

ISSN 0514 - 7484

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

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ԲԺՇԿԱԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆ
МЕДИЦИНСКАЯ НАУКА АРМЕНИИ
MEDICAL SCIENCE OF ARMENIA

ԵՐԵՎԱՆ, ԵՐԵՎԱՆ, YEREVAN

"Медицинская наука Армении"

Орган Национальной академии наук Республики Армения. Журнал основан в 1961 году и до 1995 года издавался под названием "Экспериментальная и клиническая медицина".

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

Периодичность издания 4 номера в год.

Главный редактор

Акопян В.П.

Editor-In-Chief

Hakopian V.P.

Заместители главного редактора

Зильфян А.В.

Адамян К.Г.

Assistant Editors

Zilfian A.V.

Adamian K.G.

Ответственный секретарь

Оганян Э.А.

Secretary-In-Chief

Ohanian E.A.

Редакционная коллегия

Авдалбекян С.Х.

Апоян В.Т.

Гамбаров С.С.

Стамболцян Р.П.

Editorial Board

Apyan V.G.

Avdalbekian S.Kh.

Gambarov S.S.

Stamboltsian R.P.

Редакционный совет

Абрамян Р.А.

Алексян Ю.Т.

Аствацатрян В.А.

Баблоян А.С.

Бояджян П. (Сирия)

Вартазарян Н.Д.

Вессал К.М. (Иран)

Габриелян Э.С.

Геворкян Э.М.

Кркашарян С. (Франция)

Кушкян А.М.

Мелик-Пашаян М.А.

Мирзоян Р.С. (Россия)

Мкртчян Л.М.

Оганесян Н.М.

Оганесян С.С.

Оганов Р.Г. (Россия)

Саруханян О.В.

Сисакян С.А.

Ханамцян Р.М.

Хачатрян С.А.

Чобанян А. (США)

Editorial Advisory Council

Abrahamian R.A.

Alexanian Yu.T.

Astvatsatrian V.A.

Babloyan A.S.

Boyadjian P. (Siria)

Chobanian (USA)

Gabrielian E.S.

Gevorgian E.M.

Krkasharian S. (France)

Hovanissian N.M.

Hovanissian Sp.S.

Khanamirian R.M.

Koushikian A.M.

Khachatrian S.H.

Melik-Pashayan M.A.

Mirzoyan R.S. (Russia)

Mkrтчian L.M.

Oganov R.G. (Russia)

Sarukhanian H.V.

Sissakian S.H.

Vardazarian N.D.

Vessal K.M. (Iran)

Хронический эндометрит. Проблемы диагностики и патогенеза

Г.Г. Агабекян, Н.Д. Вартазарян

ЕГМУ им. М. Гераци, кафедра патологической анатомии

375025 Ереван, ул. Корюна, 2

Ключевые слова: хронический эндометрит, метаплазия, дисплазия

Хронические воспалительные заболевания внутренних половых органов женщин по-прежнему являются весьма актуальной проблемой, что определяется высокой частотой заболеваемости с тенденцией к ее дальнейшему росту, затяжным и трудно поддающимся лечению течением [1-8]. Вопрос о выделении хронического эндометрита (ХЭ), имеющего значительный удельный вес среди этих заболеваний, в отдельную нозологию в течение многих лет был дискуссионным. Сомнения в самостоятельности такой нозологической единицы были обусловлены тем обстоятельством, что острый воспалительный процесс в эндометрии ликвидируется чаще всего в течение 2-3 менструальных циклов и не переходит в хроническую форму в связи с отторжением функционального слоя эндометрия. Однако многочисленными исследованиями было установлено распространение воспалительного процесса и на базальный слой эндометрия [2,4,9,10 и др]. В этой связи в настоящее время ХЭ выделен как отдельная нозологическая единица и включен в перечень "Международной классификации болезней и причин смерти" 10-го пересмотра (N 71.1).

Частота ХЭ, по данным разных авторов, варьирует в широких пределах - от 0,2 до 66,3% (в среднем 14%) [4]. Столь широкие пределы колебания частоты ХЭ, по всей вероятности, обусловлены разными критериями при постановке диагноза, использованием разнообразных диагностических методов: гистероскопического, сонографического, компьютерной и магнитно-резонансной томографии, гистологического. При этом, по данным Центра контроля и предупреждения болезней, клинические диагностические приемы выявления ХЭ неспецифичны и малочувствительны, часто наблюдаются ложно-положительные и ложно-отрицательные диагнозы, что и приводит к столь разноречивым сведениям о частоте ХЭ [11]. В этой связи рекомендуется обязательное проведение скрининга на протекающую бессимптомно хламидийную инфекцию [7].

Проведена корреляция между гистероскопическим аспектом ХЭ и результатами гистологического исследова-

ния биопсий эндометрия [12,13]. По данным Т.В. Поповой [12], гистероскопическая картина эндометрия при ХЭ выглядит следующим образом: эндометрий бледно-розовый, неравномерной толщины и окраски, участки истонченного эндометрия с выраженным сосудистым рисунком чередуются с участками неизмененного эндометрия. Несколько иную гистероскопическую картину представляют Cravello L. et al. [13]: области гиперемии с белой центральной точкой очагового или диффузно-рассеянного характера по всей полости. Однако по данным этих же авторов, корреляция между гистероскопическим аспектом ХЭ и результатами гистологического исследования биопсий эндометрия не превышает 35%.

Предлагаются эхографические критерии диагностики ХЭ [14]. К их числу относятся: возникновение в зоне срединного М-эхо участка повышенной эхогенности различной величины и конфигурации, внутри этих участков нередко выявляются зоны неправильной формы и сниженной эхогенности. Довольно часто в полости матки обнаруживается наличие газа, а в базальном слое эндометрия определяются гиперэхогенные образования с четкими границами - участки фиброза, склероза и кальциноза.

К числу основных признаков клинически манифестирующего ХЭ относятся циклические и ациклические маточные кровотечения, болевой синдром - альгодисменорея, болезненные ощущения внизу живота, в области поясницы, заднего прохода и влагалища [3,4,12]. При этом необходимо отметить, что подобные клинические проявления не являются специфическими для ХЭ, они наблюдаются и при гиперпластических процессах эндометрия, миоме матки, внутреннем эндометриозе, онкологической патологии.

Намного чаще наблюдались бессимптомные формы ХЭ, что наряду с широким распространением среди женщин репродуктивного возраста придает этой проблеме смысл важной медицинской и социально-экономической значимости [5,7,11,15,16]. По данным Washington A.E. et al. [15], острое воспаление обычно переходит в хроническое, которое, в свою очередь,

может осложниться внематочной беременностью и бесплодием. При этом риск развития внематочной беременности даже после одного эпизода воспаления возрастает в 7 раз. К числу осложнений ХЭ относятся также диспареуния, спаечный процесс в малом тазу, пиосальпинкс, тубоовариальный абсцесс. Эти осложнения встречаются в 15–20% случаев и требуют оперативного вмешательства, в связи с чем в США по поводу воспалительных заболеваний органов малого таза ежегодно госпитализируются 300 000 женщин [15].

У женщин с бессимптомным или субклеточным течением ХЭ средний срок беременности короче на две недели, а низкий вес плода встречается в 10 раз чаще [17]. Преждевременный разрыв плодного пузыря статистически значим для ХЭ, являясь фактором риска инфекционных осложнений после кесарева сечения [18]. В ряде случаев ХЭ может послужить причиной послеродового пиометрита [19,20]. Часто встречаются сопутствующие ХЭ мертворождения и низкий вес плода, высокая неонатальная заболеваемость [20], послеродовая и послеоперационная инфекции [21].

Учитывая это обстоятельство, предлагается проводить профилактическую антибиотикотерапию для предупреждения послеродовой заболеваемости и смертности [22–24]. Это тем более важно, т.к. возможен летальный исход послеродового эндометрита, развивающегося после кесарева сечения [25,26].

Группу высокого риска развития ХЭ представляют женщины – носительницы внутриматочной спирали (ВМС). Имеются сообщения о тазовом актиномикозе у носительниц ВМС, а также о попадании спирали в необычные отделы тела – мочевой пузырь, брюшную полость [27]. Риск развития ХЭ в данном случае повышается в 7–9 раз, причем при долговременном использовании ВМС 25% женщин были вынуждены подвергнуты госпитализации [28]. На основании обследования 2182 пациенток, страдающих воспалительными заболеваниями органов таза, была доказана связь между использованием ВМС и развитием хронического воспаления генитального аппарата [29]. Выявлена закономерность формирования острого или хронического воспалительного процесса в эндометрии, обусловленная возрастом больных и длительностью ношения ВМС. Установлена также ведущая роль ХЭ в патогенезе аномальных маточных кровотечений у носительниц ВМС [30]. Исследования, проведенные И.М. Дервянко с соавт. [31], также показали высокий риск развития воспалительных процессов у пользовательниц ВМС. Так, было показано, что ВМС вызывает образование пролежней и воспаление подлежащих тканей. Долговременное ношение ВМС осложняется эндометритом, миометритом, параметритом, сальпингоофоритом, тубоовариальной воспалительной инфильтрацией, которая может распространяться на забрюшинную клетчатку и вызывать обструкцию моче-

точников. Последняя, в свою очередь, может послужить причиной развития гидронефроза, острого или хронического пиелонефрита и образования камней в почках. В числе возможных осложнений авторы [31] приводят наблюдения, касающиеся повреждений шейки матки, мочевого пузыря и формирования пузырно-влагалищного свища.

