսկ հիմք տալով ախտորոշելու վերոհիշյալ ինֆեկցիաների տարբեր կլինական ձևերը, որոնց դիապագոնը լայն է՝ վիրուսակրությունից մինչև հեպատոցելյուլար կարցինոման:

Արդյունքները և դրանց քննարկումը

ՀՀ առաջին անգամ օնկոլոգիական (օնկոհեմատոլոգիական և սուլիդ ուռուցքներով) հիվանդների մոտ HBV և HCV վարակների տարածվածության գնահատման համար հետազոտվել են 12427 մարդ:

Հետազոտության արդյունքում 12427 օնկոլոգիական հիվանդներից 687-ի մոտ (5,5%), հայտնաբերվել են HB և HC վարակների մարկերներ: Այդ հիվանդները առանձնացվել են ընդհանուր հետազոտվող նյութից և կատարվել է նրանց տվյալների վերլուծությունը:

HB և HC վիրուսային ինֆեկցիաներով վարակված հիվանդների բնութագիրը ըստ սեռի եղել է հետևյալը՝ 33% (229) իգական, 67% (458) արական:

Հետաքրքրական են 2 վերոհիշյալ ինֆեկցիաների տարածվածության ցուցանիշները օնկոլոգիական հիվանդների 2 տարբեր խմբերում: Այսպիսով, 687-ը ընդհանուր վարակված հիվանդներից 587 կազմել են սուլիդ ուռուցքով և 100-ը օնկոհեմատոլոգիական հիվանդներ, այսինքն, HBV և HCV ինֆեկցիաներով ընդհանուր վարակվածությունը սուլիդ ուռուցքով հիվանդների մոտ կազմել է 5,1%, ընդ որում HBV ինֆեկցիան հայտնաբերվել է 222 հիվանդների մոտ, որը կազմում է 1,7%, իսկ HCV ինֆեկցիան՝ 359 (3.1%)(աղ. 1, 2):

Աղյուսակ 1

HB և HCV վիրուսային մարկերների հանդիպման հաճախականությունը օնկոլոգիական հիվանդների մոտ

Հիվանդներ	Ընդամենը		HBV / HCV		HBV		HCV	
			բ.բ.	P±m	բ.բ.	P±m	բ.բ.	P±m
Սուլիդ ուռուցքով	11427	587	3	0.03±0.02	222	1.9±0.12*	359	3.1±0.2*
Օնկոհեմատոլոգիական	1000	100	3	0.3±0.2	37	3.7±0.4*	63	6.3±0.8*
Ընդամենը	12427	687	6	0.9±0.3	259	2.1±0.1*	422	3.4±0.2*

Ծանոթություն* տարբերությունը վիճակագրորեն հավաստի է, P<0.001:

Աղյուսակ 2

587 սուլիդ ուռուցքով հիվանդների մոտ վիրուսային մարկերների հանդիպման հաճախականությունը ըստ կլինիկական ախտորոշումների

Նոցոլոգիական ձևեր	Բ.Ք.	P±m
Կրծքագեղձի քաղցկեղ	103	18.0±1.6
Թոքերի քաղցկեղ	58	9.9±1.2
Մարսողական օրգանների քաղցկեղ	57	9.7±1.2
Ուռուցքային օրգանների քաղցկեղ	33	5.6±0.9
Գինեկոլոգիական օրգանների քաղցկեղ	60	10.0±1.3
Գլխուղեղի քաղցկեղ	20	3.4±0.7
Փափուկ հյուսվածքների քաղցկեղ	53	9.0±1.2
Այլ լոկալիզացիայի քաղցկեղ	203	34.0±2.0
Ընդամենը	587	100

Բոլորովին այլ է վարակվածության ցուցանիշների պատկերը օնկոհեմատոլոգիական հիվանդների մոտ: Այստեղ հետազոտված 1000 հիվանդներից 100-ի մոտ (10%) առկա են պարենխիմալ հեպատիտների դրոշմները, որից HBV ինֆեկցիայի տարածվածությունը կազմում է 3,7% (37 հիվանդ), HCV ինֆեկցիան՝ 6,3% (63): Ստացված բնութագիրը հետևյալն է՝ 2 վերոհիշյալ ինֆեկցիաների տարածվածությունը օնկոհեմատոլոգիական հիվանդների մոտ 2 անգամ ավելին է քան սուլիդ ուռուցքով հիվանդների վարակվածությունը: Վերջիններիս մոտ HBV և HCV շճատարածվածությունը գրեթե հավասար է առողջ ազգաբնակչության շճատարածվածությանը [1]: Ինչ վերաբերում է HBV և HCV ինֆեկցիաների համեմատականին, ապա 2 խմբերում էլ HCV ինֆեկցիայի

տարածվածությունը 2 անգամ գերակշռում է HBV տարածվածությանը (աղ. 3):

Աղյուսակ 3

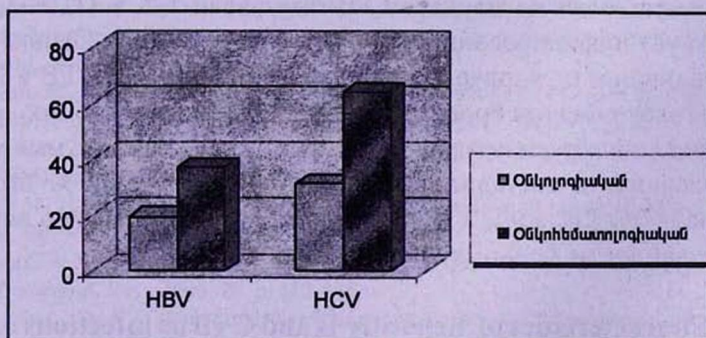
Օնկոհեմատոլոգիական տարբեր մոզոլոգիական ձևերի ժամանակ HB և HC վիրուսային ինֆեկցիաների հանդիպման հաճախականությունը

Նոզոլոգիական ձևեր	Հիվանդների թիվը	HBV		HCV	
		բ.թ.	P±m	բ.թ.	P±m
Լեյկոզ	53	21	39,6±6,7	32	60,4±6,7*
Լիմֆոմա	30	9	30,0±8,4	21	70,0±8,4*
Այլ օնկոհեմատոլոգիական հիվանդություններ	17	7	41,2±12,0	10	58,8±12,0*
Ընդամենը	100	37	37,0±4,8	63	63,0±4,8*

Ծանոթություն * տարբերությունը վիճակագրորեն հավաստի է, P<0.001

Այսպիսով, մեր տվյալների համաձայն, իսկապես, օնկոլոգիական հիվանդները հանդիսանում են ռիսկի խմբերից մեկը HBV և HCV վարակելիության առումով և ցուցանիշները գերազանցում են առողջ ազգաբնակչության վարակվածության ցուցանիշներին, ընդ որում, վարակվածությունը HC վիրուսով 1,5-2 անգամ գերազանցում է HB վիրուսով վարակվածությանը օնկոլոգիական 2 խմբերում էլ:

Հետաքրքրություն է ներկայացնում սույն ուսուցքներով և օնկոհեմատոլոգիական հիվանդների վարակելիության համեմատականը՝ 2 անգամ բարձր վարակվածությունը օնկոհեմատոլոգիական հիվանդների շրջանում 2 ինֆեկցիաների առումով և ասոցացված է մոզոլոգիական ախտորոշումների հետ (Նկար):



Նկար. HBV և HCV վարակվածության հարաբերակցությունը օնկոլոգիական և օնկոհեմատոլոգիական հիվանդների շրջանում

Այսպիսով պարզվեց, որ HBV և HCV տարածվածությունը օնկոհեմատոլոգիական հիվանդների մոտ կազմում է 3,8 և 6,1% համապատասխանաբար, որը գերազանցում է համապատասխան ցուցանիշներին

սովոր ուսուցրով հիվանդների մոտ (1.7 և 3.1% համապատասխանաբար): Վերջիններիս ինֆեկցվածության ցուցանիշները հավասար են առողջ հայ ազգաբնակչության վարակելիության ցուցանիշներին [1]:

Օնկոհեմատոլոգիական հիվանդների մոտ վերոհիշյալ հիվանդությունների առավելագույն տարածվածությունը և ասոցացիան նոզոլոգիական ախտորոշումների հետ բացատրվում է հեպատիտների վիրուսների, մասնավորապես՝ С վիրուսի, հավանական պատճառական դերով լիմֆոպրոլիֆերատիվ հիվանդությունների զարգացման մեջ, որպես HCV ինֆեկցիայի արտադրողային մանիֆեստացիայի ձև, և տվյալ ախտորոշումներին բնորոշ բազմակի հեմոտրանսֆուզիաների անհրաժեշտությամբ:

Поступила 20.08.09

Характеристика инфицированности онкологических больных вирусами гепатитов В и С

А. Л. Казинян

С целью определения уровня инфицированности онкологических больных вирусами гепатитов В и С (ГВ и ГС) нами обследовано 12427 больных, в том числе 11427 – с солидными опухолями различной локализации и 1000 – онкогематологических больных, на наличие антигенных и антительных серомаркеров этих инфекций. В целом у 687 пациентов (5,3 %) были обнаружены маркеры парентеральных гепатитов (37,7 % – маркеры вируса ГВ; 61,4 % – ГС; 0,9% – обеих инфекций). Частота выявления маркеров инфекций в группе больных с солидными опухолями составляла 5,1%, при этом уровень серопревалентности по маркерам ГВ был равен 1,7, а ГС – 3,1%, что соответствует инфицированности здорового населения. Однако картина распространенности маркеров инфицирования вирусами ГВ и ГС среди онкогематологических больных свидетельствовала об их активном инфицировании вирусами парентеральных гепатитов: по сумме маркеров инфицированность составила 10%, в том числе у 3,7% были определены маркеры ГВ, а у 6,3% – ГС, что в 2 раза превышало показатели инфицированности больных с солидными опухолями.

Characteristics of hepatitis B and C virus infections of oncological patients

H.L. Ghazinyan

For definition of infection degree of patients with oncological pathologies by hepatitis B and C virus 12427 patients were investigated (11427- with solid tumors of different localization and 1000 – oncohematological patients) for presence of antigen and antibody seromarkers of these infections. It ap-

peared that 687 patients (5.3 %) had markers of parenteral hepatitis, of which 37.7% – markers of HB virus, 61.4% – HC, 0.9% – markers of both infections. Frequency of revealing of infection markers in the group of patients with solid tumors composed 5.1%, and the degree of seroprevalency of HB markers was 1.7%, and HC– 3.1%. These indices corresponded to those of the healthy population.

However, the picture of expansion of infection markers by HB and HC viruses among oncohematological patients testified to their active infection by parenteral hepatitis viruses according to the sum of infection markers (10%), including 3.7% – markers of HB, and 6.3% – HC, which twice exceeded the indices of infection of patients with solid tumors.

Գրականություն

1. Мелик-Андреасян Г.Г. Эпидемиология парентеральных вирусных гепатитов В и С в Армении. Автореф. дис. ... док. мед. наук, Ереван, 2004, 50с.
2. Сомова А.В., Туполева Т.А., Гармаева Т.Ц. и др. Маркеры гепатитов В и С у больных острым лейкозом. В сб.: Вирусные гепатиты – эпидемиология, диагностика, лечение и профилактика. М., 2007, с.68-70.
3. Allander T., Gruber A., Naghavi M. et al Frequent patient-to-patient transmission of hepatitis C virus in haematology ward. Lancet, 1995, 345(8950), p. 603-607.
4. Janaki Amin, Gregory J. Dore, Dianne L. O'Connell, Mark Bartlett Cancer incidence in people with hepatitis B or C infection. A large community-based linkage study, Journal of Hepatology, 2006, 45, p. 197-203.
5. Wysocki Y., Rembowski J. Januszkievicz - Levandowska et al. Transmission of HCV infection among long-term hospitalized onco-hematological patients. J. Hosp.Infect., 2003, 53, 2, p. 120-123.
6. Kawatani T, Suou T., Tajima F., Ishiga K. et al. Incidence of hepatitis virus infection and severe liver dysfunction in patients receiving chemotherapy for hematologic malignancies. Eur. J. Haematol., 2001, 67, p. 45-50.
7. Kuniyoshi M., Nakamuta M., Sakai H. Prevalence of hepatitis B or C virus infections in patients with non-Hodgkin's lymphoma. J. Gastroenterol. Hepatol., 2001, 16, p. 215-219.
8. George K.K. Lau G.K.K. Hepatitis B reactivation after chemotherapy: two decades of clinical research. Hepatol. Int., 2008, 2, p. 152-162.
9. Rontala M., Van de Laar M. J. W. Surveillance and epidemiology of hepatitis B and C in Europe. Review, Ep: North, 2008, 2, 9, p. 42-62.
10. Shepard C.W. Simard E.P., Finli L. et al. Hepatitis B virus infection: epidemiology and vaccination. Epidemiol. Rev., 2006, 28, p. 112-125.
11. Shi J., Zhu L., Xie W.F. A metaanalysis of case-control studies of the combined effect of hepatitis B and C virus infections in causing hepatocellular carcinoma in China. Br. J. Cancer, 2005, 92, p. 607-612.
12. Simonetti R.G., Cottone M., Craxi A. et al. Prevalence of antibodies to hepatitis C virus in hepatocellular carcinoma, Lancet, 1989, 2, p. 1129-1133.
13. Sy T., Jomal M.M. Epidemiology of hepatitis C virus (HCV) infection. Int. J. Med. Sci., 2006, 3, p. 41-46.
14. Takai S., Tsurumi H., Ando K., Kasahara S. et al. Prevalence of hepatitis B and C infection in haematological malignancies and liver injury following chemotherapy, Eur. J. Hematology, 2005, p.158-165.

15. *Visona K., Fulgencio Baez, Lizeth Taylor et al.* Impact of Hepatitis B and C virus infections in Oncology Unit at Children's Hospital in Nicaragua, 1999. Clin. Diagn. Lab. Immunol., 2002, 9(3), p. 622-626.
16. Hepatitis B and C virus infection in polish children with malignancies. Institute of Paediatrics, Academy of Medical Sciences, Poznan, Poland. Ann. Intern. Med., 1997 Jun., 156/6: p. 54-60.
17. Instituto Superiore di sonite Rome, Prevalence of hepatitis C virus infection in lymphoproliferative diseases other than B-cell non Hodgkin's lymphoma, and in myeloproliferative diseases: An Italian multicenter case-control study. Journal Hepatology, 2004, Jan, 89 (7), p. 70-6.
18. Department of infections diseases, Orebro University Hospital, Oubro, Sweden, Non-Hodgkins Lymphoma and other nonhepatic malignancies in Swedish patients with hepatitis C virus infection. Ann. Internet. Med., 2005 , 41(3), p. 652-9 .