К числу органических причин маточных кровотечений относятся: заболевания генитального аппарата (в том числе ХЭ), ятрогенные болезни и системные заболевания [32]. Заболевания репродуктивных путей связаны с нарушениями беременности (угрожающий, неполный, задержанный выкидыш, эктопическая беременность, трофобластическая болезнь, плацентарный полип), инфекционной патологией (эндометрит, сальпингит), злокачественными новообразованиями, эндометриозом, субмукозной миомой и др. Ятрогенные факторы – нерациональное назначение половых гормонов, гипоталамические депрессии, антикоагулянты и, что особенно важно, применение ВМС. К системным заболеваниям относят, прежде всего, болезни системы крови, гипотиреоз, цирроз печени. И только в остальных случаях, когда органическая причина не обнаружена, маточные кровотечения можно обозначать как дисфункциональные. Если в отношении роли ВМС в развитии воспалительных заболеваний органов таза, и в частности ХЭ, имеется единодушное исследование, то в отношении роли оральных контрацептивов имеются противоречивые точки зрения. Так, по мнению Henry-Suchet J. [33], эстроген-прогестероновая контрацепция обуславливает преобладание хламидий в нижних отделах полового тракта, в то время как верхние отделы вовлекаются в хронический воспалительный процесс значительно реже и при этом воспалительная реакция в них выражена слабо. По данным же Ness R. B. et al. [34], оральные контрацептивы тесным образом ассоциированы с высоким риском развития воспалительных заболеваний верхнего отдела женского полового тракта. Тем не менее, авторы этих противоположных точек зрения на роль оральных контрацептивов оказались единодушными в отношении того, что оральные контрацептивы стимулируют хламидиозную инфекцию нижних отделов женского полового тракта, и значительно чаще именно на фоне их применения развивается нераспознанный, “немой” ХЭ [33,34].

Наиболее часто “немое” течение ХЭ проявляется необъяснимым бесплодием, привычным невынашиванием беременности [35,36]. ХЭ является серьезным препятствием для осуществления экстракорпорального оплодотворения [37]. Под наблюдением этих авторов находилось 18 женщин с повторными неудачными и необъяснимыми попытками экстракорпорального оплодотворения. При этом у 15 пациенток беременность не наступала, а у 3 прерывалась спонтанным

выкидышем. Гистероскопическое исследование и биопсия эндометрия показали у этих женщин наличие ХЭ.

ХЭ может встречаться не только в изолированной форме либо в качестве одной из составляющих воспалительных заболеваний женских половых органов, но и в форме, ассоциированной с невоспалительными заболеваниями тела и шейки матки – полипы цервикального канала, гиперпластические процессы (в том числе полипы эндометрия), гипоплазия эндометрия, внутренний эндометриоз и миома матки [2,38–41].

Большой интерес представляет морфологический аспект ХЭ, ибо, учитывая скудную, неспецифическую клиническую симптоматику и зачастую “немое” течение, основной упор делается на гистологическом исследовании биопсий эндометрия – единственном информативным и достоверным на сегодняшний день методом диагностики ХЭ. В нормальной эндометрии у женщин репродуктивного возраста выявляются диффузная, мелкоочаговая, лимфоцитарная инфильтрация, разрозненные лимфоидные клетки, плазмциты, макрофаги и нейтрофилы [42,43]. Обнаружены также фолликулоподобные лимфоидные скопления, локализованные преимущественно в базальном слое эндометрия, аналогичные таковым в других слизистых оболочках [9,10,44–47]. Иммуногистохимическими исследованиями доказано, что в нормально функционирующей эндометрии присутствуют Т-лимфоциты, большие гранулярные лимфоциты и макрофаги, В-лимфоциты представлены единичными экземплярами [46,48]. Большие гранулярные лимфоциты представляют собой особую субпопуляцию NK клеток, число которых увеличивается в секреторной фазе менструального цикла [46,49,50]. Содержание Т-лимфоцитов и макрофагов в эндометрии здоровых фертильных женщин неоднозначно, по данным разных авторов: так, по мнению одних [47,48], Т-лимфоциты составляют 4% от клеточных элементов стромы, а макрофаги – 5%. По данным других [46], преобладают Т-лимфоциты, а макрофаги составляют незначительный процент. Кроме того, показано преобладание Т-хелперов над Т-супрессорами в пролиферативной фазе и преобладание Т-супрессоров в конце секреторной фазы [51,52]. При этом соотношение CD4/CD8 в секреторной фазе менструального цикла составляет 1,6/5,0 [53]. Установлено, что при ХЭ в пролиферативной фазе менструального цикла увеличивается количество Т-супрессоров, а на поверхности железистого эпителия происходит накопление IgG [8]. Этими же авторами показано, что при ХЭ в строме развивается плотное распределение коллагенов I и III типов вокруг эндометриальных желез и сосудов с образованием своеобразных муфт, т.е. формируется перигландулярный и периваскулярный склероз эндометрия. Подавляющее большинство исследователей к числу важных критериев (а то и единственному) морфологиче-

ской диагностики ХЭ относят наличие плазматических клеток в биоптатах эндометрия [1,3,7,9,10,54–56]. Предлагается даже по числу плазмцитов различать от 0 до III степени выраженности ХЭ [56].

Дифференциально-диагностическим признаком ХЭ в отличие от лимфомы эндометрия является полиморфноклеточный инфильтрат, состоящий из различного количества лимфоцитов, плазмцитов и макрофагов [3]. При этом грануляционная ткань в эндометрии развивается крайне редко, несмотря на выраженное хроническое течение. Авторы указывают на два важных момента, которые должны настроить патолога на поиск плазмцитозов: 1) трудность определения дня менструального цикла (гистологически), что обусловлено широким диапазоном созревания желез или десинхронизацией между стромой и железами; 2) стромальные клетки подвергаются характерной веретенообразной трансформации и расположены тесно. Изредка возможно повышение пролиферативной активности железистого эпителия с формированием многорядности. Однако, по данным этих же исследователей, при уреаплазменном ХЭ инфильтрат обычно состоит только из лимфоцитов, а плазматические клетки и гранулоциты встречаются крайне редко либо вовсе не определяются.

Придавая важное значение плазматическим клеткам в качестве маркерного теста ХЭ, предлагается новый метод их выявления при помощи обнаружения специфического для плазмцитозов клеточно-поверхностного протеогликана – синдекана-1 [57].

В исследованиях, проведенных группой авторов [58], определяли количество плазмцитозов и степень пролиферативной активности железистого эпителия. Было установлено, что при ХЭ количество плазмцитозов выше, чем в интактном пролиферативном эндометрии. Тем не менее, встречались случаи ХЭ без плазматических клеток и, наоборот, в интактном пролиферативном эндометрии выявлялись плазматические клетки. Проллиферативная активность железистого эпителия при ХЭ оказалась ниже, чем в эндометрии той же пролиферативной фазы менструального цикла. Авторы приходят к заключению – диагноз ХЭ должен основываться на общей морфологической картине, а поиск плазмцитозов должен относиться к числу вспомогательных методов.

В последние годы стали появляться исследования, посвященные участию макрофагов в реализации воспалительного процесса при ХЭ. Ряд авторов, придавая популяции макрофагов в составе воспалительного инфильтрата важное значение, выделяют понятие макрофагальный (гистиоцитарный) ХЭ [59–62].

Установлена важная роль системных цитокинов в регуляции воспалительных реакций и межклеточных взаимодействий в эндометрии [63]. Так, по данным ряда авторов [63–65], в ткани эндометрия при

воздействию специфических антигенов происходит дифференцировка Т-хелперов на 2 субпопуляции: Th1 и Th2. При этом Th1 продуцируют преимущественно провоспалительные цитокины – интерлейкины -1 и -2, интерферон- γ , фактор некроза опухолей- α , которые обеспечивают рост и дифференцировку Т- и В-лимфоцитов, естественных киллеров, противовирусный и антибактериальный эффекты. Th2 продуцирует интерлейкины-4, -5 и -10, ответственные за гуморальные реакции, гемопоэз, ангиогенез [63,66]. В промывных водах полости матки при пиометре уровень интерлейкина-8 (хемотаксического фактора нейтрофилов) значительно выше, чем у здоровых женщин [67]. Количество макрофагов CD68+ в эндометрии весьма высокое у носительниц ВМС с ХЭ, у бесплодных и низкофертильных женщин [61]. Установлено также, что ранними проявлениями воспалительной реакции эндометрия на внутренний эндометриоз были 27 E10+ макрофаги и CD4+ лимфоциты, в то время как с поздней воспалительной реакцией были связаны RM3/1+, 25F9+ макрофаги и CD8+ лимфоциты [68]. При ХЭ в эндометрии обнаружены угнетение синтеза секреторного IgA и существенное повышение представительства IgG продуцирующих клеток; в стенках кровеносных сосудов и в строме появляются немногочисленные плазмозиты, продуцирующие IgM, в эндотелии капилляров и венул выявляются фиксированные им-

мунные комплексы, в составе которых постоянно присутствуют IgG и C₃ - фракция комплемента [69]. Поскольку продукция секреторного IgA зависит от уровня эстрогенов, то в менопаузе количество секреторного IgA уменьшается, что может проявиться повторным инфицированием эндометрия и соответственно маточными кровотечениями воспалительного генеза, которые часто принимаются за проявления рака тела матки [70]. В последние годы установлена роль NO в качестве модуляторного трансмиттера, принимающего участие в реакциях, регулирующих иммунный ответ мононуклеаров [71].

Таким образом, приведенный выше обзор литературных данных свидетельствует об актуальности проблемы ХЭ, заболеваемость которым продолжает нарастать. Увеличивается число больных со смазанной клинической симптоматикой и “немым” течением, что сопровождается развитием бесплодия, привычного невынашивания беременности, послеродовыми и послеоперационными осложнениями, неонатальной патологией. Клинические и неинвазивные методы диагностики ХЭ малоинформативны. Морфологические же критерии диагностики ХЭ не полностью отработаны и далеки от совершенства. В патогенезе ХЭ установлена неоспоримая связь с дефектом иммунной системы, однако этот вопрос требует дальнейших серьезных и многоплановых исследований.

Поступила 15.07.03

Խրոնիկական Էնդոմետրիտ. ախտորոշման եւ ախտածագման խնդիրները

Գ.Գ. Աղաբեկյան, Ն.Ն. Վարդապարյան

Գրականության արժանատի վկայում են խրոնիկական էնդոմետրիտի (ԽԷ) խնդրի հրատապության մասին, որի հիվանդացությունը շարունակում է աճել, ավելանում է «համր» ընթացքով ձևերի և տված կլինիկական ախտանիշներ ունեցող հիվանդների քանակը, ինչը հանգեցնում է չրերության, հղիության սովորության կրելախախտի, հետծննդաբերական և հետվիրահատական բարդությունների, մեռնատալ

ախտաբանության: ԽԷ-ի ախտորոշման կլինիկական և ոչ ինվազիվ մեթոդները քիչ տեղեկատվական են, իսկ ախտորոշման ձևաբանական չափանիշները վերջնականորեն մշակված և կատարելագործված չեն: ԽԷ-ի ախտածագման մեջ կարևոր դեր է հատկացվում իմունային համակարգի անբավարարությանը, սակայն այս խնդիրը պահանջում է հետազոտվելու և բազմակողմանի հետազոտություններ:

Chronic endometritis. Problems of diagnostics and pathogenesis

G.G. Agabekyan, N.D. Vartazaryan

The paper deals with the problem of chronic endometritis, the morbidity of which is continuing to rise. The number of patients with chronic endometritis with smudged clinical symptoms and obscure course is rising leading to infertility, habitual abortion, postnatal and postoperative complications, neonatal pathologies

development. Clinical and non-invasive methods of diagnostics of chronic endometritis are little informative while morphological criteria of diagnostics are not fully elaborated and are far from perfection. Although the defect in immune response plays an important role, further research in this direction is needed.

Литература

- Sweet R., Gibbs R. Infectious Diseases of the Female Genital Tract. Baltimore-London-Los Angeles-Sydney, 1985.
- Хмельницкий О.К. Патоморфологическая диагностика гинекологических заболеваний. СПб., 1994.
- Kurman R., Mazur M. Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract. Fourth Edition. Ed. Kurman R., Springer-Verlag, 1995. p. 367.
- Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология. СПб., 1995.
- Козлова В.И., Пухнер А.Ф. Вирусные, хламидийные и микоплазменные заболевания гениталий. М., 1997.
- Nelson D.B., Ness R.B., Peipert J.F. et al. J. Womens Health, 1998, 7:8, p. 1033.
- Raavonen J. Dermatol. Clin., 1998, 16, p. 747.
- Кузнецова А.В., Пауков В.С., Волощук И.Н. и др. Арх. патол. 2001, N5, с. 8.
- Логина Н.Е. Диагностика и лечение хронического неспецифического эндометрита. Канд. дис. М., 1975.
- Железнов Б.И. Тез. Докл. VII Всесоюзного съезда патологоанатомов. Ташкент, 1983, с. 148.
- Korn A.P., Hessel N., Padian N. et al. Sex. Transm. Dis., 1995, 22, p. 335.
- Попова Т.В. Клинико-иммунологические аспекты хронического эндометрита. Дис. канд. М., 1990.
- Cravello L., Porcu G., D'Ercole C. et al. Contracept. Fertil. Sex., 1997, 25, p. 585.
- Демидов В.Н., Демидов Б.С., Марченко Л.А. Ультразвуковая диагностика в акуш. гинек. и педиатрии. М., 1993.
- Washington A.E., Arno R.S., Brooks M.A. JAMA, 1986, v. 255, p. 1735-1738.
- Quan M. Am. J. Board Fam. Pract., 1994, 7, p. 110.
- Bergstrom S., Libombo A. Acta Obstet. Gynecol. Scand., 1995, 74, p. 611.
- Liitta P., Vita P., Konishi de Toffoli J., Onnis G.L. Clin. Exp. Obstet. Gynecol., 1995, 22, p. 71.
- Deutschman M.E., Hartman K.J. J. Fam. Pract., 1993, 36, p. 449.
- Libomo A., Folgosa E., Bergstrom S. Gynecol. Obstet. Invest., 1994, 38, p. 198.
- Soper D.E. Am. J. Obstet. Gynecol., 1993, 169, p. 467.
- Fernandez H., Gagnepain A., Bourget P. et al. Eur. J. Obstet. Reprod. Biol., 1993, 50, p. 169.
- Presnetnik L.J., Arsic B., Antic D. et al. Acta Phys. Pharm. and Therapeutica Latinoamericana, 1996, 46, p. 264.
- Tannbauser M., Silveira R., Barros H.M.T., Tannbauser S.L. Acta Phys. Pharm. and Therapeutica Latinoamericana, 1996, 46, p. 263.
- Magee K.P., Blanco J.D., Graham J.M. Obstet. Gynecol., 1993, 82, p. 662.
- Parker K.M., Embry J.H., Ala. Med., 1995, 64, p. 13.
- Buckley C.H. XXII Congress of the Int. Acad. of Pathol., the 13-th World Congress of Academic and Environmental Pathology, Nice, 1998, Symp. 3, p. 47.
- Durdevic S., Vejnovic J., Vejnovic T., Stojanovic S. Med. Pregl., 1995, 47, p. 264.
- Nalbanski B. Akush. Gynecol., Sofia, 1995, 34, p. 45.
- Kulkarni S., Wynter H.H., Desai P. West. Indian Med. J., 1993, 42, p. 124.
- Деревянко И.М., Деревянко Т.И., Рыжков В.В. Урол., нефрол., 1997, т. 2, с. 27.
- Brenner P.F. Am. J. Obstet. Gynecol., 1996, 175, p. 766.
- Henry-Suchet J. Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care, 1997, 2, p. 263.
- Ness R.B., Keder L.M., Soper D.E. et al. Am. J. Obstet. Gynecol., 1997, 176, p. 580.
- Демидова Е.М. Привычный выкидыш (патогенез, акушерская тактика). Дис. докт. М., 1993.
- Сидельникова В.М., Бурлев В.А., Бубнова Н.И. и др. Акуш. и гин., 1994, 4, с. 14.
- De Sala G.B., Montanari R., Dessanti L. et al. Fertil. Steril., 1998, 70, p. 378.
- Акуш. К.Б., Погосян Г.К., Саакян М.С. Акуш. и гинек., 1990, 6, с. 35.
- Бегларян Г.А. Гиперпластические процессы и предрак эндометрия. Дис. докт. Ереван, 1996.
- Patterson-Keels L.M., Selvaggi S.M., Haefner H.K., Randolph S.F. Jr. J. Reprod. Med., 1994, 39, p. 579.
- Канаян С.А. Клинико-морфологические аспекты хронического эндометрита. Дис. канд. Ереван, 2000.
- Skensved H., Hansen A., Vetner M. Br. J. Obstet. Gynecol., 1991, 98, p. 578.
- Soffer V., Caspi E., Peller S., Weinstein Y. Иммунология репродукции: Тр. 5 Междунар. Симпозию София, 1982, с. 464.
- Бодяжина В.И. Хронические неспецифические воспалительные заболевания женских половых органов. М., 1978.
- Morris H., Edwards J., Tiltman A., Emms M. J. Clin. Pathol., 1985, 38, p. 644.
- Артюх Е.В. Лимфоидные образования эндометрия в онтогенезе и после антигенного воздействия (морфологическое и экспериментальное исследование). Дис. канд. Запорожье, 1987.
- Медведев Б.И., Долгушина В.Ф. Акуш. и гин., 1993, 4, с. 3.
- Marshall R.J., Jones D.B. Int. J. Gynecol. Pathol., 1988, 7, 3, p. 225.
- Loke Y.W., King A. Human Implantation: Cell Biology and Immunology. Cambridge, 1995.
- Пальцев М.А., Волощук И.Н., Демидова Е.М. и др. Вестн. РАМН, 1999, 5, с. 32.
- Krzysiek J., Torowski G. Ginek. Pol., 1996, 67, 9, p. 467.
- Mosmann T.R., Sad S., Krishnan L. et al. Ciba Found. Symp., 1995, 195, p. 42.
- Hill J.A., Anderson D.J. Biol. Reprod., 1989, 15, p. 5.
- Mardh P.A., Moller B.R., Ingerselv H.J. et al. Br. J. Vener. Dis., 1981, 57, p. 191.
- Michels T.C. Am. Fam. Physician, 1995, 52, p. 217.
- Kerr-Layton J.A., Stamm C.A., Peterson L.S., McGregor J.A. Infect. Dis. Obstet. Gynecol., 1998, 6, p. 168.
- Bayer-Garmer I.B., Korourian S. Mod. Pathol., 2001, 14, p. 877.
- Yorukoglu K., Kuyucoglu F. Gen. Diagn. Pathol., 1998, 16, p. 287.