УДК 616-009.7-039.13-053.2(479.25)

Влияние некоторых социально-биологических факторов на раннюю манифестацию периодической болезни у детей в Армении

Г.Г. Амарян

*Медицинский комплекс "Арабкир" – Институт здоровья детей и подростков, Республиканский детский центр периодической болезни,
Ереванский государственный медицинский университет
0014, Ереван, ул.Мамиконяц, 30*

Ключевые слова: периодическая болезнь, дети, факторы риска ранней манифестации, пол, масса тела при рождении, возраст родителей, длительность грудного вскармливания, генетические и внешнесредовые модифицирующие факторы

Аутосомно-рецессивно наследуемая периодическая болезнь (ПБ), или семейная средиземноморская лихорадка (Familial Mediterranean Fever, FMF; OMIM 249100), будучи исторически эндемичным для армянской популяции заболеванием, продолжает оставаться в центре внимания здравоохранения Армении, в первую очередь, в связи с резким ростом заболеваемости ПБ среди взрослых (после 18 лет) и, особенно, детей (в 3.5 раза). По данным Республиканского детского центра ПБ (РДЦПБ), за последние 5 лет отмечается настораживающий факт "омоложения" ПБ у детей со значительным увеличением числа больных с ранней манифестацией заболевания с 1.5 до 8.5%, начиная с первых месяцев жизни до 3 лет. Исследованиями, проведенными с 1997г. в Центре медицинской генетики и первичной охраны здоровья Армении (ЦМГи ПОЗ РА) на более чем 10 000 больных, подтверждено наличие достоверной корреляции между клиническими симптомами и сайтами мутаций, определяющими степень тяжести мутантного генотипа и разную частоту манифестации ПБ [10, 11, 13].

Как показано в многочисленных исследованиях, генетические факторы, определенным образом взаимодействуя с некоторыми внешнесредовыми модифицирующими факторами, могут изменять характер и частоту клинических проявлений болезни [6, 8, 9, 12, 14-16]. Именно с этих позиций в настоящее время изучается влияние на патогенез ПБ модифицирующих генов и внешнесредовых и популяционных факторов

(генетическая и демографическая структура популяций, климато-географические признаки и другие), специфичных для данной этнической группы [6, 9, 13-15].

С учетом вышеизложенного, целью данного клинического исследования явилось изучение влияния некоторых социально-биологических факторов, а именно пола, массы тела больных при рождении, возраста родителей к моменту рождения пробанда, а также длительности грудного вскармливания на раннюю манифестацию ПБ.

Материал и методы

Исследовано 715 больных ПБ (438 мальчиков и 277 девочек) в возрасте от 1 месяца до 17 лет (средний возраст 8.64 ± 0.17), наблюдавшихся в Республиканском детском центре периодической болезни (РДЦПБ) МК "Арабкир" с 1997 по 2007 гг.

Диагноз ПБ устанавливался на основании общепринятых критериев диагностики, а также генетического исследования мутаций гена MEJV (ЦМГи ПОЗ РА). Степень тяжести ПБ оценивалась в баллах (по Tel-Hashomer) [7]. В целом у 91.1% больных ПБ (652) наблюдалось среднетяжелое и тяжелое течение ПБ. В большинстве случаев – 82.6% (591 больной) отмечалась средняя степень тяжести болезни (по шкале Tel-Hashomer), причем у 25% из них (145 детей) имелось пограничное с тяжелым течением (9-10 баллов). Статистическая обработка материала проводилась на персональном компьютере Pentium-4 при помощи стандартного пакета программы Epi-Info 2000.

Результаты и обсуждение

Средний возраст манифестации больных ПБ составил 3.5 ± 0.1 года (от 1 месяца до 16 лет), с достоверно ранним началом болезни у мальчиков (3.3 ± 0.15), по сравнению с девочками (3.8 ± 0.2), ($t=2.11; p<0.05$), с пиком манифестации (мода) в 2-3 года (рис.1). Во всех возрастных группах закономерно преобладали мальчики, а соотношение полов М/Ж составило в среднем 1.5:1, причем среди больных с наиболее ранним началом болезни (в течение первого года жизни) оно было несколько выше – 2:1.

Эти данные совпадают с известным фактом полового диморфизма при ПБ (М/Ж=1.5/1), возможно, в связи с неполной пенетрантностью у лиц женского пола [6,14].

У подавляющего большинства больных ПБ в 78.7% случаев (562 ребенка) отмечалась ранняя манифестация ПБ – в течение первых 5 лет жизни. Причем начало болезни до третьего года жизни включительно наблюдалось у 62,2 % исследованных больных (444 пациента), а в 19.6% случаев (140 детей), т.е. у 1/5 пациентов, дебют ПБ был

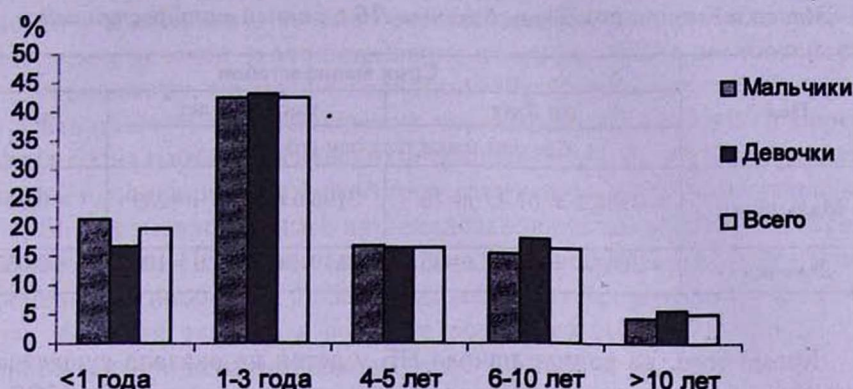


Рис. 1. Распределение полов в зависимости от возраста манифестации ПБ

отмечен в течение первого года жизни. В целом по всей выборке больных, почти у абсолютного большинства из них – в 95.2% случаев (680 детей), констатирована манифестация ПБ в течение первого десятилетия жизни (рис.2). Средний возраст диагностики ПБ после манифестации составил 5.25 ± 0.15 лет (медиана 4.32).

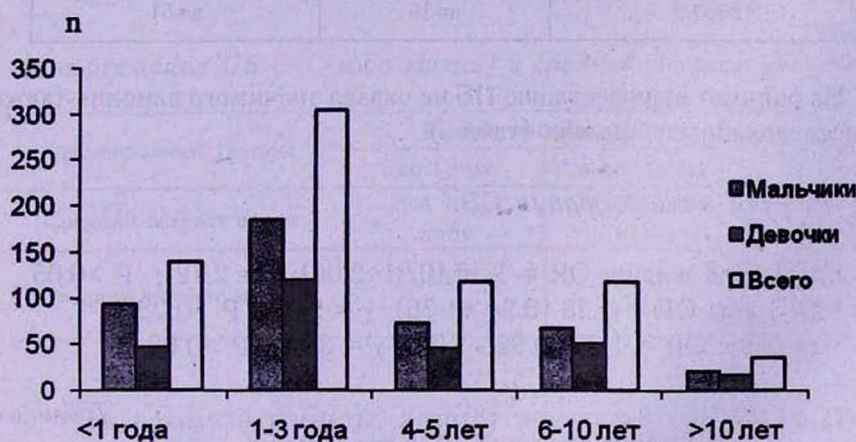


Рис.2. Распределение больных ПБ по возрасту манифестации

Больные ПБ, в целом, при рождении имели нормальную массу тела, которая в соответствии с физиологической нормой достоверно преобладала у мальчиков (3214.0 ± 27.8) по сравнению с девочками (3110.0 ± 31.9); ($t = 2.45$; $P < 0.05$). При этом в течение первых трех лет жизни средняя масса при рождении мальчиков и девочек с ранней манифестацией ПБ существенно не отличалась друг от друга (табл.1).

Таблица 1

Масса тела при рождении больных ПБ с ранней манифестацией

Пол	Срок манифестации		
	до 3 лет	после 3 лет	p
	Средняя масса тела при рождении		
Мальчики	3285.2 ± 57.4; n=78	3196.6± 31.9; n=289	> 0.05
Девочки	3063.4 ± 66.9; n=35	3119.4±36.0; n =190	> 0.05

Кроме того, на раннее начало ПБ у детей не оказала существенного влияния и низкая масса тела при рождении (<2500.0) OR=0.85(0.46÷1.58); $\chi^2=0.16$; P>0.05 (табл.2).

Таблица 2

Низкая масса тела больных при рождении и манифестация ПБ

Масса тела при рождении	Срок манифестации	
	до 3 лет	после 3 лет
>2500.0	n=330	n=543
<2500.0	n=29	n=51

На раннюю манифестацию ПБ не оказал значимого влияния также пол исследованных больных (табл.3).

Ранняя манифестация ПБ:

- до 1 года жизни: OR = 1.36 (0.91÷2.05); $\chi^2= 2.12$; P >0.05,
- до 3 лет: OR = 1.28 (0.94 ÷1.76); $\chi^2= 2.42$; P >0.05,
- до 5 лет: OR = 1.39 (0.98 ÷1.97); $\chi^2= 3.41$; P >0.05.

Таблица 3

Манифестация ПБ и пол больных

Пол больных	Всего больных ПБ, n=715	Манифестация (первые 5 лет жизни)		
		до 1 года	до 3 лет	до 5 лет
Мальчики	438	93	232	331
Девочки	277	46	130	192

Таким образом, вероятность ранней манифестация ПБ не зависела от массы тела при рождении и пола больных. Однако при оценке

относительного риска ранней манифестации ПБ вероятность развития болезни у мальчиков в течение первых пяти лет жизни была на 39% выше, чем у девочек, и это повышение почти достигало достоверности, что, по-видимому, не может полностью игнорироваться.

Зависимость фенотипических проявлений ПБ у детей от определенных социально-биологических и средовых (стресс, пищевой рацион, уровень инсоляции и др.) факторов отмечалась в ряде исследований [2, 4, 5]. Указывалось также на немаловажность воздействия на пенетрантность гена ПБ таких факторов, как высокий порядковый номер беременности пробандом в браке великовозрастных родителей, особенно отцов, большая разница в возрасте родителей (10 лет и более), длительное грудное вскармливание (более 1.5 лет) и др. [1-3].

С учетом этого, мы исследовали также влияние возраста родителей и фактора их великовозрастности к моменту рождения ребенка, а также воздействие длительности грудного вскармливания на риск ранней манифестации ПБ в течение первого года жизни.

В исследованном контингенте больных ПБ детей средний возраст отцов детей с началом болезни в течение первого года жизни составил 28.90 ± 0.25 (пределы колебаний 17-58 лет; медиана 28 лет); средний возраст матерей – 24.46 ± 0.23 (пределы колебаний 15-44 лет; медиана 23 года).

Таблица 4

Манифестация ПБ (<1>года жизни) и средний возраст родителей

Сравниваемые группы	Ранняя манифестация		t; P
	до 1 года	после 1 года	
Средний возраст отцов	28.4 ± 0.64 n=84	29.0 ± 0.27 n=385	t = 0.87652 P>0.05
Средний возраст матерей	24.5 ± 0.56 n=83	24.4 ± 0.25 n=385	t = 0.108105 P>0.05

Как показали расчеты, возраст родителей не оказал существенного воздействия на раннюю манифестацию ПБ (табл.4).

В исследованной выборке с учетом среднего возраста родителей к моменту рождения детей поздним возрастом (великовозрастность) для отцов к моменту рождения ребенка был принят возраст ≥ 33 , для матерей ≥ 29 лет (колебания в пределах $\pm 1 \sigma$ от среднего возраста родителей). Из представленных в табл. 5 данных видно, что великовозрастность родителей существенно не влияла на раннюю манифестацию ПБ у детей в течение первого года жизни.

Таблица 5

Манифестация ПБ и великовозрастность родителей

Возраст родителей		Количество больных		Риск ранней манифестации	
		всего в выборке	до 1-го года жизни		
Отцы	≥33 лет	n = 104	n = 21	OR=0.98 (0.55+1.79)	$\chi^2=0.01$ P > 0.05
	≤33 лет	n = 366	n = 75		
Матери	≥29 лет	n = 99	n = 21	OR=1.06 (0.59+1.88)	$\chi^2=0.00$ P > 0.05
	≤29 лет	n = 370	n = 75		

Исследовалась также возможная взаимосвязь между продолжительностью грудного вскармливания (больше/меньше 18 месяцев) и средним возрастом манифестации ПБ.

Таблица 6

Длительность грудного вскармливания и средний возраст манифестации ПБ

Длительность грудного вскармливания	≤18 месяцев (n=310)	≥18 месяцев (n=74)	t; P
Средний возраст манифестации (лет)	4.86±0.18	4.84±0.33	>0.05

Независимо от длительности кормления грудью (≥18≤ месяцев) средний возраст манифестации ПБ в обеих подгруппах больных был почти одинаковым и составил 4.8 лет (табл.6). Следовательно, длительное грудное вскармливание (более 1.5 лет) не оказало значимого воздействия на дебют ПБ.

Фактор длительности грудного вскармливания (≥18≤ месяцев) в исследованной выборке больных существенно не повлиял и на частоту ранней манифестации ПБ. Из табл. 7 видно, что частота раннего начала ПБ при разной длительности кормления грудью почти не отличалась друг от друга: OR = 0.82 (0.51+1.30); $\chi^2 = 0.61$; P > 0.05.

Таблица 7

Частота ранней манифестации и длительность грудного вскармливания

Длительность грудного вскармливания	Количество больных		%
	всего в выборке	с ранней манифестацией до 3 лет	
≤18 месяцев	n = 436	n = 213	48.8
≥18 месяцев	n = 98	n = 43	43.9

Обобщая вышеизложенное, можно заключить, что средний возраст ранней манифестации ПБ, как и ее частота не зависели от длительности грудного вскармливания.

Представленные результаты, согласуясь, в целом, с данными литературы, позволяют заключить, что такие социально-биологические факторы, как пол и масса тела пробанда при рождении, возраст родителей, в том числе их великовозрастность к моменту рождения ребенка, а также фактор длительности грудного вскармливания, имея определенное значение в развитии ПБ, по-видимому, не могут рассматриваться как самостоятельные факторы риска ранней манифестации болезни, поскольку они изолированно не оказывают существенного влияния на срок или частоту раннего дебюта ПБ.

Таким образом, вышеуказанные социально-биологические факторы, возможно, лишь в комплексе с другими, в первую очередь с генетическими, а также некоторыми внешнесредовыми модифицирующими факторами, экспрессируют вероятность ранней манифестации ПБ.