59. *Chilost M., Lestani M., Benedetti A. et al.* *Am. J. Pathol.*, 1993, 143, p. 1348.
60. *Rivasi F., Philippe E.* *Ann. Pathol.*, 1996, 16, p. 112.
61. *Dechand H., Maudelonde P., Dauers J.P., Rossi J.F.* *J. Assist. Reprod. Genet.*, 1998, 15, p. 612.
62. *Moukassa D., Maurage C.A., Leroy X. et al.* *Ann. Pathol.*, 1998, 18, p. 239.
63. *Тетруашвили Н.К., Сидельникова В.М., Верясов В.Н. и др.* *Вестн. Рос. Ассоц. акуш. гин.*, 1999, 3, с. 37.
64. *Кетлинский С.А., Калинина Н.М.* *Иммунология для врача.* СПб., 1998.
65. *Сухих Г.Т., Ванько Л.В., Кулаков В.И.* *Иммунитет и генитальный герпес.* Н. Новгород, М., 1997.
66. *Wilder R.L.* *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1998, 60 (EM), p. 45.
67. *Mikamo H., Kawazoe K., Sato Y., Tamaya T.* *Chemotherapy* 1998, 2, p. 50.
68. *Cirkel U., Ochs H., Mues B. et al.* *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 1993, 48, p. 43.
69. *Медведев Е.И., Казачкова Э.А., Казачков Е.Л.* *Журн. микробиол.*, 2000, 2, с. 89.
70. *Barrington J.W., Papagiannis A., Roberts A.* *Am J. Obstet. Gynecol.*, 1994, 171, p. 1389.
71. *Weiser F., Gruber D.M., Tschuguel W., Huber J.C.* *Zbl. Gynecol.*, 1997, 60 (-RF-), p. 12.

Новые возможности прогнозирования, диагностики, терапии и профилактики сахарного диабета I типа

Д.Г. Думанян, С.А. Нерсесян, А.Х. Авакян

Национальный институт здравоохранения МЗ РА

375051, Ереван, пр. Комитаса, 49/4

Ключевые слова: сахарный диабет, предиабет, аутоиммунные заболевания, генетическая предрасположенность, инсулин, проинсулин, β -клетки, иммунотерапия, профилактика

Сахарный диабет (СД) – системное гетерогенное заболевание, обусловленное абсолютным (I тип) или относительным (II тип) дефицитом инсулина, который вначале вызывает нарушение углеводного обмена, а затем – обмена веществ всех видов, что в конечном счете приводит к поражению всех функциональных систем организма [3, 14, 16, 23, 40, 41].

СД I типа – аутоиммунное заболевание, которое может быть индуцировано вирусной инфекцией, а также рядом других острых или хронических стрессорных факторов внешней среды, действующих на фоне определенной генетической предрасположенности. В ответ на изменение структуры поверхностных антигенов (АГ) β -клеток развивается аутоиммунный процесс, что проявляется воспалительной инфильтрацией панкреатических островков иммунокомпетентными клетками (инсулит) и приводит к деструкции измененных β -клеток. Гибель примерно 75% β -клеток приводит к снижению толерантности к глюкозе. Разрушение 80–90% функционально способных β -клеток приводит к клинической манифестации СД I типа [15, 28, 31, 33, 38, 39].

СД I типа страдают примерно 0.25% людей в возрасте до 20 лет. Дети составляют более 54% всех больных СД I типа. Эта форма СД обозначается как юношеский или инсулинзависимый СД (ИЗСД). По данным Комитета экспертов ВОЗ (1999), продолжительность жизни при развитии диабета в детском возрасте составляет около 30 лет (50 % нормы). Помимо высокой распространенности, СД I типа является одной из частых причин инвалидизации и летальности, что обусловлено сосудистыми осложнениями, к которым относятся ретинопатия, нефропатия, инфаркт миокарда, инсульт и гангрена нижних конечностей.

Рост заболеваемости СД I типа, ранняя инвалидизация, снижение качества жизни и ее продолжительности требуют решений, направленных на возможность прогнозирования, диагностики и терапии докли-

нических стадий этой грозной формы сахарного диабета.

Многочисленными проспективными исследованиями установлена генетическая предрасположенность к СД I типа, причем она связана с определенными АГ системы HLA [17, 18, 26]. Убедительно доказано, что расово-этнический, а также географические факторы играют важную роль, влияя на частоту встречаемости АГ HLA и их сочетаний при СД I типа, предопределяя, таким образом, генетическую детерминированность к этой тяжелой болезни [1, 2, 18]. В настоящее время не вызывает сомнений, что предрасположенность к развитию СД I типа с высокой степенью риска сочетается с гаплотипами HLA: DR3 (DRB1*0301 – DQA1*0501 – DQB1*020) и DR4 (DRB1*0401, 02, 05 – DQA1*0301-DQB1*0302). В то же время протективное действие высокой степени к развитию СД I типа сочетается с гаплотипами HLA: DR2 (DRB1*1501 – DQA1*0102 – DQB1*0602) и DR5 (DRB1*1101 – DQA1*0102 – DQB1*0301) [3, 5].

Следует подчеркнуть, что для развития заболевания необходимо наличие аллелей генов HLA, предрасположенных к развитию СД I типа, но их присутствие еще не является достаточным для развития диабета. Предрасположенность к СД I типа не только опосредуется определенными аллелями системы HLA, но и обязательно сочетается со многими другими генами.

Как показали недавние исследования, идентифицировано более 15 различных локусов, расположенных на хромосомах и обуславливающих непосредственно предрасположенность к СД I типа [13, 19, 34, 35]. Современные данные свидетельствуют о том, что наличие аллелей III класса сочетается с низкой экспрессией проинсулина в поджелудочной железе, тогда как в вилочковой железе при этом отмечается высокий уровень экспрессии проинсулина [24, 25, 36]. В свете новых результатов было сделано предположение, что пептиды проинсулина/инсулина могут выступать в

роли аутоантигенов, комплексируясь в вилочковой железе с иммунокомпетентными клетками системы HLA и приводя к толерантности проинсулинреактивных Т-клеток. Следовательно, проинсулин может выступать в роли первичного антигена при СД I типа [17]. Следствие такого взаимодействия – наличие проинсулинреактивных Т-клеток, которые являются очень высоким фактором риска развития СД I типа у родственников 1-й степени родства. Однако было доказано, что у больных СД I типа отмечается снижение содержания IL-2 в крови, значит, нормальная секреция этого цитокина является своеобразной защитой и профилактическим фактором от возможного иницирования аутоиммунного процесса в поджелудочной железе [12, 41].

Огромный интерес представляют исследования по изучению роли аутоиммунитета в развитии СД I типа на самых ранних стадиях, т. е. на стадиях предиабета. Изучалось содержание различных аутоантител к ГАД (глутаматдекарбоксилаза), инсулину, антигенам ICA512 (тирозинфосфатаза), IA-2 β (фогрин) в сыворотке крови [4, 10, 11, 20, 27, 29, 30]. Большое научное и практическое значение имеет проспективное исследование DAISY (Denver Diabetes Autoimmunity Study in the Young), в котором проводилось многолетнее мониторирование аутоантител к ГАД, инсулину, ICA512 или IA-2 β и цитоплазматическим антителам (ICA). У 12000 родственников 1-й степени родства (возраст от 2 до 40 лет) определялись антитела ICA и IAA (инсулин), а у 6000 из них – также к ГАД и IA-2 β , ICA512. У лиц с наличием аутоантител каждые 6 месяцев проводились повторные исследования, а в случае их отсутствия – каждый год. Авторами исследования DAISY первое появление аутоантител зафиксировано в самом молодом (1,1 года) и в самом пожилом возрасте (60,9 лет); т.е. различные виды аутоантител появлялись последовательно, а не одновременно, как считалось раньше. Значит, гуморальный аутоиммунитет к АГ островкам поджелудочной железы развивается постепенно в течение от нескольких месяцев до нескольких лет [43].

Фундаментальные работы последних лет подтверждают следующее: клеточный и гуморальный ответ к инсулинпродуцирующим клеткам тесно связан с развитием СД I типа [19, 30]. Уже на стадии предиабета очень часто обнаруживаются различные аутоантитела (IA-2 β , ICA, ГАД) к АГ островка поджелудочной железы. Они совершенно справедливо считаются маркерами деструкции β -клеток и, следовательно, являются наиболее чувствительными маркерами СД I типа [29, 37]. Более того, недавно была произведена стандартизация методов определения антител на основе коммерческих наборов последнего поколения. Проведена уникальная работа – благодаря выработке высочайшей чувствительности и специфичности стало возможным прогнозирование на 98% риска

манифестации СД I типа. Таким образом, наличие аутоантител в сыворотке крови является своеобразным маркером предрасположенности индивидуума к развитию СД I типа, и проведение их мониторинга позволяет установить соответствующий возраст, в котором происходит инициация иммунных процессов, приводящих к диабету [20, 30, 37].

Другим значительным прорывом в понимании механизмов деструкции β -клеток поджелудочной железы явилось изучение биологической значимости оксида азота, который является относительно нестабильным свободным радикалом с периодом полужизни всего несколько секунд. Исследованиями последних лет показано, что именно оксиду азота, который образуется в островках и β -клетках поджелудочной железы, принадлежит важная роль в механизмах разрушения и гибели β -клеток, что и приводит к их резкому количественному уменьшению и развитию клинического СД I типа [6, 12, 15].

Кроме оксида азота, важное место в механизмах деструкции β -клеток отводится простагландинам островка поджелудочной железы и провоспалительным цитокинам (IA-1 β , IL-6, γ -интерферон, α -ФНО) [8, 9].

Таким образом, согласно самым современным данным, механизм деструкции β -клеток и патогенез СД I типа можно представить как последовательность взаимодействия значительного количества внешних факторов (острых или хронических стрессорных, вирусы и др.), которые у предрасположенных лиц (генетические нарушения генов системы HLA, Fas и FasL и др.) вызывают активирование иммунокомпетентных клеток, повышение образования различных цитокинов (IA-1 β , α -ФНО, IL-6, γ -интерферон), простагландинов, оксида азота и др., сочетание действие которых приводит к деструкции, уменьшению количества β -клеток и развитию аутоиммунного диабета [7, 8, 21, 22, 42].

В то же время, как показали исследования последних лет, у лиц с генетической предрасположенностью к развитию СД I типа (HLA-DR3 или DR4, или DR3/DR4), но еще без иммунологических признаков (отсутствие аутоантител) развития заболевания в сыворотке крови выявляется очень высокая концентрация L-селектина и ICAM-1 (внутриклеточные адгезивные молекулы I типа), которые осуществляют защитную функцию, претягивая активированию аутоиммунных Т-лимфоцитов. То есть, обладая иммуномодулирующим свойством, они могут быть потенциально использованы в качестве иммунотерапии и профилактики СД I типа [21].

Диагностика доклинических стадий СД I типа

- У лиц с генетической предрасположенностью (по системе HLA) чрезвычайно важно проведение орального глюкозотолерантного теста (ОГТТ) с интерпретацией согласно

докладу консультантов ВОЗ, 2000.

- При нормальных результатах ОГТТ необходимо проведение нагрузочной пробы с внутривенным введением глюкозы, которая исключает нервную и кишечную стимуляцию β -клеток. После нагрузки исследуются реактивная секреция инсулина и проинсулина.
- При патологических результатах этого теста, а также при наличии в сыворотке крови аутоантител (IA-2 β , ICA, GAD-65, проинсулинреактивных Т-клеток) СД I типа, как правило, манифестирует в период до одного года [4, 9, 10].

Терапия и профилактика доклинических стадий СД I типа

В настоящее время предложено несколько групп лекарственных средств и различных воздействий, которые направлены на подавление гуморального иммунитета (IA-2 β , ICA, GAD-65 и др.) и восстановление нормального иммунного ответа.

Определенную эффективность в терапии и профилактике СД I типа на его доклинических стадиях показали неспецифические иммуномодуляторы (плазмафорез, α -интерферон, γ -глобулин, трансфузия лейкоцитов и лимфоцитов, фактор переноса и др.). С этой же целью применяется полуспецифическая иммунотерапия, которая включает использование монокло-

нальных антибластных антител к СДЗ (Т-лимфоциты), СД4 (Т-хелперы), Т12 (зрелые Т-лимфоциты), IL-2 (интерлейкин-2) и др.

Перспективным направлением является использование таких лекарственных препаратов, предохраняющих β -клетки, как антиоксиданты, ликвидаторы свободных радикалов, небольшие дозы инсулина.

Наконец, как показали самые последние исследования, впервые установлена потенциальная возможность использования адгезивных растворимых белков и дексаметазона (путем угнетения цитокинов и различных эндотоксинов) в качестве иммунотерапии и профилактики СД I типа [6, 21].

Современный уровень исследований позволяет приступить к научно обоснованной разработке методов ранней диагностики заболевания и широкому проведению профилактических мероприятий в рамках единого диабетологического центра.

Выполнение комплекса диагностических мер, состоящих из генетических, иммунологических, гормональных, биохимических исследований, направленных на выявление предиабета, т.е. доклинической стадии инсулинзависимого сахарного диабета, позволит осуществить превентивные мероприятия по предотвращению либо замедлению прогрессирования (в зависимости от стадии патологического процесса) СД I типа.

Поступила 30.08.03

Շաքարային I տիպի դիաբետի կանխորոշման, ախտորոշման, բուժման և կանխարգելման նոր հնարավորությունները

Դ. Ն. Դումանյան, Ս. Ա. Ներսեսյան, Ն. Խ. Ավագյան

Քննարկվում են հարցեր շաքարային I տիպի դիաբետի գենետիկական նախատրամադրվածության վերաբերյալ: Ի ցույց է դրվել շաքարային դիաբետի I տիպի հանդեպ եղած խիստ նախատրամադրվածությունը կապված էթնո-ռասայական, ինչպես և աշխարհագրական գործոններից: Մատնանշվել է կղզյակային ինքնահակամարմինների (IA-2 β , ICA512, GAD) դերը ինսուլինակախյալ շաքարային

դիաբետի զարգացման մեջ: Ներկայացվել է ներքջային կառույցին մոլեկուլների դերը I տիպի նախադիաբետի զարգացման մեջ:

Վերլուծվել են I տիպի շաքարային դիաբետի նախակլինիկական փուլերի պրոֆիլակտիկային և բուժմանը վերաբերող հիմնախնդիրները:

New possibilities of prognosis, monitoring, treatment and prevention of type I diabetes

D. H. Doumanyany, S. A. Nersesyan, H. Kh. Avagyan

The questions of genetic predisposition to type I diabetes mellitus (DM) are discussed. There is found also a strong predisposition to type I DM depending on the racial-ethnic and geographic factors. The significance of antiislet autoantibodies (1A-2 β , ICA512, GAD) is stressed

in the development of I DM. The role of cell adhesion molecules and others is shown in the development of type I prediabetes. The problems connected with the treatment and prevention of type I DM before the clinical diagnosis are analyzed.

Литература

1. Алексеев Л.П., Дедов И.И., Зилов А.В. и др. Сахарный диабет. 1999, 1, с. 19.
2. Зилов А.В., Алексеев Л.П., Болдырева М.Н. и др. Сахарный диабет, 1999, 1, с. 31.
3. Питер Дж. Уоткинс. Сахарный диабет, пер. с англ. М.—СПб, 2000.
4. Aanstoot H., Kang S., Kim J et al. J. Clin. Invest., 1996, 97, p. 2772.
5. Amata T., Kirihara S., Kikuchi Ch et al. Diabetes, 1997, 46, p. 1637.
6. Bedard S., Marcotte B., Marette A. Diabetologia, 1998, 41, p. 1523.
7. Bennett S. T., Wilson A. J., Espozito L. et al. Nat. Genet., 1997, 17, p. 350.
8. Benosit C., Mathis D. Cell, 1999, 89, p. 1.
9. Bonner-Weir S., Wüthers D. L., Weir G.C., Jonas J. Diabetes, 1999, 48, suppl. 1, 9, pA3
10. Bridgett M., Cetkovic-Cvrlje M., O'Rourke R et al. Diabetes, 1998, 47, p. 1848.
11. Christie M. R., Roll U., Payton M et al. Diabetes Care, 1997, 20, p. 965.
12. Darville M. I., Eizirik D.I. Diabetologia, 1998, 41, p.1101.
13. Denny P., Lord C., J., Hill N. J et al. Diabetes, 1997, 46, p. 695.
14. Diabetes Mellitus, a fundamental and clinical text. (Eds. D.Le Roith), 1996, p. 876.
15. Eizirik D. L. Horm. Metab. Res., 1996, 28, p. 302.
16. Ellenberg & Rifkin's Diabetes Mellitus. (Eds. Porte D., Sherwin R. S.) 5th Ed., Connecticut, 1997.
17. Gelik A., Van Meijgaarden K. E., Schloot N. C. et al. Diabetes, 1998, 47, p. 1594.
18. Kawasaki E., Nobile J., Erlich H. et al. Diabetes, 1998, 47, p.1971.
19. Knip M. Ann. Med., 1997, 29, p. 447.
20. Lindberg B., Ivarsson S. A., Landin. Diabetologia, 1999, 42, p.181.
21. Martin S., Heidenthal E., Schulte B et al. Diabetologia, 1998, 41, p. 1298.
22. Mauricio D., Mandrup-Poulsen T. Diabetes, 1998, 47, p.1537.
23. Medical Management of Insulin-Dependent (Type I) Diabetes. (Ed. Santiago I. V.) Alexandria, V. A., American Diabetes Association, 1994(2nd Ed.).
24. Pugliese A. Diabetes. Res., 7:39, 1999.
25. Pugliese A., Leller M., Fernandez A. et al. Natur. Genet., 1997, 15, p.293.
26. Ridway W.M., Fathman C.G. Clin. Immunol. Immunopathol., 86:3, 1998.
27. Roll U., Christie M. R., Fuchtenbusch M. et al. Diabetes, 1996, 45, p. 967.
28. Rose N.R. Semin. Immunol., 10:5, 1998.
29. Savola K., Bonifacio E. et al. Diabetologia, 1998, 41, p. 424.
30. Savola K., Sabbah E., Kulmala p et al. Diabetologia, 1998, 41, p.1293.
31. Schranz D. B., Lernmark A. Diabetes Metab. Rev., 14:3: 1998.
32. Steinman L., Conlon P. Nat. Med., 3:1085; 1997.
33. Textbook of Diabetes. 2nd ed. (Eds. J. Pickup., G. Williams-Blackwell) 1997; 1,2, p.1910.
34. Todd J. A. Farral M. Hum. Metab. Genet., 1996, 5, p. 1443.
35. Urrutia I., Calvo B., Bilbao J. R. et al. Diabetologia, 1998, 41, p.1121.
36. Vafiadis P., Bennett S.T., Todd J.A. et al. Natur. Genet., 1997, 15, p. 289.
37. Veirge C.F., Stenger D., Bonifacio E. et al. Diabetes, 1998, 47, p. 1857.
38. Von Herrath M. G., Oldstone M.B.A. Curr.Opin. Immunol., 8:878, 1996.
39. Vyse T. J., Todd J. A. Cell., 85:311, 1996.
40. Waldhausl W., Gries F.A. Diabetes in der Praxis. Berlin-Heidelberg, New York-Tokio, 1993.
41. Watkins R. J., Drury P. J., Howell S. L. Diabetes and its Management. 5th ed., Oxford, 1996.
42. Yang X .D., Michie S.A., Mebius R.S. et al. Diabetes, 1996, 45, p.705
43. Yu L., Rewers M., Gianani R. et al. J. Clin .Endocrinol. Metabol., 1996, 81, p.4264.