Поступила 03.06.09

Որոշ սոցիալական և կենսաբանական գործոնների ազդեցությունը երեխաների մոտ պարբերական հիվանդության վաղ արտահայտման վրա Հայաստանում

Գ. Գ. Ամարյան

Ուսումնասիրվել է Հայաստանում որոշ սոցիալական և կենսաբանական գործոնների՝ հիվանդի սեռի, ծնվելիս նրա մարմնի զանգվածի և ծնողների տարիքի, ինչպես նաև կրծքով կերակրման տևողության ազդեցությունը երեխաների մոտ պարբերական հիվանդության (ՊՀ) վաղ արտահայտման վրա: Հետազոտության արդյունքները վկայում են, որ վերոհիշյալ գործոնները նպատակահարմար չէ դիտել որպես ՊՀ վաղ արտահայտման ինքնուրույն ռիսկի գործոններ, այլ միայն համակցված ժառանգաբանական և արտաքին միջավայրի որոշ մոդիֆիկացնող գործոնների հետ՝ հաշվի առնելով մուտացիաների և գենոտիպ- ֆենոտիպային հարաբերակցության առաջնային դերը ՊՀ արտահայտման հարցում:

The influence of some social and biological factors on early manifestation of familial Mediterranean fever in children in Armenia

G. G. Amaryan

The influence of some social and biological factors (gender, birth weight of patients, parents' age at probands birth, as well as duration of breast feeding) on early onset of familial Mediterranean fever (FMF) in children in Armenia has been

studied. It has been established that the above mentioned factors, apparently, should not be considered as independent risk factors for early manifestation of FMF, but only in a complex with genetic and some environmental modifying factors, taking into consideration the main role of genotype-phenotype correlation in FMF pathogenesis.

Литература

1. Арустамян С.С. Оценка возраста родителей как фактор риска при периодической болезни у детей. Сб. Материалов конференции детских врачей Армении. Ереван, 2008.
2. Арустамян С.С., Астваццарян В.А. Об оценке сроков грудного вскармливания как фактора риска при периодической болезни у детей. Мат. конгресса педиатров России "Здоровый ребенок". М., 1999.
3. Арустамян С.С., Торосян Е.Х. Влияние возраста родителей на проявляемость периодической болезни. Мат. 70-й научной конференции ЕрГМУ им. М. Гераци. Ереван, 1997.
4. Саргсян С.Г. Эпидемиологические аспекты периодической болезни у детей в Армении. Автореф. дис... канд. мед. наук. Ереван, 1996.
5. Торосян Е.Х. Периодическая болезнь в Армении. Автореф. дис... докт. мед. наук. Ереван, 1996.
6. Gershoni-Baruch R., Brik R., Shinawi M., Livneh A. The differential contribution of MEFV mutant alleles to the clinical profile of familial Mediterranean fever. *Eur. J. Hum. Genet.*, 2002; 10: 145-149.
7. Livneh A., Langevitz P., Zewer D., Zaks N., Keess., Lidar T., Migdal A., Padeh S., Pras M. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum.*, 1997; 40:1879-1885.
8. Livneh A., Langevitz P., Shinar Y. et al. MEFV mutation analysis in patients suffering from amyloidosis of familial Mediterranean fever. *Amyloid*, 1999; 9:1-6.
9. Rigante D., La Torraca I., Ansuni V et al. The multi-face expression of familial Mediterranean fever in the child. *Eur. Rev. for Med and Pharmacol. Sci.*, 2006; 10:163-171.
10. Sarkissian T., Ajrapetyan H., Shahsuvaryan G. Molecular study of familial Mediterranean fever patients in Armenia. *Current Drug Targets-Inflammation & Allergy*, 2005; 4,113-116.
11. Sarkissian T., Ajrapetyan H., Beglaryan A. et al. Molecular diagnosis of familial Mediterranean fever in Armenians. *The New Armenian Medical Journal*, 2007; 1, 1, p.33-40.
12. Shohar M., Magal N., Shohat T et al. Phenotype-genotype correlation in familial Mediterranean fever; evidence for an association between M694V and amyloidosis. *Eur. J. Hum. Genet.*, 1999; 7:287-292.
13. Toutou I., Sarkisian T., Medlej-Hashim M., Tunca M., Livneh A. et al. Country as the primary risk factor for renal amyloidosis in familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum.*, 2007; 56 (5):1706-12.
14. Tunca M., Akar S., Onen F. et al. Familial Mediterranean fever in Turkey: results of Nationwide Multicenter Study. *Medicine*, 2005; 84:1-11.
15. Yepiskoposyan L., Harutyunyan A. Population genetics of familial Mediterranean fever: a review. *Eur. J. Hum. Genet.*, 2007; 15: 911-916.
16. Yilmaz E., Ozen S., Balci B. et al. Mutation frequency of familial Mediterranean fever and evidence of high carrier rate in the Turkish population. *Eur. J. Hum. Genet.*, 2001; 9: 553-555.

УДК 616.24-002.5

Թորքերի ֆիբրոզ-կավերնոզ տուբերկուլյոզի կլինիկական բնութագիրը

Հ. Հ. Աճեմյան, Ն. Ռ. Մարգարյան, Մ. Ա. Մկրտչյան

*ՀՀ ԱՆ Առողջապահության ազգային ինստիտուտի
թոքախտաբանության ամբիոն
0051, Երևան, Կոմիտասի պող., 49/4*

Բանալի բառեր. թոքային տուբերկուլյոզի խրոնիկական ընթացք ունեցող ձևեր, ֆիբրոզ-կավերնոզ տուբերկուլյոզ, հիվանդության ուշագած հայտնաբերում, տուբերկուլյոզային պրոցեսի ակտիվացում, բազմադեղորայքակալություն:

Թոքային տուբերկուլյոզի խրոնիկական ընթացք ունեցող ձևերից ամենատարածվածը թոքերի ֆիբրոզ-կավերնոզ տուբերկուլյոզն է: Տուբերկուլյոզի այս ձևին բնորոշ է ալիքաձև և առաջադիմող ընթացքը: Թոքային հյուսվածքի ծանր ախտահարումը կոպիտ ֆիբրոզի ձևավորմամբ սահմանափակում է հիվանդների արդյունավետ բուժման հնարավորությունը [2]: Ավելին, որոշ հեղինակների տվյալներով տուբերկուլյոզի այս ձևը հանդիսանում է տուբերկուլյոզից մահացության հիմնական պատճառը [1]:

Նյութը և մեթոդները

Իրականացվել է Երևանի քաղաքային տուբերկուլյոզային դիսպանսերի տարեկան հաշվետվությունների և 2007թ.-ի վերջին Երևանի քաղաքային տուբերկուլյոզային դիսպանսերում *ֆիբրոզ-կավերնոզ տուբերկուլյոզ* ախտորոշմամբ հաշվառված 119 հիվանդի ամբուլատոր քարտերի հետահայաց հետազոտություն, որի արդյունքում ստացված տվյալները մշակվել են Ստյոյդենտի t-ցուցանիշի և հավաստիության ինտերվալի հաշվարկումով:

Արդյունքները և քննարկումը

Նախքան ֆիբրոզ-կավերնոզ տուբերկուլյոզի կլինիկական բնութագրի մասին խոսելը, հարկ ենք համարում ներկայացնել ք.Երևանում տուբերկուլյոզի այս ձևի տեսակարար կշռի տարեկան տատանումները 1998թ.-ից մինչև 2007թ.-ը ընկած ժամանակահատվածում, ինչպես

տարվա ընթացքում նոր հայտնաբերված հիվանդների շրջանում, այնպես էլ տարեվերջում գրանցված թոքային տուբերկուլյոզով հիվանդների ընդհանուր կազմում (Աղյուսակ):

Աղյուսակում ներկայացված տվյալները խոսում են այն մասին, որ սկսած 1999թ.-ից նոր հայտնաբերված հիվանդների շրջանում նկատվում է ֆիբրոզ-կավերնոզ տուբերկուլյոզի տեսակարար կշռի օրինաչափ նվազում՝ 2,8 անգամ (8,4%-ից (1999թ.) մինչև 3% (2007թ.)) ($t = 3,44$; $p < 0,01$): Վերը նշվածը վկայում է հիվանդների հայտնաբերման արդյունավետության բարձրացման մասին տուբերկուլյոզի դեմ պայքարի ազգային ծրագրի ընդունումից հետո:

Աղյուսակ

Ֆիբրոզ-կավերնոզ տուբերկուլյոզի տեսակարար կշռի տարեկան տատանումները (1998-2007թթ.)

Տարիներ	Նոր հայտնաբերված հիվանդների թիվը	Ֆիբրոզ-կավերնոզ տուբերկուլյոզը նոր հայտնաբերված հիվանդների շրջանում		Թոքային տուբերկուլյոզով հիվանդների ընդհանուր թիվը տարեվերջում	Ֆիբրոզ-կավերնոզ տուբերկուլյոզը հիվանդների ընդհանուր կազմում տարեվերջում	
		թիվ	տեսակարար կշիռ, %		թիվ	տեսակարար կշիռ, %
1998	414	29	$7 \pm 1,25$	1196	146	$12,2 \pm 0,95$
1999	440	37	$8,4 \pm 1,32$	1248	151	$12,1 \pm 0,92$
2000	349	29	$8,3 \pm 1,48$	1196	128	$10,7 \pm 0,89$
2001	370	10	$2,7 \pm 0,84$	1222	121	$9,9 \pm 0,85$
2002	351	20	$5,7 \pm 1,24$	1295	136	$10,5 \pm 0,85$
2003	390	16	$4,1 \pm 1$	1326	130	$9,8 \pm 0,82$
2004	393	22	$5,6 \pm 1,16$	1333	136	$10,2 \pm 0,83$
2005	450	18	$4 \pm 0,92$	1348	120	$8,9 \pm 0,78$
2006	400	16	$4 \pm 0,98$	1294	110	$8,5 \pm 0,78$
2007	400	12	$3 \pm 0,85$	1357	119	$8,8 \pm 0,77$

Ինչ վերաբերվում է ֆիբրոզ-կավերնոզ տուբերկուլյոզի տեսակարար կշռին տարեվերջում գրանցված թոքային տուբերկուլյոզով հիվանդների ընդհանուր կազմում, այստեղ նույնպես նկատվում է նվազման միտում ($12,2\%$ -ից (1998թ.) մինչև $8,8\%$ (2007թ.)) ($t = 2,79$; $p < 0,01$), բայց այս ցուցանիշի նվազումը զգալիորեն զիջում է առաջինին: Անհրաժեշտ է հաշվի առնել նաև այն փաստը, որ այդ նվազումը երբեմն պայմանավորված է խրոնիկական ընթացք ունեցող թոքային տուբերկուլյոզի մահացու ելքերով:

2007թ.-ի վերջին Երևանի քաղաքային տուբերկուլյոզային դիսպանսերում *ֆիբրոզ-կավերնոզ տուբերկուլյոզ* ախտորոշմամբ հաշվառված հիվանդների ամբուլատոր քարտերի հետահայաց հետազոտությունը ցույց տվեց, որ նրանց տարիքային կազմում ճնշող մեծամասնություն են կազմել 45 տարեկանից բարձր հիվանդները ($71,4 \pm 4,14\%$): Սեռային

կազմում գերակշռել են տղամարդիկ (108 հիվանդ՝ $90,8 \pm 2,65\%$):

Ֆիբրոզ-կավերնոզ տուբերկուլյոզի զարգացման պատճառը $45,3 \pm 4,56\%$ դեպքերում հանդիսացել է հիվանդության ուշացած հայտնաբերումը: Հատկանշական է այն փաստը, որ հիվանդների $16,8 \pm 3,43\%$ -ի մոտ այս ախտորոշումը հաստատվել է արդեն իսկ հիվանդության հայտնաբերման պահին, ինչը ընդգծում է տուբերկուլյոզով հիվանդների ակտիվ հայտնաբերման նշանակությունը տուբերկուլյոզի դեմ պայքարի գործընթացում: Թոքային տուբերկուլյոզի խրոնիկական ընթացքին նպաստել են նաև այնպիսի գործոններ, ինչպիսիք են՝ հիվանդների անհետևողականությունը բուժման նկատմամբ, դեղորայքակայունության առկայությունը և անբարենպաստ սոցիալ-կենցաղային պայմանները:

Հետազոտված խմբի $65,5 \pm 4,36\%$ -ը կազմել են տարածուն ռենտգենաբանական փոփոխություններով հիվանդները:

Արտաքին շնչառական ֆունկցիայի խանգարում հայտնաբերվել է հիվանդների $50,4 \pm 4,58\%$ -ի մոտ: Այն հիմնականում կրել է ռեստրիկտիվ բնույթ, բացառությամբ երկու հիվանդի, որոնց մոտ ախտորոշվել է օբստրուկտիվ և խառը բնույթի արտաքին շնչառական ֆունկցիայի խանգարում: Այսպիսով սպեցիֆիկ պրոցեսի առաջխաղացումը, թոքային հյուսվածքի ֆիբրոզ փոփոխությունները և որպես հետևանք առաջացած թոքերի շնչառական ծավալի կրճատումը առանցքային դեր են խաղացել շնչառական և թոք-սրտային անբավարարության զարգացման գործընթացում: Թոք-սրտային անբավարարությամբ հիվանդները կազմել են հետազոտված խմբի $41,2 \pm 4,51\%$ -ը:

Այսպիսով՝ ֆիբրոզ-կավերնոզ տուբերկուլյոզի կլինիկական ընթացքը բարդացնող հիմնական գործոնի դերը ստանձնել է շնչառական և թոք-սրտային անբավարարությունը:

Թոքային տուբերկուլյոզի խրոնիկական ընթացք ունեցող ձևերով տառապող հիվանդների նկատմամբ մեր ուշադրությունը պայմանավորված է նաև նրանով, որ այդ հիվանդները հանդիսանում են տուբերկուլյոզի վարակի հիմնական շտեմարաններից մեկը և հաճախ համալրում են կրկնաբուժողների շարքերը: Հետազոտված խմբի $49,5 \pm 4,58\%$ -ի մոտ, հիվանդության հայտնաբերման պահից մինչև 2007թ.-ի վերջը ընկած ժամանակահատվածում, 2 և ավելի անգամ դիտվել է տուբերկուլյոզային պրոցեսի ակտիվացում վարակազատությամբ, ինչի կապակցությամբ հիվանդներին նշանակվել է հակատուբերկուլյոզային բուժում: Այս հիվանդների կրկնակի բուժման ցածր արդյունավետությունը հաճախ պայմանավորված է հակատուբերկուլյոզային դեղերի նկատմամբ կայունության առկայությամբ [3]: Այսպես, հետազոտության մեջ ներառված հիվանդների $50,4 \pm 4,58\%$ -ի մոտ հայտնաբերվել է կայունություն առաջին շարքի որոշ հակատուբերկուլյոզային դեղերի նկատմամբ, իսկ տուբերկուլյոզի բազմադեղորայքակայուն ձևը (զուգակցված կայունություն իզոնիազինի և ռիֆամպիցինի նկատմամբ) ախտորոշվել է $32,8 \pm 4,3\%$ հիվանդների մոտ:

Հետևաբար տուբերկուլյոզի խրոնիկական ընթացք ունեցող ձևերին

բնորոշ է բազմադեղորայքակայունության զարգացման բարձր վտանգը, ինչը հաճախ պայմանավորված է բուժման ստանդարտ սխեմաների կիրառումով, առանց դեղորայքային զգայունության տվյալները հաշվի առնելու:

Եզրահանգումներ

1. Թոքային տուբերկուլյոզով հիվանդների ուշացած հայտնաբերումը նպաստում է հիվանդության խրոնիկական ընթացք ունեցող ձևերի զարգացմանը:
2. Ֆիբրոզ-կավերնոզ տուբերկուլյոզի կլինիկական ընթացքը բարդացնող հիմնական գործոնների դերը ստանձնել են շնչառական և թոք-սրտային անբավարարությունը:
3. Թոքային տուբերկուլյոզի խրոնիկական ընթացք ունեցող ձևերով տառապող հիվանդները հանդիսանում են տուբերկուլյոզի վարակի հիմնական շտեմարաններից մեկը:
4. Թոքային տուբերկուլյոզի խրոնիկական ընթացք ունեցող ձևերը աչքի են ընկնում դեղորայքակայունության բարձր տեսակարար կշռով:

Поступила 27.05..09

Клиническая характеристика фиброзно-кавернозного туберкулеза легких

А. А. Аджемян, Н. Р. Маркарян, М. А. Мкртчян

Нами было проведено ретроспективное исследование 119 анкет больных, состоящих на учете в Ереванском туберкулезном диспансере к концу 2007 года с диагнозом *фиброзно-кавернозный туберкулез легких*. В возрастной структуре преобладали больные старше 45 лет (71,4%), причем превалировали мужчины (90,8%).