Транслокация цитохромов b_{558} из мембран эритроцитов интактной и облученной X-лучами крови при их инкубировании *in vitro*. Подавление этого процесса препаратами антиоксидантного действия

Р.М.Симонян, Г.М.Симонян, М.А.Бабаян, М.А.Симонян, А.А.Галоян

Институт биохимии им. Г.Х. Бунятыана НАН РА

375014 Ереван, ул. П.Севака, 5/1

Ключевые слова: цитохромы b_{558} , мембраны эритроцитов, транслокация, X-облучение

Цитохромы b_{558III} , b'_{558III} , b_{558IV} , b'_{558IV} являются новыми структурно-функциональными элементами мембран эритроцитов млекопитающих и рыб [8,10]. Цитохромы b_{558I} и b_{558II} локализованы в сыворотке плацентарной крови женщин и сыворотке венозной крови млекопитающих и рыб [8, 9]. Эти цитохромы являются NADPH-зависимыми супероксидпродуцирующими FAD-содержащими гликогемопротеинами с удельным содержанием, превышающим на два порядка содержание других форм цитохромов b_{558} , локализованных в мембранах форменных элементов плазмы [11]. Последние сольбилизируются из мембран эритроцитов неионными детергентами [9]. Однако было показано, что цитохромы b_{558} из мембран эритроцитов сольбилизируются и в результате щелочного гидролиза этих мембран [6]. В сыворотке венозной крови здорового человека не обнаружены цитохромы b_{558I} и b_{558II} , хотя при некоторых заболеваниях (рак крови [5]) наблюдается присутствие в этой сыворотке цитохромов b_{558I} и b_{558II} , что, видимо, является ответом адаптационных механизмов организма при соответствующих проявлениях оксидативного повреждения крови. Причем, цитохромы b_{558I} и, особенно, b_{558II} из сыворотки крови крыс обладают высоким противодействием к перекиси водорода. Более того, они защищают биосистемы крови от повреждающих эффектов перекиси водорода [7]. Если источником цитохромов b_{558III} , b_{558IV} и их производных являются мембраны эритроцитов, то источник цитохромов b_{558I} и b_{558II} пока не определен. Для решения этой проблемы необходимо провести исследования *in vitro*, связанные с определением качественных и количественных характеристик цитохромов b_{558} из мембран интактных эритроцитов и эритроцитов цельной крови (например, после X-облучения крови *in vitro*) с соответственным инкубированием этих биосистем в аэробных условиях в отсутствие и присутствии препаратов антиоксидант-

ного действия (Cu,Zn-супероксиддисмутаза – СОД, церулоплазмин – ЦП, диметилсульфоксид – ДМСО), а также пролинбогатого синтетического нейропептида – ПБП-1. Приведенные препараты оказывают определенный протективный эффект при X-облучении [12–17, 20], а ПБП-1 стабилизирует эритроцитарные мембраны [2]. Выявление механизмов стабилизации и дестабилизации эритроцитов при их оксидативном повреждении различными путями и составляет цель работы.

Материал и методы

Для эксперимента была использована свежая доносная кровь человека и крыс (кровь стабилизирована на 2% оксалатом натрия в объемном отношении 10:1). Очищенные от элементов плазмы эритроциты подвергали гемолизу, а эритроцитарные мембраны сначала промывали физиологическим раствором при pH 5,6, а затем 0.04 М калий-фосфатным буфером (КФБ) pH 7.4 до полного удаления следов гемоглобина. Центрифугирование смесей проводили при 6000 об/мин в течение 15 мин. Очищенные эритроцитарные мембраны (50 мг крови человека и крыс) смешивали с 0.04 М КФБ (по 50 мл).

В первой серии экспериментов были использованы пробы смеси эритроцитарных мембран. Применялись следующие пробы: контрольная проба смеси эритроцитов, которая не была инкубирована; другая контрольная проба была инкубирована в аэробных условиях при 4° в течение 6 суток; к первой опытной пробе (ОП-1) была добавлена 5×10^{-8} М СОД (это концентрация фермента в реакционной смеси); к ОП-2 добавляли 2.5×10^{-5} М ЦП; к ОП-3 добавляли свежую фракцию ДМСО (10^{-2} М); к ОП-4 добавляли ПБП-1 (1мкг) [12]. Аналогичным образом поступили и с мембрана-

ми эритроцитов крыс. Подобный опыт был проведен при 36° со временем инкубации – 1 сутки.

Во второй серии экспериментов была использована цельная кровь человека или крыс без облучения и после облучения X-лучами (доза облучения – 6.14 Гр) на установке РУМ-П (СССР) с фильтрами 0.5 мм Cu и 1 мм Al с инкубированием проб крови также при 4° в течение 6 суток. Объем крови составлял 20 мл . Были использованы следующие пробы крови крыс или человека: контрольная проба крови человека без инкубирования; контрольная проба крови с инкубированием в приведенном режиме; ОП-1 – кровь была облучена и инкубирована; ОП-2 – это ОП-1, но в присутствии 10^{-2} М ДМСО ; ОП-3 – это ОП-1 в присутствии 10^{-7} М СОД .

В третьей серии экспериментов была инкубирована очищенная от следов эритроцитов плазма крови человека или крыс в аналогичном режиме.

Цитохромы b_{558I} и II из сыворотки крови получали после диализа сыворотки и ионообменной хроматографии ее супернатанта на целлюлозах КМ-52 и DE-52 ("Whatman", Англия) с элюированием суммарной фракции цитохромов b_{558I} и II 0.04 М КФБ [9]. После отделения сыворотки суммарную фракцию эритроцитарных мембранных цитохромов b_{558} получали путем ионообменной хроматографии солибализированных из эритроцитарных мембран фракции при $\text{pH } 7.4-8$ и выше также на целлюлозах КМ-52 и DE-52 [9]. Количество цитохромов b_{558} определяли путем нахождения

величины плотности характерного максимального оптического поглощения этих цитохромов при 530 нм . Продуцирование супероксидных радикалов ($\text{O}_2^{\cdot-}$) диметилсульфоксидом при $\text{pH } 7.4$ и выше определяли методом обесцвечивания кумасси бриллиантового синего (КБС) супероксидными радикалами [18] путем вычисления процента обесцвечивания этого красителя при 588 нм .

Оптические спектры поглощения регистрировали на спектрофотометре "Specord UV-VIS" (Германия) с длиной оптического пути 1 см при 20° . В ходе получения приведенных гемопротеинов были использованы стеклянные колонки различных размеров (3×10 , 2×15 , $1.5 \times 15 \text{ см}$), а также центрифуга К-70 (Германия). Для проверки воспроизводимости полученных результатов эксперименты в приведенных сериях были повторены три раза. Статистическую обработку полученных результатов осуществляли методом вариационной статистики Стьюдента-Фишера.

Результаты и обсуждение

В первой серии экспериментов (ОП-1–4) в результате инкубирования эритроцитарных мембран человека и крыс (при 4° , в течение 6 суток, $\text{pH } 7.4-8$) наблюдается отщепление суммарной фракции цитохромов $b_{558I-IV}$ (рис.1).

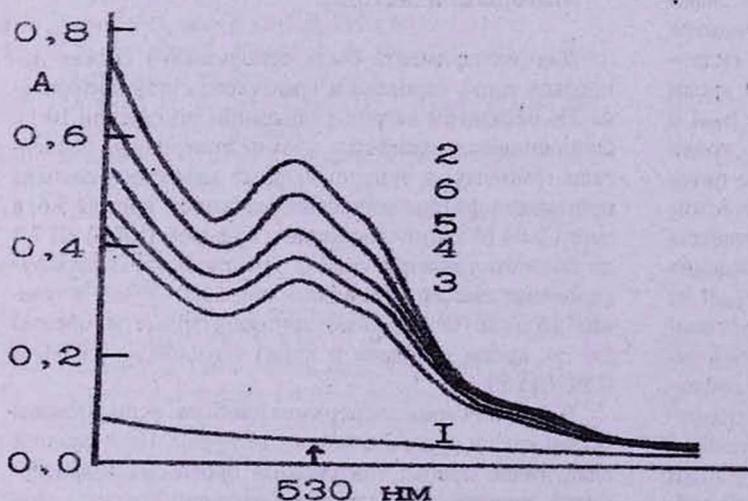


Рис.1. Оптические спектры поглощения суммарной фракции цитохромов $b_{558I-IV}$, отщепленных из мембран эритроцитов крови человека после их 6-суточного инкубирования при 4° и $\text{pH } 7.4-8$.

- 1 – без инкубирования мембран эритроцитов;
- 2 – после инкубирования мембран эритроцитов в приведенных условиях;
- 3 – это 2 в присутствии $5 \times 10^{-8} \text{ М СОД}$ (ОП-1);
- 4 – это 2 в присутствии $2.5 \times 10^{-5} \text{ М ЦП}$ (ОП-2);
- 5 – это 2 в присутствии 10^{-2} М ДМСО (ОП-3);
- 6 – это 2 в присутствии 1 мкг ПБП-1 (ОП-4).

Объемы окисленных фракций цитохромов $b_{558I-IV}$ по 50 мл . Плотность поглощения при 280 нм и Сор_{λ} (при 412 нм) изменяется аналогичным образом и не приводится. Аналогичные результаты получены при инкубировании мембран эритроцитов белых крыс.

Доля суммарной фракции цитохромов b_{558} I и II составляла $12.4 \pm 1.4\%$ ($p < 0.02$). Эта фракция цитохромов в основном не отличается по физико-химическим характеристикам от цитохромов b_{558} I и II, полученных из сыворотки плацентарной крови человека и венозной крови крыс. Можно предполагать, что источником цитохромов b_{558} I и II являются эритроцитарные мембраны. Под воздействием препаратов антиоксидантного действия – СОД, ЦП, ДМСО, а также ПБП-1 наблюдается подавление такого отщепления цитохромов b_{558} из мембран эритроцитов (рис.1). В указанном режиме этот выброс сильнее подавляется СОД и сла-

бее – ПБП-1. Соответственно неотщепленная доля цитохромов b_{558} III и IV из мембран эритроцитов, а также их производных больше под воздействием СОД и меньше под воздействием ПБП-1 и в контрольной пробе. Особый эффект оказывает ДМСО, под воздействием которого даже без инкубирования с эритроцитарными мембранами количество полученных цитохромов b_{558} III и IV увеличивается на $35.1 \pm 2.4\%$ ($P < 0.05$) по сравнению с мембранами эритроцитов в отсутствие ДМСО. С другой стороны, ДМСО продуцирует O_2^- при повышенных значениях pH среды (pH выше 9), как это показано на рис. 2, при обесцвече-

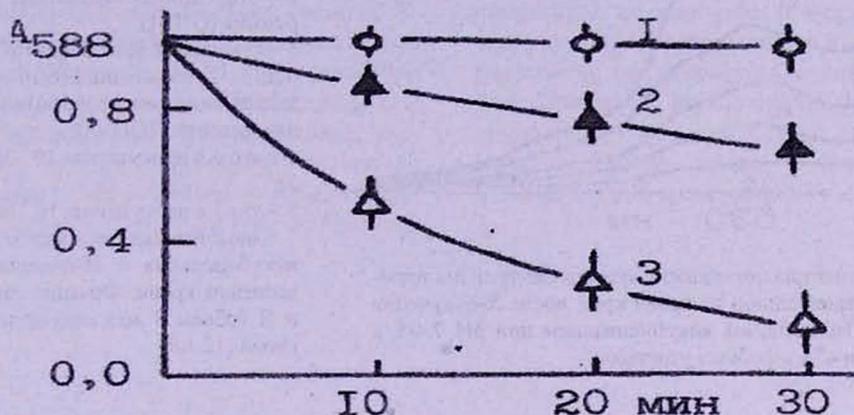


Рис.2. Кинетические кривые обесцвечивания КБС супероксидными радикалами, генерированными под воздействием 10^{-2} М ДМСО при pH 7.4 (1), и pH 10.5 (3), 2 – это 3 в присутствии 10^{-7} М СОД.

чивании красителя КБС супероксидными радикалами. ДМСО является энергичным продуцентом O_2^- в аprotонной среде [19] и мощным хелатором гидроксильных радикалов (OH^\cdot) [1, 18]. Под воздействием ДМСО с повышением pH среды (с увеличением концентрации HO^\cdot) возрастает стационарная концентрация продуцированных O_2^- . Механизм этого действия скорее всего связан с его OH^- - улавливающей способностью, как это показано в элементарном акте продуцирования O_2^- : $HO^\cdot + O_2 \rightarrow OH^- + O_2^-$ [18]. Улавливанием OH^- процесс стремится вправо с увеличением выхода O_2^- . Ингибирующие эффекты препаратов антиоксидантного действия, действующие различными механизмами на процесс отщепления (рилизинг) цитохромов b_{558} из мембран эритроцитов, скорее всего связаны со снижением уровня активных форм кислорода (АФК), в первую очередь O_2^- и OH^\cdot . Механизм подавления процесса рилизинга ПБП-1 несколько отличается и, скорее всего, связан со стабилизирующим воздействием эритроцитарных мембран, предотвращая гемолиз

красных клеток крови [2]. При pH 7.4-8 ДМСО, улавливая OH^\cdot , уменьшает процесс рилизинга цитохромов b_{558} (продуцирование ДМСО O_2^- в этих условиях незначительно, рис.2). Фактически только при повышенных pH под воздействием ДМСО резко увеличивается стационарная концентрация O_2^- , в результате чего повышается выход цитохромов b_{558} III и IV из мембран эритроцитов. Наоборот, хелаторы O_2^- (СОД, ЦП), снижая их уровень при pH 7.4-8, соответственно уменьшают и выход цитохромов b_{558} из мембран эритроцитов. Можно заключить, что O_2^- и OH^\cdot играют ключевую роль в процессе рилизинга цитохромов b_{558} при инкубировании мембран эритроцитов в аэробных условиях при физиологических значениях pH. Аналогичные результаты были получены и в экспериментах с мембранами эритроцитов крыс.

Во второй серии экспериментов (ОП-1-4) осуществляли получение цитохромов b_{558} I –IV из крови человека и крыс после инкубирования крови также при 4° , в течение 6 суток без облучения и после облу-

чения и (6.14 Гр) крови *in vitro*. Повышение уровней цитохромов $b_{558}I$ и II в сыворотке крови крыс и человека наблюдается при инкубировании облученной X-лучами крови с соответствующим уменьшением доли отщепленных цитохромов $b_{558}III$ и IV из мембран эритроцитов (рис.3). ДМСО и СОД, как и в случае

мембран эритроцитов, уменьшают рилизинг цитохромов $b_{558}I$ и II с соответствующим повышением уровня цитохромов $b_{558}III$ и IV и их производных. Сам процесс увеличения рилизинга цитохромов $b_{558}I$ и II наблюдается в результате инкубирования интактной крови без облучения в условиях *in vitro*.

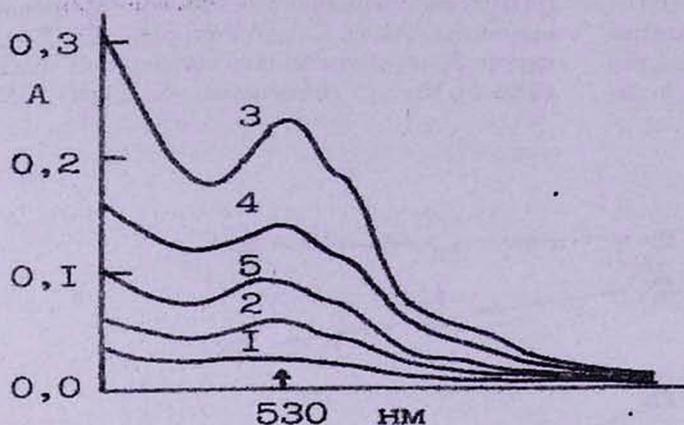


Рис.3. Оптические спектры поглощения суммарной фракции цитохромов $b_{558}I$ и II , отщепленной из крови крыс после X-облучения (6.14 Гр) крови с дальнейшим инкубированием при pH 7.4-8 в течение 6 суток при 4° в аэробных условиях.

В третьей серии экспериментов была инкубирована плазма крови человека и крыс при pH 7.4-8. Уровень цитохромов b_{558} , полученных из супернатанта плазмы крыс (из сыворотки), до и после инкубирования, а также после облучения не изменился. В супернатанте плазмы крыс и человека при инкубировании или облучении X-лучами цитохромы $b_{558}I$ и II не обнаруживаются, что свидетельствует о том, что сама сыворотка или мембраны клеток плазмы не являются источниками цитохромов b_{558} в приведенных условиях (фактически не происходит рилизинга цитохромов b_{558} из мембран клеток плазмы). ДМСО, СОД, ЦП и ПБП-1, предотвращая рилизинг цитохромов b_{558} из мембран эритроцитов, проявляют протективный эффект при лучевом поражении, в определенной степени стабилизируя мембраны эритроцитов [13, 14]. При повышении температуры до 36° в процессе инкубирования мембран эритроцитов или крови наблюдается усиление процесса рилизинга приведенных цитохромов. Можно констатировать, что с увеличением уровня АФК ($O_2^{\cdot-}$, OH) при X-облучении и инкубиро-

вании в приведенном режиме мембран эритроцитов и цельной крови соответственно увеличивается рилизинг из этих мембран, в первую очередь, слабокислых цитохромов $b_{558}I$ и II , а затем и сильнокислых цитохромов b_{558} в окружающую среду в опытах *in vitro*. Выброс цитохромов b_{558} при физиологических значениях pH при инкубировании крови или эритроцитов является новым механизмом дестабилизации эритроцитарных мембран, структурно-функциональными элементами которых являются цитохромы $b_{558}I-IV$. Этот феномен является новым фактором оксидативного повреждения крови (мембран эритроцитов) с нарушением статуса анти- и прооксидантных металлопротеинов, что имеет место при различных проявлениях оксидативного стресса в клинике и эксперименте [13, 15]. Приведенные препараты антиоксидантного действия (СОД, ЦП и ДМСО), а также ПБП-1 могут быть рекомендованы как факторы, стабилизирующие эритроцитарные мембраны при оксидативном повреждении крови и ее консервации.