Больные с распространенными рентгенологическими изменениями в легких составили 65,5% исследованного контингента. Нарушение функции внешнего дыхания (в основном по рестриктивному типу) наблюдалось у 50,4% больных, а удельный вес пациентов с легочно-сердечной недостаточностью составил 41,2%.

Устойчивость к определенным противотуберкулезным препаратам первого ряда наблюдалась у 50,4% больных, мультирезистентная форма устойчивости – у 32,8%.

Почти у половины больных (49,5%) повторные эпизоды бактериовыделения наблюдались 2 и более раза в промежутке времени, прошедшего с момента выявления больных до конца 2007 года.

Clinical characteristics of pulmonary fibrous-cavernous tuberculosis

H. H. Atshemyan, N. R. Markaryan, M. A. Mkrtchyan

Case reports of 119 patients suffering from fibrous-cavernous tuberculosis were explored. The overwhelming majority of this group was formed of male patients (90,8%) above 45 years of age (71,4%).

Enlarged X-ray changes were found in 65,5% of the patients. Pulmonary function disorders revealed by spirometry were present in 50,4% of the explored group. Restrictive lung disorders were most frequently met. Cardiopulmonary failure was diagnosed in 41,2% of the patients.

Resistance of mycobacteria to some first line anti-TB drugs was detected in 50,4% of the explored cases, 32,8% of the patients were MDR.

Almost half of the patients of the explored group (49,5%) had repeated episodes (twice or more) of TB-activation with positive sputum smears.

Գրականություն

1. Нечаева О.Б., Скачкова Е.И. Причины смерти от фиброзно-кавернозного туберкулеза легких в Свердловской области. Проблемы туберкулеза, 2006, 7, с. 27-29.
2. Перельман М.И., Корякин В.А., Богадельникова И.В. Фтизиатрия. М., 2004.
3. Treatment of tuberculosis: guidelines for national programs, 3rd ed. Geneva, World Health Organization, 2003 (WHO/CDS/TB/2003.313).

УДК 615.35 + 615.45

Изучение антирадикальной активности некоторых лекарственных и пищевых растений

А.Т.Кочикян¹, В.В.Ананикян², М.И.Ерибемян²,
А.В.Топчян¹, Л.В.Ревазова³

¹Кафедра технологии лекарств ЕГМУ им.М.Гераци,

²Научно-технологический центр органической и
фармацевтической химии НАН РА,

³НИЗ им. акад. С.Х. Авдалбекяна МЗ РА
0025, Ереван, ул. Корюна, 2

Ключевые слова: кислородный стресс, антирадикальная активность, фенольные соединения, природные антиоксиданты, нейропротективная активность

Растения практически постоянно подвергаются сильному кислородному воздействию. Процесс фотосинтеза является окисленным, поэтому концентрация молекулярного кислорода в листьях очень высока, значительная его доля превращается в активные формы кислорода (АФК), которые образуются в митохондриях и пластидах. АФК играют существенную роль в запуске запрограммированной гибели клеток (ЗГК), в том числе и в ответ на различные стрессы, раневые повреждения, инфекции, которые сопровождаются резким увеличением окислительного статуса растения с одновременной индукцией синтеза патоген-зависимых белков. Одним из главных сигналов регуляции клеточного цикла и ЗГК у растений служит H_2O_2 , которая запускает синтез многих патоген-зависимых белков, а также этилена и салициловой кислоты. H_2O_2 стимулирует быстрый приток Ca^{2+} в клетки, что активирует программу их физиологической смерти, с характерной для апоптоза картиной (расщепление ДНК, пузырчатость и конденсация ядра). Это совпадает с известными данными о том, что в животных клетках Ca^{2+} выполняет роль вторичного проапоптозного сигнала.

С другой стороны, природные антиоксиданты (фенольные соединения, флавоны, каротиноиды, аскорбиновая кислота, α -токоферол и другие) контролируют рост и развитие растений, отодвигая ЗГК, играют защитную роль при кислородном стрессе и уменьшают обусловленный им риск преждевременной гибели клеток. При кислородном стрессе гибель растительных клеток сходна с индуцированным TNF- α (фактор

некроза опухолей) апоптозом у животных. Путём активации антиоксидательных ферментов растительный белок может контролировать индуцируемый TNF- α апоптоз в клетках животных. В контроле за апоптозом у растений, как и у животных, принимает участие NO. Ключевая роль в инициации определённых видов апоптоза принадлежит митохондриям: так же как и у животных, индуцированный выход из митохондрий цитохрома c и других белковых факторов запускает апоптоз в растительных клетках [3,9].

При кислородном стрессе происходит накопление свободнорадикальных метаболитов (СРМ) и кислородсодержащих радикальных метаболитов (ОСРМ), таких как пероксидные и нитроксидные радикалы, а также продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ). Окислительное повреждение биологических молекул генерируется в основном свободными радикалами. Нейродегенеративные заболевания, ряд воспалительных заболеваний, атеросклероз, катаракта, сердечно-сосудистые заболевания, рак, процессы старения все чаще ассоциируют с последствиями свободнорадикального окисления [7,8,11]. Для предотвращения окислительного повреждения биологических молекул свободными радикалами могут быть использованы природные антиоксидантные системы с разным принципом действия – аскорбиновая кислота, вещества полифенольной природы (флавоноиды, проантоцианидины, танины, вещества, содержащие гидроксильные группы фенольного характера) [1-4,10].

Целью настоящей работы является выявление антирадикальной активности (АРА) некоторых пищевых растений, одновременно являющихся лекарственными, и лекарственных растений, традиционно употребляемых в пищу, с учётом их химического состава.

Материал и методы

Материалом для настоящего исследования являются 24 растительных объекта (табл. 1): консервированные 96% этиловым спиртом, а также спиртом с добавлением аскорбиновой или лимонной кислоты, соки свежих плодов и ягод; экстракты плодов, корней, листьев и цветков, приготовленные методом перколяции из воздушно-сухого сырья с использованием 70% этилового спирта в качестве экстрагента [5].

Содержание сухого остатка в % или граммах определяли на приборе "KERN MLB 50-3" (Германия).

Таблица 1

Содержание сухого остатка в исследуемых объектах

Наименование исследуемого материала	Сухой остаток, %	Сухой остаток, г
1. <i>Achillea millefolium</i> – экстракт цветков тысячелистника	3,3	0,3
2. <i>Cerasus vulgare</i> – сок свежих плодов вишни	11,88	1,19
3. <i>Cornus mas</i> – экстракт свежих плодов кизила	7,79	0,78
4. <i>Cornus mas</i> – сок свежих плодов кизила	3,86	0,38
5. <i>Echium rubrum</i> – экстракт соцветий синяка	4,66	0,466
6. <i>Hippophaea rhamnoides</i> – сок свежих плодов облепихи	14,49	1,45
7. <i>Inula helenium</i> – экстракт корней и корневищ девясила	39,37	3,937
8. <i>Juglans regia</i> – экстракт плодов незрелых ореха грецкого	4,28	0,428
9. <i>Juglans regia</i> – экстракт листьев ореха грецкого	4,66	0,466
10. <i>Ligustrum vulgare</i> – экстракт плодов бирючины обыкновенной	2,67	0,267
11. <i>Morus nigra</i> – сок свежих плодов туты черной + аскорб.к-та	11,14	1,14
12. <i>Morus nigra</i> – сок свежих плодов туты черной + лим.к-та	12,05	1,205
13. <i>Morus nigra</i> – сок свежих плодов туты черной	11,17	1,7
14. <i>Morus nigra</i> – экстракт листьев туты черной	3,86	0,38
15. <i>Morus nigra</i> – экстракт плодов туты черной	4,34	0,462
16. <i>Prunus cerasus</i> x <i>P. avium</i> – сок плодов гибрида испанской вишни + лимонная к-та	13,96	1,396
17. <i>Prunus cerasus</i> x <i>P. avium</i> – сок плодов гибрида + аскорбиновая к-та	13,77	1,377
18. <i>Prunus cerasus</i> x <i>P. avium</i> – сок плодов гибрида	11,88	1,9
19. <i>Punica granatum</i> – сок свежих плодов граната	15,49	1,55
20. <i>Ribes nigrum</i> – экстракт плодов смородины черной	8,32	0,832
21. <i>Ribes nigrum</i> – сок свежих плодов смородины черной	4,55	0,455
22. <i>Sambucus nigra</i> – экстракт цветков бузины	3,74	0,374
23. <i>Sambucus nigra</i> – экстракт плодов бузины	15,85	1,85
24. <i>Zea mays</i> – экстракт кукурузных рылец	4,87	0,49

Анализ на выявление антирадикальной активности ускоренным методом [1] проведён в лаборатории природных соединений ИТОХ. В 10мл пробирки из бесцветного стекла, содержащие по 2 мл метанольного раствора $0,3 \times 10^{-5}$ МДФПГ, прибавляют по 2 мл метанольного

раствора $0,3 \times 10^{-5} \text{ М}$ испытуемого вещества (в случае растительных экстрактов их молекулярную массу условно принимают за 350). Фиксируют изменение окраски растворов в сравнении с окраской контрольной пробы сразу после смешения, через 1, 5, 15 и 40 мин. Исчезновение фиолетовой окраски и возникновение желтоватой или желтой – показание наличия АРА у испытуемого вещества. Ограничением для применения данного метода является нерастворимость испытуемого вещества в метаноле или сильная окраска его метанольного раствора в области 450-600 нм.

Из 24 испытуемых веществ выраженную антирадикальную активность показали 7, для которых было проведено количественное определение АРА.

Количественную оценку АРА проводили спектрофотометрическим определением свободного радикала – ДФПГ (2,2-дифенил-1-пикрилгидразила), остающегося после взаимодействия метанольного раствора ДФПГ и испытуемых растворов, вычисляемого с помощью калибровочного графика. Для построения калибровочного графика ДФПГ (зависимость оптической плотности при 515 нм от концентрации ДФПГ) и определения оптической плотности испытуемых растворов использовали прибор Helios Comp. Thermo electron (Англия) [6]. Измерения проводились не менее чем в трёх повторях.

Результаты и обсуждение

В наших исследованиях выраженную антирадикальную активность показали 7 экстрактов, которые отличались друг от друга и по скорости проявления антирадикальной активности (табл. 2).

Таблица 2
Скорость проявления АРА (%)

t №	1 мин	5 мин	20 мин	40 мин
1	23	38,5	46,5	49,0
7	13,5	15,0	16,0	17,5
8	88,5	89,5	86,0	86,0
9	32,5	51,5	64,0	71,5
10	49,7	86,0	86,0	86,0
22	51,5	71,5	85,0	92,5
23	37,5	70,0	85,0	85,0

В наших исследованиях наибольшую АРА проявили:

№22 – экстракт цветков бузины чёрной (92,5%);

№8 – экстракт плодов незрелых ореха грецкого (86%);

№10 – экстракт плодов бирючины обыкновенной (86%);

№23 – экстракт плодов бузины чёрной (85%);

№9 – экстракт листьев ореха грецкого (71,5%);

№1 – экстракт цветков тысячелистника обыкновенного (49%);

№7 – некоторую активность (17,5%) показал экстракт корней и корневищ девясила высокого.

В наших исследованиях скорость проявления АРА у всех экстрактов, кроме экстракта плодов незрелых ореха грецкого, возрастала, достигая максимума через 40 мин. Скорость проявления АРА названного экстракта достаточно высокая с 1-й минуты (88,5%), достигает максимума к 5-й минуте (89,5%) и сохраняется на высоком уровне (86%) к 40-й минуте.

Основываясь на данных фитохимического анализа исследуемых экстрактов, можно предположить, что их АРА связана с содержанием, в первую очередь, высокоактивных фенольных соединений: самбунигина, антоцианов, флавоноидов в экстрактах плодов и цветков бузины чёрной; юглона, токоферола, дубильных веществ в экстрактах плодов и листьев ореха грецкого; антоцианов в плодах бирючины; дубильных веществ, флавоноидов, сесквитерпеновых лактонов в экстрактах тысячелистника обыкновенного и девясила высокого, которые, по данным литературы, проявляют нейропротективную активность [2,4,8,10,11].

Итак, принимая во внимание роль свободных радикалов в развитии апоптоза нейронов, химический состав лекарственного растительного сырья, показавших выраженную антирадикальную активность, применение их в научной, традиционной и эмпирической медицине, можно предположить возможность оказания ими нейропротекторного действия.

Поступила 03.06.09

Որոշ դեղատու և սննդային բույսերի հակառադիկալային ակտիվության ուսումնասիրությունը

**Ա.Տ.Ղոչիկյան, Վ.Վ. Անանիկյան, Մ.Ի. Երիբեկյան,
Հ.Վ. Թոփչյան, Լ.Վ. Ռեզազյան**

Ուսումնասիրվել են 24 օրյեկտներ (դեղաբուսական հումքից հանուկներ և որոշ դեղատու և սննդային բույսերի բարձր պտուղների հյութեր): Առավել բարձր հակառադիկալային ակտիվություն ցուցաբերող 7 նյութերի համար (թանթրվենի սևի ծաղիկներ և պտուղներ, ընկուզենի հունականի թերահաս պտուղներ և տերևներ, սրնգենի սովորականի պտուղներ, հազարատերևուկ սովորականի ծաղիկներ, կոմուխ բարձր կոճղարմատներ և արմատներ) կատարվել է քանակական որոշում տոկոսային արտահայտությամբ՝ հաշվի առնելով մահ հակառա-

դիկալային ակտիվության արտահայտման արագությունը: Ենթադրվում է նրանց նյարդապաշտպանիչ (նեյրոպրոտեկտիվ) ազդեցության հնարավորությունը:

Investigation of antiradical activity of some medicinal and food plants

A.A.Ghochikyan, V.V.Ananikyan, M.I.Yeribekyan, H.V.Topchyan,
L.V. Revazova

24 objects (extracts from herb substances and fresh juice of some medicinal and food plants) have been investigated. For 7 substances possessing the highest antiradical activities (flores and fructus *Sambucus nigra*, folium and fructus *Juglans regia*, fructus *Ligustrum vulgare*, flores *Achillea millefolium*, Rhizoma cum radicibus *Inula helenium*) quantitative evaluation has been carried out expressed by percentage, taking into consideration the velocity of antiradical activity expression as well. It is supposed that they might have a neuroprotective effect too.

Литература

1. *Ананикян В.В., Ерибекян М.И., Мнацаканян В.А.* Ускоренный метод выявления антирадикальной активности органических соединений. *Globe of Science*, 2007, 7, p. 31-33.
2. *Астахов Ю.С., Скоробогатов Ю.В.* Новые возможности нейропротекции в комплексном лечении глаукомы препаратами растительного происхождения (по данным литературы). Гос. мед. университет им. И.П.Павлова, Ж. офтальмологии, 2007, вып. 1, СПб.
3. *Ванюшин Б.Ф.* Апоптоз у растений. *Успехи биологической химии*, 2001, т.41, с. 3-38.
4. *Великая Н.В., Залесский В.Н.* К вопросу о предупреждении развития апоптоза нейронов флавоноидами – фенолсодержащими соединениями растительных продуктов. Нац. медицинский университет им.А.А.Богомольца, Киев, 2004.
5. Государственная фармакопея СССР, М., XI изд., вып. 2, 1990, с. 160.
6. *Мнацаканян В.А., Ерибекян М.И., Ананикян В.В.* Сравнительная оценка антирадикальной активности некоторых изохинолиновых алкалоидов. *Globe of Science*, 2009, 8, p. 31-33.
7. *Bandyopadhyay D., Chattopadhyay A., Ghosh G., Datta A.G.* Oxidative stress-induced ischemic heart disease: protection by antioxidants. *Curr. Med. Chem.*, 2004, vol.11, 3, p. 369-387.
8. *Contestabile A.* Antioxidant strategies for neurodegenerative diseases. *Expert. Opin. Therapeutic Patients*, 2001, vol.11, 4, p.573-585.
9. *Janicke R.U., Porter A.G., Kush A.* *Biochem. Biophys. Acta.*, 1998, vol. 1402, p.70-78.
10. *Medina J.H., Viola H., Wolfman C. et al.* Neuroactive flavonoids: new ligands for the benzodiazepine receptor. *Phytomedicine*, 1998, vol. 5, p.235-243.
11. *Olinski R., Gaskowski D., Foksinski M., Rosalski R., Roszkowski K., Jaruga P.* Oxidative DNA damage: assessment of the role in carcinogenesis. Atherosclerosis and acquired immunodeficiency syndrome. *Free Radic. Biol.Med.*, 2002., vol.33, 2, p192 - 200.

УДК 617.710-715

Новые возможности применения крайне высокочастотных волн в профилактике послеоперационных воспалений при экстракциях катаракты

А.Р. Габриелян

*Кафедра офтальмологии НИЗ им. С.Х.Авдалбекяна МЗ РА
0051, Ереван, пр. Комитаса, 49/4*

Ключевые слова: крайне высокочастотные волны, профилактика, воспалительные реакции

На современном этапе развития катарактальной микрохирургии все более актуальными становятся достижения максимальной послеоперационной остроты зрения с восстановлением бинокулярного зрения. Для решения данного вопроса в офтальмохирургии применяются новые технологии удаления хрусталика (ультразвуковая и лазерная факэмульсификация), новые высокотехнологические интраокулярные линзы и интраоперационный материал. Наряду с этим особое значение принимает неблагоприятное течение послеоперационного процесса, которое может привести к стойкому снижению остроты зрения. Анализ послеоперационных воспалительных осложнений показал, что явления иридоциклита (экссудативная воспалительная реакция 2-3ст.) в раннем послеоперационном периоде развились у 9,7% больных [2, 3]. Высоким остается процент асептических воспалений легкой степени, достигающий 30-32 %. Вместе с этим в последние годы возрос интерес к биологическим воздействиям крайне высокочастотных (КВЧ) волн нетепловой интенсивности на организм, носящих информационный характер. Рядом авторов также предложен комплексный показатель – чувствительность эритроцитов (ЧЭ) к КВЧ волнам при проведении кислотного гемолиза, характеризующий состояние организма больного при травмах органа зрения [1, 4].

Таким образом, все вышеприведенное подтверждает необходимость изучения состояния организма пациентов с катарактой для определения критериев развития послеоперационного иридоциклита, мониторинга воспалительного процесса и определения адекватной тактики лечения.

Материал и методы

Результаты собственных экспериментальных и клинических исследований позволили нам разработать и внедрить в клиническую практику методику профилактики послеоперационных (п/о) воспалительных реакций, основанную на предоперационном облучении КВЧ волнами пациентов с катарактами различной степени зрелости, входящих в группу риска развития послеоперационного воспаления. Сущность методики заключается в предоперационном, однократном облучении зоны предполагаемого хирургического вмешательства через сомкнутые веки КВЧ волнами продолжительностью в 32 минуты, с мощностью потока 0,1 мкВт/см², рупором, в шумовом диапазоне с длиной волны 3 – 8 мм. На основании предоперационных значений ЧЭ к КВЧ волнам, которые определялись за два дня до запланированного хирургического вмешательства, нами была выделена группа больных с высоким риском развития послеоперационного воспаления. Больные (n=140) были подразделены на две группы – основную и контрольную. У всех пациентов ЧЭ к КВЧ волнам определяли также и в первый послеоперационный день и на 7-е сутки послеоперационного периода.

Облучению КВЧ волнами, по описанной методике, с целью профилактики воспалений подверглись 78 больных (основная группа), из которых 12 были с незрелыми катарактами, 48 – со зрелыми и 18 – с перезрелыми катарактами. Контрольную группу составили 62 больных, которым проведена традиционная терапия (таблица).

Таблица

*Распределение больных с катарактой различной степени зрелости
с воспалениями в основной и контрольной группах*

Степень зрелости катаракты	Послеоперационные воспаления					
	легкой степени		средней степени		тяжелой степени	
	группы больных					
	основная, п (%)	контроль, п (%)	основная, п (%)	контроль, п (%)	основная, п (%)	контроль, п (%)
Незрелая	9 (11,5)	9(14,5)	3(3,8)	2(3,2)	-	-
Зрелая	28(35,9)	26(41,9)	19(24,4)	11(17,7)	1(1,3)	1(1,6)
Перезрелая	10(12,8)	9(14,5)	6(7,7)	3(4,8)	2(2,6)	1(1,6)
Всего	47(60,3)	44(71)	28(35,9)	16(25,8)	3(3,8)	2(3,2)

Результаты и обсуждение

У больных с воспалительными реакциями легкой степени, не получавших облучения КВЧ волнами в предоперационном периоде, в первый послеоперационный день ЧЭ к КВЧ волнам равнялась $0,08 \pm 0,019$ усл.ед., а у больных, получавших предоперационное облучение, $-0,15 \pm 0,01$ усл.ед., что в 1,87 раза больше. Существенные различия данного показателя сохранялись также и на седьмые сутки после операции. Динамика изменений исследованного показателя в основной и контрольной группах представлена на рис. 1.

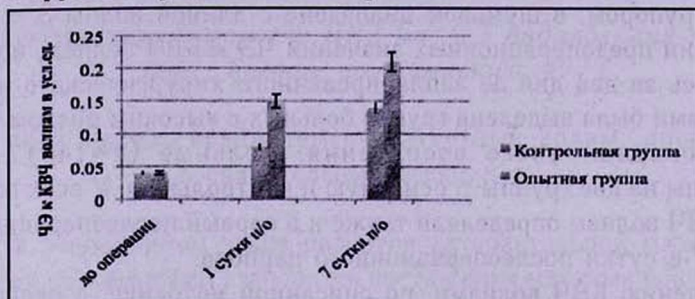


Рис. 1. Динамика изменений ЧЭ к КВЧ волнам у пациентов с легкой степенью п/о воспаления

У пациентов с послеоперационными иридоциклитами средней степени нами обнаружена более выраженная разница в значениях показателя ЧЭ к КВЧ волнам, которая наблюдалась на седьмой послеоперационный день, что подтверждалось положительной клинической картиной и повышением остроты зрения. Значения ЧЭ к КВЧ волнам в опытной группе были выше контрольных величин в 1,6 раза, хотя в первый операционный день отличия в значениях исследованного показателя составляли 30-33%. Динамика изменений значений ЧЭ к КВЧ волнам в данной группе больных приведена на рис. 2.

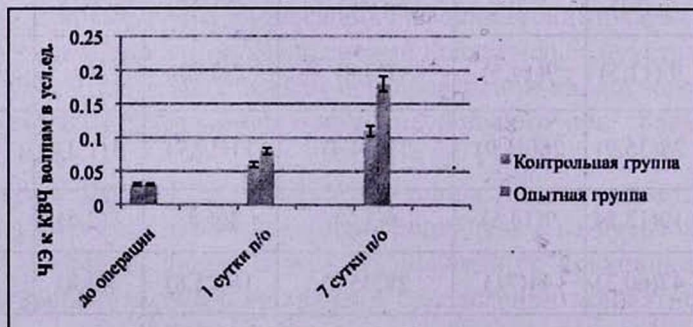


Рис. 2. Динамика изменений ЧЭ к КВЧ волнам у пациентов с п/о воспалениями средней степени выраженности

Та же самая картина изменений значений показателя ЧЭ к КВЧ волнам нами наблюдалась у больных в обеих группах с выраженной степенью послеоперационной воспалительной реакции. Необходимо отметить, что низкие значения ЧЭ к КВЧ волнам у этих пациентов сопрягались с низкой остротой зрения, связанной со стойкими помутнениями в оптических средах глаз. Наглядно изменения значений ЧЭ к КВЧ волнам у больных с выраженными воспалениями представлены на рис. 3.

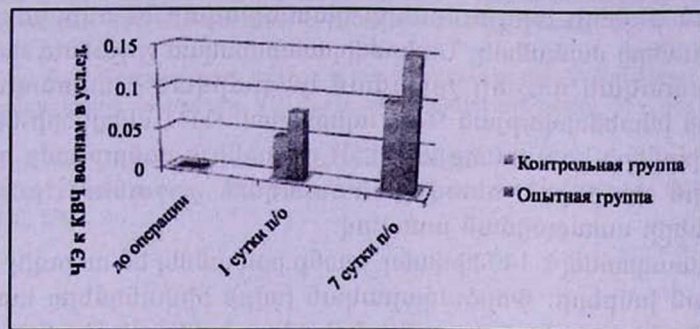


Рис. 3. Динамика изменений ЧЭ к КВЧ волнам у пациентов с сильно выраженными п/о воспалениями

Таким образом, анализируя результаты применения КВЧ облучения в предоперационном периоде у больных с катарактами различной степени зрелости, входящих в группу риска послеоперационного воспаления, мы обнаружили, что:

- облучение КВЧ волнами в виде единичного сеанса в предоперационном периоде снижает степень выраженности послеоперационного воспалительного процесса;
- применение КВЧ облучения позволяет снизить риск послеоперационного воспаления при экстракциях катаракты у пациентов группы риска;
- методика профилактики воспалений при экстракциях катаракты снижает сроки реабилитации оперированных пациентов.

Поступила 13.07.09

**Գերբարձր հաճախականության ալիքների կիրառման մոտ
հնարավորությունները կատարակտի էքստրակցիայի
հետվիրահատական շրջանի բորբոքային պրոցեսների
կանխարգելման հարցում**

Ա.Ռ. Գաբրիելյան

Աշխատանքում ներկայացված են կանխարգելման մայատակով կիրառվող գերբարձր հաճախականության (ԳԲՀ) ալիքներով ճառագայթման մեթոդի արդյունքները կատարակտի հետվիրահատական բորբոքումների ժամանակ: Նախավիրահատական շրջանում՝ ենթադրվող վիրահատական դաշտի շրջանում կատարված է ճառագայթում ոչ ջերմային ինտենսիվության ԳԲՀ ալիքներով: ԳԲՀ ալիքների նկատմամբ էրիթրոցիտների զգայունության (ԷԶ) ցուցանիշի օգնությամբ որոշվել են ռիսկային խմբերը՝ հետվիրահատական շրջանում բորբոքային պրոցեսների առաջացման առումով:

Հետազոտվել է 140 հիվանդ, որոնք բաժանվել են ստուգիչ և փորձարարական խմբերի: Փորձարարական խմբի հիվանդները ստացել էին նախավիրահատական շրջանում ԳԲՀ ալիքներով միանվագ ճառագայթում: Որոշվել են ԳԲՀ ալիքների նկատմամբ ԷԶ ցուցանիշի փոփոխությունները՝ կախված բորբոքային պրոցեսների ընթացքից: Ներկայացված են ԳԲՀ ալիքների նախավիրահատական շրջանում կիրառման արդյունքները, որոնք արտահայտել են տվյալ ալիքների արդյունավետությամբ՝ հետվիրահատական շրջանում բորբոքային պրոցեսների թույլ արտահայտմամբ և տեսողական օրգանի ֆունկցիայի արագ վերականգնմամբ:

New possibilities of extremely high-frequency waves application in the prevention of postoperative inflammation with cataract extraction

A.R. Gabrielyan

The research represents the results of application of prevention methods for postoperative inflammation at cataract extraction, based on preoperative irradiation of the expected area of surgery with extremely high-frequency (EHF) waves of nonthermal intensity. Groups of inflammatory development risk were identified with the help of an indicator of erythrocytes sensitivity (ES) to EHF waves. There were 140 patients under observation, divided into 2 groups: a test group, where the patients preoperatively received a single irradiation with EHF waves, and the control group. There were defined the boundaries of indicator change of ES to EHF waves in the dynamics of observation, depending on the inflammatory process.

The efficiency of preoperative irradiation with EHF waves, expressed by a weaker inflammatory reaction of patients of the test group and their earlier visual rehabilitation in the postoperative period, is demonstrated.

Литература

1. *Габриелян А.Р.* Новый метод биомониторинга больных с травмами органа зрения, Автореф. дис... к.м.н., Ереван, 2000.
2. *Захаров В.Д., Глинчук Я.И., Лазаренко Л.Ф., Косточкина М.В.* Результаты хирургического лечения больных с хроническими увеитами. Офтальмохирургия, 1990, N 4, с. 52-58.
3. *Малюгин Б.Э.* Современный статус и перспективы развития хирургии катаракты и интраокулярной коррекции. VIII съезд офтальмологов России, Тез. докл., с. 556 – 558.
4. *Оганесян А.С., Габриелян А.Р.* Способ определения чувствительности эритроцитов к миллиметровым волнам. Авторское свидетельство на изобретение СМ РА N 476 А2 97038, 1997.

Некоторые аспекты психологического состояния будущих врачей

А.Г.Маркарян

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

Ключевые слова: психологические факторы здоровья, личностные характеристики, тревожность, депрессивные состояния, эмпатийные тенденции

Адаптивность как свойство организма, характеризующееся успешностью приспособления человека к различным ситуациям, их изменениям, а также эмоциональному (внутреннему или внешнему) принятию окружения, является основным параметром гармоничного характера. Она рассматривается как совокупность индивидуально-психологических стереотипов поведения, способствующих гармонизации обыденных межличностных взаимоотношений и возможности избежать межличностных и внутриличностных конфликтов [5]. По определению Х.Хартманна (2002): «Мы называем человека хорошо адаптированным, если продуктивность его деятельности, его способность наслаждаться жизнью и его психическое равновесие остаются ненарушенными» [9]. Еще Ибн Сина рассматривал организм как единое целое, обращая внимание на роль не только телесных, но и психологических факторов, считая, что страх, уныние, боязнь и другие неблагоприятные эмоции губительно действуют на организм [3].

Вместе с тем такие личностные характеристики, как тревожность и ригидность, относятся к тем «поведенческим» факторам риска, которые повышают индивидуальную восприимчивость человека к неблагоприятным воздействиям извне. Известно, что определенный уровень тревожности – естественная и обязательная особенность активной личности [1]. По представлениям американского исследователя Ch. Spielberger, личностная тревожность (ЛТ) характеризуется устойчивой склонностью индивида воспринимать определенный раздражитель или ситуацию как лично угрожающую, безотносительно к тому, существует ли на самом деле объективная опасность [7, 11]. Более того, при длительном неадекватном воздействии на организм исходная выраженная тревожность и ригидность способствуют формированию недостаточности адаптивных реакций и развитию дезадаптации [3, 7].

Другой не менее важной личностной характеристикой является эмпатия (сопереживание), которая, в свою очередь, способствует сбалансированности межличностных отношений. Эмпатия – умение поставить себя на место другого человека и способность к произвольной эмоциональной отзывчивости на переживания других людей. Эмпатия делает поведение человека социально обусловленным, являясь ключевым фактором успеха в тех видах деятельности, которые требуют проникновения в мир партнера по общению [1].

Учитывая, что хроническая тревожность и ее разнообразные проявления, а также низкий уровень эмпатийности усиливают психическую ригидность, в ущерб гибкости, пластичности психических процессов и поведения, выявление тревожности (как ситуационной, так и личностной), субдепрессивных состояний, а также эмпатийных тенденций является адекватным методологическим подходом к характеристике популяционного профиля студентов-медиков.

Материал и методы

Для оценки уровня тревожности студентов была использована психометрическая шкала оценки уровня реактивной и личностной тревожности Ч. Спилбергера - Ю.Ханина (1976), которая позволяет дифференцированно измерять тревожность как личностное свойство и состояние. Шкала состоит из 2 частей, разделяющих реактивную (РТ, высказывания 1–20) и личностную (ЛТ, высказывания 21–40) тревожность [1]. Оценка уровня тревожности проводилась следующим образом: до 30 баллов – низкая тревожность; 31–45 – умеренная, 46 и более баллов – высокая тревожность.

В то время как для оценки уровня депрессивных состояний была использована шкала Цунга [12]. Шкала, включающая 20 пунктов, предназначена для измерения следующих параметров: чувство душевной опустошенности, изменение настроения, соматические и психомоторные симптомы депрессии, суицидальные мысли и раздражительность, а также нерешительность. С учетом показателя уровня депрессии были диагностированы следующие состояния: состояние без депрессии (не более 50 баллов), легкая субдепрессия ситуативного генеза (от 50 до 59 баллов), а также субдепрессивное состояние или маскированная депрессия (от 60 до 69 баллов) [1].

Для оценки уровня эмпатийных тенденций была использована шкала И.М.Юсупова, состоящая из 36 пунктов. Результаты тестирования были классифицированы на следующие уровни развития эмпатийных тенденций: очень высокий (от 82 до 90 баллов), высокий (от 63 до 81 балла), нормальный (от 37 до 62 баллов), низкий (от 12 до 36 баллов) и очень низкий уровень эмпатийности (11 баллов и менее) [1].

Все указанные тесты не нуждались в адаптации, так как они не

содержат каких-либо вопросов этнического характера, а имеют четкую проблемную направленность. Эти тесты были стереотипно переведены на армянский язык и оценивались по оригинальной методике.

Исследования проводились среди учащихся разных факультетов Ереванского государственного медицинского университета. Объем выборки при изучении психологического статуса студентов составил 802 единицы (314 юношей и 488 девушек). Средний возраст учащихся с I по VI курс составил $19,9 \pm 0,1$ лет. Исследование проведено в период между сессиями, действие стрессовых факторов, обусловленных сдачей экзаменов и зачетов, исключалось.

Статистическая обработка полученных данных была проведена с помощью программы «Microsoft Excel XP» и электронных программных пакетов профессиональной статистики «Biostat» и «SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 12,0 for Windows». Для оценки связи между двумя признаками был использован регрессионный анализ с расчетом коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Уровень значимости $P < 0,05$ принимали статистически достоверным (95% достоверность) [2, 8].

Результаты и обсуждение

Анализ данных уровня тревожности студентов медицинского университета показал (табл. 1), что средние значения уровня ЛТ у юношей составили $43,7 \pm 0,5$, а у девушек – $47,3 \pm 0,4$ баллов, т.е. уровень ЛТ у юношей в среднем умеренный, в то время как у девушек – высокий. Причем сравнительный анализ полученных результатов по годам обучения показал, что наивысший уровень ЛТ был зарегистрирован у юношей II ($n=69$) и III ($n=39$) курсов: соответственно – $46,7 \pm 1,2$ и $45,5 \pm 1,4$ баллов ($F=3,3$; $P < 0,05$). В то время как у девушек наивысший уровень ЛТ был выявлен на I ($49,6 \pm 1,5$ баллов; $n=45$) и III ($49,0 \pm 1,3$ баллов; $n=56$) курсах.

Таблица 1

Средние значения уровней тревожности, депрессии и эмпатии у студентов ($M \pm m$)

Здесь и далее: * различия между полами достоверны на уровне $P < 0,05$;

Пол	Реактивная тревожность	Личностная тревожность	Депрессия	Эмпатия
М ($n=314$)	$31,3 \pm 0,6$	$43,7 \pm 0,5$	$38,2 \pm 0,4$	$46,0 \pm 0,5$
Ж ($n=488$)	$31,6 \pm 0,5$	$47,3 \pm 0,4^{**}$	$39,3 \pm 0,3^{*}$	$48,6 \pm 0,4^{**}$
Оба пола ($n=802$)	$31,5 \pm 0,4$	$45,9 \pm 0,3$	$38,9 \pm 0,2$	$47,6 \pm 0,3$

** различия между полами достоверны на уровне $P < 0,001$

Если ЛТ рассматривается как устойчивая характеристика человека (свойство тревожности), то реактивная или ситуативная тревожность характеризует уровень тревожности в данный момент (состояние тревожности) [1].

Анализ результатов показал (табл. 1), что уровень РТ у юношей

составлял в среднем $31,3 \pm 0,6$ баллов, а у девушек – $31,6 \pm 0,5$ баллов, т.е. в среднем у студентов выявлена умеренная РТ. Следует отметить, что средние значения ЛТ в процессе получения высшего образования достоверно превышают средние значения РТ ($P < 0,001$).

Известно, что оценка и учет уровня тревожности имеют практическое значение. Так, в литературе имеются указания на то, что очень высокая ЛТ не только прямо коррелирует с наличием невротического конфликта, с эмоциональными и невротическими срывами и психосоматическими заболеваниями, но и способствует утяжелению и трансформации уже имеющейся симптоматики [1, 6, 7].

При оценке уровня тревожности было выявлено, что доминирующая степень выраженности РТ среди студентов была низкой, в то время как ЛТ – была высокой (табл. 2). Умеренная ЛТ считается оптимальным уровнем тревожности, необходимым для адекватной оценки имеющейся ситуации. Так, 56,7% юношей имели умеренную степень ЛТ, а наибольшая доля девушек (55,9%) – высокую. Было также выявлено, что в процессе обучения, начиная со II курса, отмечается постепенное уменьшение числа учащихся, имеющих высокий уровень ЛТ с одновременным увеличением учащихся с умеренной ЛТ.

Таблица 2

Распределение результатов оценки реактивной и личностной тревожности у студентов

Пол	Реактивная тревожность						Личностная тревожность					
	низкая		умеренная		высокая		низкая		умеренная		высокая	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
М (n=314)	155	49,4	123	39,2	36	11,5	15	4,8	178	56,7	121	38,5
Ж (n=488)	239	49,0	192	39,3	57	11,7	9	1,8*	206	42,2**	273	55,9**
Оба пола (n=802)	394	49,1	315	39,3	93	11,6	24	3,0	384	47,9	394	49,1

Известно, что тревожность и нерезко выраженные депрессивные состояния, нередко являясь признаками эндогенных психических заболеваний, часто приводят к замедлению ассоциативного процесса с резким падением интеллектуального потенциала личности. Более того, принято считать, что высокая тревожность и склонность к депрессиям являются факторами риска развития психосоматических и хронических заболеваний, нарушающих процессы адаптации [4, 10]. Анализ данных нашего исследования показал, что среднее значение уровня субдепрессии у студентов составило $38,9 \pm 0,2$ баллов. Оценка уровня субдепрессии показала, что состояние легкой субдепрессии среди обучающихся составило 8,7%, а маскированная депрессия – 0,4% (табл. 3). Анализ данных выявил наибольшую распространенность легкой субдепрессии среди обследованных студентов III курса (15,4% юношей; $n=39$ и 19,6% девушек; $n=56$).

Таблица 3

Распределение результатов оценки депрессии и эмпатии у студентов

Пол	Депрессия						Эмпатия									
	норма		легкая субдепрессия		маскированная депрессия		очень высокая		высокая		нормальная		низкая		очень низкая	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
М (n=314)	290	92,4	23	7,3	1	0,3	-	-	14	4,5	252	80,3	48	15,3	-	-
Ж (n=488)	439	90,0	47	9,6	2	0,4	1	0,2	31	6,4	415	85	41	8,4*	-	-
Оба пола (n=802)	729	90,9	70	8,7	3	0,4	1	0,1	45	5,6	667	83,2	89	11,1	-	-

Принято считать, что разные типы личности имеют разную степень склонности к эмпатии, предполагающую наличие развитой функции этики, гармонизирующей формы личности, свойств меланхолического темперамента и высоких моральных принципов. Доминантные и творческие личности чаще всего имеют среднюю степень эмпатии, а наименьшей степенью эмпатии обладают логически мыслящие типы в нормирующей форме личности.

Результаты нашего исследования эмпатийных тенденций среди студентов медицинского университета показали, что в среднем у студентов уровень эмпатийности нормальный – $47,6 \pm 0,3$ баллов (табл. 1). Колебаний средних значений в процессе обучения не было выявлено. В то же время у 11,1% учащихся был выявлен низкий, а у 5,6% – высокий уровень эмпатийности. Наиболее высокий уровень эмпатии был обнаружен среди студентов 17-летней возрастной группы, низкий уровень эмпатии превалировал среди 19-летних студентов. Нормальный уровень эмпатии был более характерен для старших возрастных групп, т.е. в процессе учебы в вузе прослеживается увеличение доли студентов с нормальным уровнем эмпатии (на I курсе – 73,3%, а на VI курсе – 86,3%; $P < 0,05$). По материалам собственного исследования были установлены прямые корреляционные отношения между показателями тревожности и депрессии ($r=0,67$). Установлена также прямая корреляционная связь между показателями тревожности и эмпатии ($r=0,12$).

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что для будущих врачей характерна высокая ЛТ, а склонность к депрессиям была выявлена у отдельных лиц. Подавляющему большинству студентов медицинского университета присущ нормальный уровень эмпатии. Наличие последнего в сочетании с умеренным уровнем тревожности является необходимым условием для сохранения как эмоциональной устойчивости психики, так и предупреждения развития психосоматических заболеваний в будущем.

Поступила 08.05.09

Ապագա բժիշկների հոգեբանական վիճակի որոշ տեսակետներ

Ա. Գ. Մարգարյան

Հետազոտության նպատակն է եղել ուսումնասիրել ԵՊԲՀ-ում սովորող 802 ուսանողների հոգեբանական վիճակը՝ մասնավորապես տազնապի մակարդակը, դեպրեսիայի առկայությունն ու էմպաթիան: Հետազոտության ընթացքում կիրառվել են համապատասխան հոգեբանական թեստեր: Կատարված հետազոտության արդյունքները ցույց տվեցին, որ ուսանողների շրջանում անձնական տազնապի մակարդակը բարձր է, իսկ դեպրեսիայի հակում ունեն որոշ ուսանողներ: Ապագա բժիշկների մեծամասնությամբ բնորոշ է էմպաթիայի նորմալ մակարդակ:

Some aspects of a psychological condition of the future doctors

A.G.Margaryan

The purpose of the research was to study the psychological condition of 802 students studying in YSMU, in particular the level of anxiety, presence of depression and empathy. During the research corresponding psychological tests were applied. The results of the research showed that for the students are characteristic high level of personal anxiety, and propensity to depressions was revealed in separate persons. The overwhelming majority of the future doctors had a normal level of empathy.

Литература

1. Большая энциклопедия психологических тестов. М., 2006.
2. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. Киев, 2000.
3. Лисицын Ю.П. История медицины. Учебник, М., 2004.
4. Марилов В.В. Переход функционального расстройства в органический психосоматоз. Журнал неврологии и психиатрии, 2006, 1, с.21-23.
5. Менделевич В.Д. Клиническая и медицинская психология. Учебное пособие, 5-е изд., М., 2005.
6. Оценка нервно-психического здоровья и психофизиологического статуса детей и подростков при профилактических медицинских осмотрах. Пособие для врачей. Ред. Баранов А.А., Кучма В.Р., Сухарева Л.М. и др., М., 2005.
7. Рождественская Е.А. Тревожность и ригидность в структуре личности больных невротическими и невротоподобными расстройствами. Журнал невропатологии и психиатрии, 1987, т.87, 7, с.1095-1097.
8. Стентон Гланц. Медико-биологическая статистика. Пер. с англ., М., 1998.
9. Хартманн Х. Эго-психология и проблема адаптации. М., 2002.
10. Lipowski Z.J. Somatization –the experience and communication of psychological distress as somatic symptoms. Psychother. Psychosom., 1987; 47:160-167.
11. Spielberger Ch.D. Stress and Anxiety. (Eds., Ch.D. Spielberger, J.G.Sarason), Washington, 1975; Vol.1:115-143.
12. Zung W., Durham N. A self-rating depression scale. Arch. Gen. Psychiat., 1965; Vol. 12: 63-70.

Вопросы планирования, подготовки и использования медицинских кадров (на примере Котайкского марза)

А. Г. Торосян

*Кафедра политики и законодательства здравоохранения
НИЗ им. акад.С.Х.Авдалбекяна МЗ РА
0051, Ереван, пр. Комитаса, 49/4*

Ключевые слова: планирование медицинских кадров, заболеваемость, смертность, дефицит, дисбаланс

Формирование отечественного здравоохранения как отрасли народного хозяйства в советский период происходило в условиях достаточного или даже избыточного количества врачебных кадров. Выпускники медвузов строго «прикреплялись» к определенным районам, миграция врачебных кадров была незначительной – таким образом достигался баланс и отсутствие дефицита. К тому же строго планировался выпуск тех или иных специалистов. Армения не была исключением.

В настоящее время отрасль вынуждена адаптироваться к функционированию в новых условиях, что требует формирования новых подходов к планированию, подготовке и использованию кадровых ресурсов. Одним из важных условий эффективности планирования является его информационное обеспечение, основанное на таких принципах, как достоверность, актуальность, полнота, комплексность, доступность, единые унифицированные подходы к сбору, обработке и анализу информации [3].

Поскольку в конечном итоге каждый марз (регион) начал создавать свою замкнутую систему здравоохранения, мы попытались на примере одного, а именно Котайкского, марза провести ситуационный анализ, который может стать своего рода моделью для изучения, анализа и полной информации по всей стране.

Материал и методы

Выбор Котайкского марза объясняется следующими показателями:

1. Расположение – это единственный марз, не имеющий внешних границ.

2. Климато-географические условия. Высота над уровнем моря 1740м. Водоснабжение осуществляется за счет родниковых вод высокого питьевого качества. Климат умеренно сухой, в высоких частях – горный холодный. Минимальная температура равна -40°C , максимальная 38°C . Зима продолжительная с устойчивым снежным покровом, лето прохладное, мягкое. В состав марза входят 7 городов и 62 села [1].
3. Численность постоянного населения – 277 802 чел., что приближается к среднему числу постоянного населения по марзам. Городское население составляет 27,3%, сельское – 72,7% (в течение лет разница достоверно не отличается). Плотность населения – 130,43 чел./км² (средняя по стране – 108,00 чел./км²).
4. Население в возрасте 60 лет и старше составляет 12,4% (по Армении 14,2%), в возрасте 0-9 лет – 16,5% (по Армении 14,1%), иначе говоря, марз относительно «молодой» на фоне общего старения населения страны.

В ходе работы использованы официальные документы Национальной статистической службы РА, Информационно-аналитического центра МЗ РА, данные Котайкского марзпетарана (региональный управленческий орган) о кадровой обеспеченности по специально составленной форме, Национального института здравоохранения МЗ РА.

Согласно рекомендациям РАМН РФ [2], первым этапом оценки той или иной территории является формирование данных об обслуживаемом населении, т.е. описание его возрастной и половой структуры (демографическая ситуация).

Результаты и обсуждение

При оценке демографической ситуации мы отметили: лица до 18 лет (несовершеннолетние) составляют 24,6% от общей численности населения, при этом соотношение девочки/мальчики равно 0,9/1. Лица старше 18 лет составляют 75,4%. Соотношение женщины/мужчины равно 1/0,7. Поскольку речь идет о постоянном населении, факторы миграции (без смены гражданства), призыва в ряды Армии и т.д. не играют ведущей роли в убыли мужского населения старше 18 лет. Возможно, следует думать о естественной убыли. Демографическую картину дополняют данные о природном росте и смертности населения. Так, в 2002г. природный рост составил 2,08; 2003г. – 3,04; 2004г. – 3,68; 2005г. – 11,66; 2006г. – 11,69; 2007г. – 12,43 (на 1000 чел.). Рождаемость выше средней по стране, смертность ниже. Вместе с этим отмечается довольно высокая смертность детей до одного года, особенно в г. Раздан. Последняя почти во все годы превышает смертность по стране. За последние 3 года (2005-2007гг.) возросла перинатальная

смертность с 0,2 до 0,8 (на 100 000 населения). К сожалению, отсутствие официальных статистических данных не дает возможности оценить показатель смертности в зависимости от возраста и пола, поэтому мы представляем сводные данные (таблица).

Таблица

*Смертность от основных заболеваний по Котайкскому марзу
за 2004-2007гг. (на 100 000 населения)*

<i>Причины смертности</i>	<i>2004</i>	<i>2005</i>	<i>2006</i>	<i>2007</i>
Всего от всех причин	59,5	62,3	64,5	68,1
Инфекционные заболевания	0,7	0,7	1,0	0,7
Новообразования	10,7	10,2	12,8	13,2
из них: злокачественные	10,6	10,2	12,8	13,2
Заболевания эндокринной системы	3,5	3,5	3,8	4,0
из них: сахарный диабет	3,3	3,3	3,5	3,9
Заболевания системы кровообращения	34,4	37,3	31,8	34,4
из них: гипертоническая болезнь	1,3	1,5	0,6	1,9
инфаркт миокарда	6,8	7,9	8,8	8,9
Заболевания органов дыхания	2,7	3,2	3,7	4,1
Заболевания органов пищеварения	1,9	2,1	3,3	2,8
Состояния, возникшие в перинатальном периоде	0,4	0,2	0,7	0,8
Несчастные случаи, отравления, травмы	3,0	2,7	3,7	4,1

Следующим этапом исследования явился анализ первичной заболеваемости в марзе основными (ранговыми) патологиями [4]. Это, на наш взгляд, обоснованный подход, т.к. определяет обращаемость населения за медицинской помощью, и в дальнейшем позволит рассчитать потребность в тех или иных специалистах. Необходимо отметить, что заболеваемость растет. Так, впервые установлен диагноз *новообразование* в 2002г. у 212,7 (на 100 000 населения), в 2007г. – 316,7; *диабет* – 15,1 и 28,6; *глаукома* – 13,2 и 50,3; *гипертоническая болезнь* – 138,0 и 437,0; *ИБС* – 172,5 и 249,8; *ОИМ* – 31,3 и 44,8; *заболевания пищеварительной системы* – 924,0 и 1028,9 соответственно. Особенно неблагоприятным следует считать увеличение заболеваемости среди детей 0-14 лет (4625,0 в 2002г. и 7186,0 в 2007г.) и подростков 15-17 лет (699,8 в 2002г. и 1122,0 в 2007г.).

В соответствии с алгоритмом исследования изучена сеть медицинских учреждений и имеющихся в их структуре подразделений (поликлинического, стационарного, лечебно-вспомогательного, лечебно-диагностического). Всего в марзе 6 типов учреждений, оказывающих госпитальную медицинскую помощь, в том числе самостоятельных больниц – 4, объединенных больниц – 8, центров здоровья – 2, роддома с женскими консультациями – 4, диспансеры со стационарами – 2.

Обеспеченность населения койками выше, чем в среднем по стране (47,9 против 40,6 на 100 000 населения).

Амбулаторно-поликлиническую помощь населению оказывают: самостоятельные поликлиники для взрослых – 2, амбулатории – 3 городские и 60 сельских, диспансеры – 2, амбулаторно-поликлинические отделения в объединенных больницах – 14, медицинские амбулаторно-поликлинические учреждения – 88, ФАП – 58. Среднее число посещений (2,8) приближается к среднему по республике (3,0).

Уровень обеспеченности медицинскими кадрами территории, в целом, и медицинской организации, в частности, во многом определяет и степень выявления той или иной патологии у населения.

Дефицит медицинских кадров отдельных специальностей в медицинской организации определяется показателем укомплектованности штатных должностей. Однако последний, рассчитанный по сводному отчету, утрачивает свою информативность по причине «усреднения» данных о недостающих специалистах в разных учреждениях одной территории.

Исходя из этого, мы предпочли более подробное изучение кадрового состава (в частности врачей) как в целом марзе, так и в различных учреждениях по состоянию на конец 2007г. Всего в марзе работали 545 врачей, т.е. 19,6 на 10 000 населения. В Армении этот показатель составляет 37,9, что приближается к среднеевропейскому. Однако достигается последний за счет Еревана, где на 10 000 населения приходится 74,5 врачей. В остальных марзах число врачей на 10 000 населения колеблется в пределах от 14,3 (Армавир) до 20,3 (Вайоц Дзор).

Укомплектованность врачами широкого профиля соответствует принятым нормативам: один педиатр обслуживает 599,7 детей, вместе с семейными врачами – 261,2 детей, терапевт обслуживает 3698 взрослых (цифра превышает норматив), но совместно с семейным врачом – 1674,8 взрослых.

Характеристику положения с медицинскими кадрами дополняет укомплектованность врачами узких специальностей, где коэффициент совместительства, рассчитанный как отношение числа физических лиц на занятых должностях к числу занятых этими лицами должностей, составляет 1,5 и выше.

Сочетание показателя укомплектованности штатных должностей и коэффициента совместительства более четко определяет характер и качество укомплектованности: большая доля укомплектованных должностей при высоком коэффициенте совместительства свидетельствует о значительном дефиците специалистов, поскольку укомплектованность достигается только за счет их значительной перегрузки. Можно также предположить, что в ряде случаев имеет место замещение имеющихся должностей специалистами несоответствующего профиля.

Четкое использование показателей (демографических, состояния здоровья населения, деятельности лечебно-профилактических учреждений) обеспечивает широкие возможности для анализа состояния использования кадров и принятия управленческих решений, направленных на ликвидацию дефицита и дисбаланса врачебных кадров как в каждом данном регионе, так и в стране в целом.

В числе важнейших приоритетных мероприятий следует отметить повышение уровня профессиональной подготовки медицинских кадров.

Ведение регистра медицинских кадров позволит определить не только потребность во врачах, но и необходимые объемы, и сроки осуществления профессиональной подготовки и усовершенствования в государственных образовательных учреждениях.

Отсутствие регистра, «замораживание» лицензирования с 2002г. привело к тому, что из 459 врачей Котайкского марза (по состоянию на 2002г.) усовершенствование в течение 5 лет (2002-2007гг.) прошли 93 (20,6%) специалиста, из них со стажем более 30 лет – 19 (20,4%), более 20 лет – 16 (17,2%), более 10 лет – 20 (21,5%). Из 93 человек 37 врачей (39,7%) прошли полные 7-недельные циклы по специальности (175 кредитов), остальные предпочли 1- или 2-недельные кредитные циклы, но при этом только 11 человек (11,8%) набрали необходимое число кредитов, тогда как, согласно существующему положению, врач в течение 5 лет должен набрать 175 кредитов. Различалась активность и в зависимости от специальности. Так, циклы по педиатрии и неонатологии различной продолжительности прошел 21 специалист (22,5%), по акушерству и гинекологии – 30 (32,2%), по фтизиатрии – 10 (10,7%), тогда как по терапии, неврологии и эндокринологии по 3 (3,2%), по инфекционным болезням и онкологии по 2 (2,1%), травматологии и ортопедии – 1 (0,9%).

Анализ документов позволил выявить различную степень активности руководителей медслужбы городов и сельских районов марза. Наиболее активно на циклы различной продолжительности направлялись врачи из ЛПУ Абовяна – 51 раз, Раздана – 20 и Чаренцавана – 19 раз.

Таким образом, из 109 направлений на усовершенствование в течение 5 лет из других районов марза было всего 19.

Национальному институту здравоохранения принадлежит основная роль в обеспечении квалифицированными врачебными кадрами по всем медицинским специальностям. Одним из ведущих направлений является оптимизация подготовки врачебных кадров. Однако наряду с задачами сугубо образовательного характера реализация кадровой политики требует комплексного подхода и разработки структурированного перспективного плана подготовки и использования врачебных кадров.

Բժշկական կադրերի պլանավորման, պատրաստման և օգտագործման հարցերը (Կոտայքի մարզի օրինակի վրա)

Ա.Գ. Թորոսյան

Կոտայքի մարզի օրինակի վրա ներկայացված են բժշկական կադրերի պլանավորման, պատրաստման և օգտագործման առավել կարևոր պայմանները, մասնավորապես՝ տեղեկատվական ապահովվածությունը, որը ներառում է ժողովրդագրական, բժշկա-առողջապահական և մարդկային ռեսուրսների ցուցանիշները: Առաջին փուլով իրականացվել է սպասարկվող բնակչության տվյալների ձևավորում՝ հաշվի առնելով նրանց տարիքը և սեռը, բնական աճը, մահացությունը տարբեր հիվանդություններից, երկրորդ փուլով՝ առաջնային հիվանդացության դիմամիկ վերլուծություն, ինչպես նաև բժշկական ծառայություններով բնակչության ապահովվածության վերլուծություն, երրորդ փուլով՝ բժշկական կադրերի ներկա իրավիճակի բնութագիր, ներառյալ՝ հագեցվածությունը, աշխատանքային բեռնվածությունը և շարունակական մասնագիտական զարգացումը: Այսպիսի մոտեցումը թույլ է տալիս մշակել բժշկական կադրերի պատրաստման և օգտագործման հստակ կառուցվածք ունեցող հեռանկարային պլան:

Problems of planning, preparation and application of medical human resources (on the example of Kotayk marz)

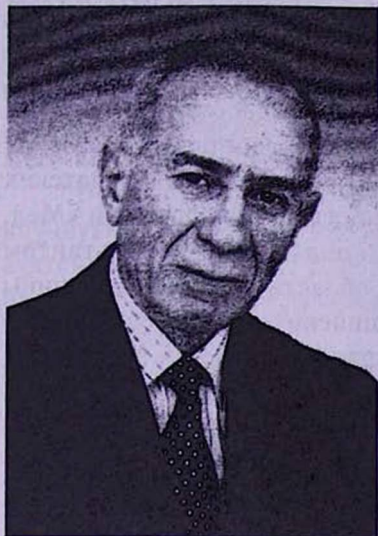
A.G. Torosyan

The article describes conditions of essential importance for planning, preparation and application of human resources for health services, and particularly the informational base for that, including demographic, health status, health system and medical personnel indicators on the example of Kotayk Marz (region). In the first phase of the study the data generation about the served population was conducted taking into account their age and gender, natural growth, cause specific mortality; in the second phase the dynamic analysis of morbidity and provision of medical services for the population was conducted, in the third phase the characteristics of condition of medical personnel was given including staffing of health facilities, workload and continuous professional development: This approach allows to develop a structured perspective plan for preparation and application of human resources for health services.

Литература

1. Айриян А.П. Медико-экологический атлас Армении. М., 1998.
2. Бокерия А.А., Ступаков И.Н., Гудкова Р.Г., Зайченко Н.М. Показатели медицинской статистики в сфере реформирования системы здравоохранения. Здравоохранение РФ, 2005, №5, с.31-35.
3. Кузнецов А.В. Готовность муниципального здравоохранения к эффективной реализации программ общественного здоровья. Вопросы соц. гиг. и орг. здрав., 2008, №4, с.28-34.
4. Лисицин Ю.Н. Социальная гигиена (медицина) и организация здравоохранения. Казань, 1998, с.242-243.

Разное

**Член-корреспондент НАН РА А. М. Галстян
(к 70-летию со дня рождения)**

31 августа 2009г. исполнилось 70 лет со дня рождения Айро Михайловича Галстяна, известного хирурга-онколога, члена-корреспондента НАН РА, профессора, заслуженного деятеля науки РА, директора Национального центра онкологии им. В.А. Фанарджяна, главного онколога МЗ РА, заведующего кафедрой онкологии Национального института здравоохранения им. С.Х. Авдалбеяна МЗ РА.

А.М. Галстян родился в 1939 г. в г. Ереване. В 1960 г. окончил лечебно-профилактический факультет Ереванского государственного медицинского института. После двухгодичной врачебной практики в районной больнице

начал свою научно-практическую деятельность в НИИ рентгенологии и онкологии МЗ РА в качестве клинического ординатора. В 1965 г. он поступил в аспирантуру, по завершении которой в 1967 г. защитил кандидатскую диссертацию на тему «Физиологическое обоснование энтероколо- и энтероколоректопластики». В 1975 г. в ВОНЦ АМН СССР (г. Москва) защитил докторскую диссертацию на тему «Некоторые вопросы диагностики и лечения рака дистальных отделов толстой кишки».

Основные области научно-практической деятельности А.М.Галстяна посвящены проблемам диагностики и лечения злокачественных новообразований. А.М.Галстяном в эксперименте, еще в 1966г., была разработана и физиологически обоснована операция тонкокишечной пластики после обширных резекций толстой кишки. Он одним из первых в СССР разработал и внедрил в практику лечения онкологических больных методику предоперационного крупнофракционного облучения злокачественных опухолей. Проведенные проф. А.М.Галстяном исследования по выявлению опухолевых клеток в грудном лимфатическом протоке и в периферической крови позволили ему разработать комплекс мероприятий, направленных на предупреждение

диссеминации опухолевых клеток во время хирургических вмешательств (эндолимфатическая и внутриаартериальная инфузионная химиотерапия). В круг его интересов входят также вопросы эпидемиологии, профилактики и скрининга рака.

Профессор А.М.Галстян изучил и обосновал перспективность использования радиомодификаторов (кратковременная искусственная гипергликемия, синхронизация клеточного цикла) при комбинированном лечении рака молочной железы, прямой кишки, сарком мягких тканей и других локализаций. Совместно с учеными ВОНЦ РАМН (г.Москва) принимал участие в изучении противоопухолевой активности и токсичности ряда новых химиопрепаратов.

Многогранна научно-практическая деятельность проф. А.М. Галстяна: он является председателем Ученого совета НЦО МЗ РА; председателем Специализированного совета по защите кандидатских и докторских диссертаций по специальностям «Онкология» и «Мед. радиология». С 2002 года является национальным консультантом МАГАТЭ, международным экспертом в области ядерной медицины (США), членом Европейского союза медицинских онкологов (ESMO).

За развитие медицины и здравоохранения проф. А.М. Галстян награжден многочисленными наградами и медалью им. М.Гераци. Американским биографическим институтом награжден золотыми медалями и дипломом «Международный посол науки». Является действительным членом Российской Академии естественных наук, президиумом которой награжден орденами «Георгий Победоносец», «Екатерины Великой». Европейской Академией естественных наук награжден орденом «Сенатор Науки» и многими другими орденами.

Профессор А.М.Галстян является ответственным редактором ряда научных сборников, членом редакционной коллегии журналов «Арохчапутюн», «Медицинская наука Армении», «Вестник хирургии Армении», «Глобус науки Российской Академии естественных наук», «Вопросы онкологии» (Санкт-Петербург) и многих других изданий.

Он принимал активное участие в организации международных, всесоюзных, закавказских конгрессов, симпозиумов и конференций, посвященных актуальным вопросам клинической онкологии (Россия, Грузия, Узбекистан, Япония, США, Франция, Индия, Непал, Египет, Швейцария, Испания и т.д.).

За большую общественную работу профессор А.М. Галстян в 2006г. был удостоен звания Почетного гражданина г. Еревана.

Жизненный путь и научная деятельность проф. А.М.Галстяна — прекрасный пример удивительного органичного сплава глубоких теоретических разработок и их широкого практического использования с большой эффективностью и бесспорной пользой.

Основные результаты научной деятельности отражены более чем в 350 опубликованных научных трудах в отечественной и зару-

бежной печати. Он является автором 7 монографий и учебных пособий, 25 методических рекомендаций и рационализаторских предложений, авторских свидетельств.

Под руководством проф. А.М. Галстяна подготовлены и защищены 14 докторских и 33 кандидатских диссертаций.

Проф. А.М. Галстян – блестящий клиницист и хирург. Это человек большого таланта и неисчерпаемой энергии. Отличительными чертами А.М.Галстяна является большая работоспособность, трудолюбие, последовательность в достижении научной цели. Он принципиален и строг к себе и своим ученикам и сотрудникам. Вместе с этим, несмотря на высокие звания и награды, он остается доступным человеком, который всегда готов поделиться опытом и знаниями. Вся жизнь и плодотворная практическая деятельность проф. А.М.Галстяна, настоящего новатора медицины, является примером, достойным подражания.

Будучи в расцвете сил, сегодня А.М.Галстян ведет большую научную, лечебную, организационную и консультативную работу, пользуется авторитетом и уважением не только среди медицинских работников, общественности и населения Республики, но и далеко за пределами Армении.

Президиум, Отделение естественных наук НАН РА, коллеги, ученики и благодарные больные, а также редакционная коллегия журнала «Медицинская наука Армении» от всей души поздравляют дорогого Айро Михайловича с юбилеем и желают доброго здоровья, долголетия и успешного воплощения в жизнь новых идей.

Բովանդակություն

Ակնարկներ

<i>Մելիքյան Ա.Ռ., Ռսկանյան Ա.Ա., Քարինյան Վ.Հ.</i> Բնական բացվածքով տրանսլումինալ էնդոսկոպիկ վիրաբուժություն	3
<i>Տեր-Գալստյան Ա.Ա., Գալստյան Ար.Ա.</i> Բրուզադայի համախտանիշ և շարակցական հյուսվածքի դիսպլազիա	15
<i>Նազարեթյան Է.Ե., Հովսեփյան Լ.Ա., Մարտիրոսյան Ն.Հ., Ջաքարյան Ա.Գ., Սարգսյան Մ.Ռ.</i> Բորբոքային մի շարք գործոնների դերը պարբերական հիվանդության ախտա- ծնության մեջ	28
<i>Եղիազարյան Մ.Ի.</i> Համակարգային բորբոքային ռեակցիայի համախտանիշը և նրա ախտորոշման մարկերները	44

Տեսական և կանխարգելիչ բժշկություն

<i>Թադևոսյան Լ.Հ., Սիմոնյան Գ.Մ., Սիմոնյան Մ.Ա., Առաքելյան Լ.Ն., Հայրապետյան Ռ.Լ., Գևորգյան Գ.Ա.</i> Ամենտների արյան հակա- և պրոօքսիդանտային ակտիվությամբ օժտված մետա- ղապրոտեինների դիմադրողականության տարբերությունները ցիկլոֆոսֆամիդի ազդեցությամբ	57
<i>Պարոնյան Ժ.Ա., Թուրշյան Գ.Հ., Զոչարյան Ն.Վ., Միսակյան Գ.Ս., Ապրիկյան Գ.Վ.</i> Ազոտի օքսիդի մասնակցությունը լյարդում ազոտային փոխանակության կարգավորմանը	66
<i>Խաչատրյան Տ. Ս.</i> Ռուսաստանի հանրային ջրերի կոմպլեքսի փոքր չափաբաժինների ազդեցությունը առնետների ողնուղեղի առանձին շարժանեյրոնների ֆոնային էլեկտրական ակտի- վության փոփոխության վրա փորձարարական հիպերթիրեոզի ժամանակ	75

Կլինիկական բժշկություն

<i>Գալստյան Հ.Մ., Ալեքսանյան Ա.Զ.</i> Բժիշկ -ուռուցքաբանի սոցիոլոգիական և հոգեբուժական խնդիրները	85
<i>Խաչատրյան Տ.Ս., Ալեքսանյան Յու.Թ.</i> Իերսինիդոզների համաճարակաբանական ասպեկտները Հայաստանում	95
<i>Ղազինյան Հ.Լ.</i> Օնկոլոգիական հիվանդությունների B և C հեսպատիոնների վիրուսներով վարակ- վածության բնութագիրը	105
<i>Ամարյան Գ. Գ.</i> Որոշ սոցիալական և կենսաբանական գործոնների ազդեցությունը երեխաների մոտ պարբերական հիվանդության վաղ արտահայտման վրա Հայաստանում	113
<i>Աճեմյան Հ. Հ., Մարգարյան Ն. Ռ., Մկրտչյան Մ. Ա.</i> Թոքերի ֆիբրոզ-կավերնոզ տուբերկուլոզի կլինիկական բնութագիրը	121

Նոյիկյան Ա.Տ., Անանիկյան Վ.Վ., Երիքեկյան Մ.Ի., Թովիյան Հ.Վ., Ռևազովա Լ.Վ.
Որոշ դեղատու և սննդային բույսերի հակառադիկալային ակտիվության
ուսումնասիրությունը126

Գաբրիելյան Ա.Ռ.

Գերբարձր հաճախականության ալիքների կիրառման նոր հնարավորությունները
կատարակտի էքստրակցիայի հետվիրահատական շրջանի բորբոքային պրոցեսների
կանխարգելման հարցում132

Մարգարյան Ա. Գ.

Ապագա բժիշկների հոգեբանական վիճակի որոշ տեսակետներ138

Թորոսյան Ա. Գ.

Բժշկական կադրերի պլանավորման, պատրաստման և օգտագործման հարցերը
(Կոտայքի մարզի օրինակի վրա)144

Չանագան նյութեր

ՀՀ ԳԱԱ քրթակից-անդամ Հ.Մ. Գալստյան (ծննդյան 70-ամյակի առթիվ)151

Содержание

Обзоры

<i>Меликян А.Р., Восканян А.А., Каримян В.Г.</i>	
Транслуминальная эндоскопическая хирургия через естественные от- верстия	3
<i>Тер-Галстян А.А., Галстян Ар.А.</i>	
Синдром Бругада и соединительнотканная дисплазия	15
<i>Назаретян Э.Е., Овсепян Л.А., Мартиросян Н.Г., Захарян А.Г., Саркисян М.Р.</i>	
Роль некоторых факторов воспаления в патогенезе периодической болезни	28
<i>Егизарян М.И.</i>	
Синдром системного воспалительного ответа и маркеры его диагностики	44

Теоретическая и профилактическая медицина

<i>Тадевосян Л.Г., Симонян Г.М., Симонян М.А., Аракелян Л.Н., Айрапетян Р. Л., Геворкян Г.А.</i>	
Различия в толерантности металлопротеинов анти- и прооксидантной активности крови крыс после аэробного инкубирования крови с циклофосфа- мидом	57
<i>Паронян Ж.А., Туршян Г.А., Кочарян Н.В., Мисакян Г.С., Априкян Г.В.</i>	
Участие окиси азота в регуляции азотистого обмена в печени	66
<i>Хачатрян Т. С.</i>	
Микроэлектrofизиологическое исследование влияния малых доз комплекса минеральных вод России на фоновую электрическую активность одиночных мотонейронов спинного мозга крыс в условиях экспериментального гипер- тиреоза	75

Клиническая медицина

<i>Галстян А.М., Алексанян А.З.</i>	
Социологические и психосоциальные проблемы врача-онколога	85
<i>Хачатрян Т.С., Алексанян Ю.Т.</i>	
Эпидемиологические аспекты иерсиниозов в Армении	95
<i>Казинян А.Л.</i>	
Характеристика инфицированности онкологических больных вирусами гепатитов В и С	105
<i>Амарян Г.Г.</i>	
Влияние некоторых социально-биологических факторов на раннюю манифестацию периодической болезни у детей в Армении	113

Аджемян А. А., Маркарян Н. Р., Мкртчян М. А.

Клиническая характеристика фиброзно-кавернозного туберкулеза легких121

Кочикян А.Т., Ананикян В.В., Ерибемян М.И., Топчян А.В., Ревазова Л.В.

Изучение антирадикальной активности некоторых лекарственных и пищевых растений126

Габриелян А.Р.

Новые возможности применения крайне высокочастотных волн в профилактике послеоперационных воспалений при экстракциях катаракты132

Маркарян А.Г.

Некоторые аспекты психологического состояния будущих врачей138

Торосян А. Г.

Вопросы планирования, подготовки и использования медицинских кадров (на примере Котайкского марза)144

Разное

Член-корреспондент НАН РА А. М. Галстян

(к 70-летию со дня рождения)151

Contents

Reviews

<i>Melikyan A.R., Voskanyan A.A., Karimyan V.H.</i> Natural orifice transluminal endoscopic surgery	3
<i>Ter-Galstyan A.A., Galstyan Ar.A.</i> Brugada syndrome and conjunctive dysplasia	15
<i>Nazaretyan E.Ye., Hovsepyan L.A., Martirosyan N.H., Zakaryan A.G., Sargsyan M.R.</i> The role of several inflammatory factors in the pathogenesis of familial Mediterranean	
<i>Yeghiazaryan M.I.</i> Systemic inflammatory response syndrome and its diagnostic markers	44

Theoretical and Preventive Medicine

<i>Tadevosyan L.H., Simonyan G.M., Simonyan M.A., Arakelyan L.N., Hayrapetyan R.L., Kevorkian G.A.</i> Varieties in the tolerance of rat blood metalloproteins of anti- and prooxidant activities after aerobical incubation of the blood with cyclophosphamide	57
<i>Paronian Zh.A., Turshian G.H., Kocharian N.V., Misakyan G.S., Aprikian G.V.</i> Participation of nitric oxide in regulation of liver nitrogen metabolism	66
<i>Khachatryan T.S.</i> Microelectrophysiological study of the influence of small doses of the complex of mineral waters of Russia on the background electric activity of rat spinal cord single motoneurons in conditions of experimental hyperthyreosis	75

Clinical Medicine

<i>Galstyan H.M., Alexanyan A.Z.</i> Sociological and psychosocial problems of the doctors-oncologists	85
<i>Khachatryan T.S., Aleksanyan Yu.T.</i> Epidemiological aspects of yersiniosis in Armenia	95
<i>Ghazinyan H.L.</i> Characteristics of hepatitis B and C virus infections of oncological patients	105
<i>Amaryan G.G.</i> The influence of some social and biological factors on early manifestation of familial Mediterranean fever in children in Armenia	113
<i>Atshemyan H.H., Markaryan N.R., Mkrtchyan M.A.</i> Clinical characteristics of pulmonary fibrous-cavernous tuberculosis	121
<i>Ghoshikyan A.A., Ananikyan V.V., Yeribekyan M.I., Topchyan H.V., Revazova L.V.</i> Investigation of antiradical activity of some medicinal and food plants	126

Gabrielyan A.R.**New possibilities of extremely high-frequency waves application in the prevention of postoperative inflammation with cataract extraction132****Margaryan A.G.****Some aspects of a psychological condition of the future doctors138****Torosyan A.G.****Problems of planning, preparation and application of medical human resources (on the****Miscellaneous****Correspondent-member of NAN RA H.M. Galstyan (to the 70-th birthday anniversary)151**