- 1 – суммарная фракция цитохромов b_{558} , полученная из сыворотки крови без инкубирования и облучения;
- 2 – это 1 с инкубированием в приведенном режиме (ОП-1);
- 3 – суммарная фракция цитохромов $b_{558}I$ и II после X-облучения (6.14 Гр) крови с дальнейшим инкубированием в приведенных условиях (ОП-2);
- 4 – это 3 в присутствии 10^{-2} М ДМСО (ОП-3);
- 5 – это 3 в присутствии 10^{-7} М СОД (ОП-4).

Аналогичные результаты получены при инкубировании и облучении человеческой венозной крови. Фракции цитохромов $b_{558}I$ и II (объем 5 мл) получены из сыворотки крови (12 мл).

Поступила 26.11.02

b_{558} ցիտոքրոմների արտազատումը էրիթրոցիտների թաղանթներից և ինպակա ու X-ճառագայթահարված արյունից դրանց ինկուբացումից հետո in vitro և այդ գործոնների ճնշումը հակաօքսիդանտային գործողության պարարաստությունով

Ռ.Ս.Սիմոնյան, Գ.Ս.Սիմոնյան, Մ.Ա.Բաբայան, Մ.Ա.Սիմոնյան, Ա.Ա.Գալոյան

Մարդկանց և սպիտակ առնետների էրիթրոցիտների թաղանթների ջրային-բուֆերային խառնուրդի՝ 4°-ում, pH 7.4-8-ում 6 օր տևողությամբ աերոբ պայմաններում ինկուբացման հետևանքով դիտվում է b_{558} I-IV ցիտոքրոմների դեպի լուծելի ֆազ արտազատման երևույթ: Այդ արտազատումը էապես խթանվում է 36° ինկուբացումից հետո: Մարդկային երակային արյան կամ առնետների արյան 6.14 Գրեյ դոզայով X-ճառագայթահարման և մնանատիպ պայմաններում ինկուբացման հետևանքով b_{558} I և II ցիտոքրոմների գունարային ֆրակցիայի քանակը աճում է: b_{558} I և II ցիտոքրոմներ անջատվում են էրիթրոցիտների թաղանթներից, այլ ոչ թե պլազմայի տարրերի թաղանթներից նշված պայմաններում: b_{558} I-IV ցիտոքրոմների արտազատումը որոշ չափով կանխվում է

հակաօքսիդանտային գործողությամբ օժտված պարաստուկների (Cu,Zn-սուպերօքսիդիսմուտազ, ցերուլոպլազմին, դիմեթիլսուլֆօքսիդ), ինչպես նաև պրոլինով հարստացված մեյրակտիլ պեպտիդի (ՊՀՊ-1) ազդեցության ներքո: էրիթրոցիտների թաղանթների ֆունկցիոնալ-կառուցվածքային նոր տարրերի b_{558} ցիտոքրոմների արտազատումը արդյունք է սուպերօքսիդ և հիդրօքսիլ ռադիկալների այդ թաղանթների վրա ունեցած ազդեցության: էրիթրոցիտների թաղանթներից նշված հեմոպրոտեինների արտազատումը հանդիսանում է այդ թաղանթների օքսիդատիվ վնասման նոր մեխանիզմ: Նշված համագամաները պետք է հաշվի առնել արյան կոմպոնենտների պահպանման ժամանակ:

The translocation of cytochromes b_{558} from membranes of erythrocytes and intact and X-irradiated blood after their incubation in vitro and the suppression of this process by antioxidant action preparations

R.M.Simonyan, G.M.Simonyan, M.A.Babayan, M.A.Simonyan, A.A.Galoyan

After incubation of the human and rat's erythrocyte membranes in water-buffered mixture at 4° and pH 7.4-8 during 6 days in aerobic conditions the releasing effect of the cytochromes b_{558} I-IV from erythrocyte membranes takes place. This releasing phenomenon of cytochromes b_{558} increases after incubation of erythrocyte membranes at 36° during 1 day in aerobic conditions. After X-irradiation and incubation of human and rat's blood in similar conditions the total level of cytochromes b_{558} I and II increases. The releasing effect of the cytochromes b_{558} I-IV from erythrocytes membranes, but not from the membranes of plasma forming elements takes place. This releasing process of cytochromes b_{558} under the influence

of antioxidant action preparations (Cu,Zn-SOD, ceruloplasmin and DMSO), as well as protein-rich neuroactive peptide (PRP-1) decreases. The releasing effect of the cytochromes b_{558} I-IV from membranes of erythrocytes (the cytochromes b_{558} are new structural-functional elements for these membranes) is a result of the influence of O_2^- and HO on these membranes.

The phenomenon of releasing of cytochrome b_{558} from membranes of erythrocytes is a new mechanism of its oxidative damage, which should be taken into consideration at conservation and preservation of the blood.

Литература

1. Гуляева Н.В. Ж.Выш.нервн.деят.им.И.П.Павлова, 1987,т. 37, с.356.
2. Казарян А.П. Междунар.симпоз."Диагностика в медицине" Ереван, 1999,с.90.
3. Оганесян Т.Р., Еганян Г.А., Симосян М.А., Симосян Р.М. Мед.наука Армении, 1997, т.37, с.107.
4. Шакарян М.А., Карагезян К.Г., Симосян М.А., Бабоян А.С. Укр.биохим.ж., 1997, т.69, с.208.
5. Симосян Г.М. Мед.наука Армении, 2002, т. XLII, 2, с.101.
6. Симосян Г.М., Григорян Г.Г., Симосян М.А.; Симосян Р.М. Изобр.N P20000021, 2001, Армпатент, РА.
7. Симосян Г.М., Григорян Г.Г., Симосян Р.М., Симосян М.А. В кн: "Актуальные вопросы военной медицины". Изд.Ереванского гос.мед.ун-та им. М.Гераци. Ереван, 1999, с.48.
8. Симосян Г.М., Серопян М.А., Симосян М.А., Качворян Э.А., Карагезян К.Г. ДНАН РА, 2001,т.101, с.183.
9. Симосян М.А., Бабоян М.А., Симосян Г.М. Биохимия, 1995, т.60, с.1977.
10. Симосян М.А., Галоян А.А., Симосян Г.М. . ДНАН РА, 1997, т.97, с.62
11. Batot G., Paclet P.V., Doussier're J. et al. BBA, 1998, 1406, p.188.
12. Galoyan A.A. Neurochem.Res., 2000, 25, p.1343.
13. Jacob S.W., Herschler R. Criobiology,1986, 24, p.14.
14. Kumar K.S. Pharmacol.Ther., 1988, 39, p.528.
15. Melkonyan M.M., Simonyan M.A., Hoveyan G.A., Simonyan R.M. S78 Fall Meeting Biol.Chem., Dusseldorf, 1996, p.20.
16. Petkau A. Photochem.Photobiol., 1978, 28, p.765.
17. Sapina O.L. Vopr.Med.Khim.(Russ.), 1986, 32, p.14.
18. Simonyan M.A. BBA, 1982, 108, p.1751.
19. Simonyan M.A., Nalbandyan R.M. BBA, 1976, 446, p.432.
20. Simonyan M.A., Nalbandyan R.M. BBRC, 1979, 90, p.1207.

ГАМК-ергическая система при гипокинезии

А.А. Манукян

ЕрГМУ им. М. Гераци, кафедра фармакологии

375025 Ереван, ул. Корюна, 2

Ключевые слова: глутаматдекарбоксилаза, ГАМК-трансаминаза, гипокинезия

Согласно литературным данным, ГАМК-ергическая система проявляет защитную функцию при ишемии и стрессе. Известно, что при ишемических и гипоксических состояниях повышается уровень возбуждающих и ингибиторных аминокислот [10, 16]. В основе защитного действия ингибиторных аминокислот, в частности ГАМК, могут лежать несколько механизмов: предотвращение обусловленного аспаратом и глутаматом возбуждения [11], понижение содержания катехоламинов в мозге [6], защита мозга от структурных и функциональных повреждений, опосредованных перекисным окислением липидов при ишемии [4, 13], антигипоксическая активность [8] и ряд других. Кроме того, ГАМК играет большую роль в механизмах устойчивого поддержания уровня кровоснабжения мозга при стрессе [2, 7]. Отдельные звенья в цепи специфического химизма и метаболизма нервной ткани при ишемии могут способствовать возрастанию уровня эндогенных метаболитов, способных стимулировать функционирование коллатерального кровообращения, способствуя перемещению крови в бассейн пораженного сосуда.

Интерес к ГАМК-ергической системе объясняется разнообразием ее фармакологических, физиологических и биохимических свойств. Имеются данные, свидетельствующие об участии ГАМК в энергетическом обмене нервной системы и ее влиянии на проницаемость клеточных и митохондриальных мембран и ионный обмен. С помощью биохимических исследований выявлено физиологическое действие ГАМК, выраженное имитирующей эффект торможения. Существование целого ряда гомологов ГАМК, обладающих физиологическими эффектами, и их взаимное превращение друг в друга предполагает их участие в нервных процессах. Выяснение биохимического механизма ряда судорожных состояний диктует необходимость фармакологического изучения свойств ГАМК. Особый интерес вызывает полярность эффектов ГАМК, которая проявляет зависимость от исходного состояния организма, что предполагает регулирующую роль ГАМК в нервных процессах при различных физиологических и патологических состояниях. Действие ГАМК может из гиперполяризующего перейти в деполаризующее также на фоне действия различных фармакологических агентов, что, несомненно, повы-

шает интерес фармакологов к ГАМК.

Исследование уровня ГАМК и активности ферментов ее обмена в мозге животных при гипокинезии (ГК) необходимо для оценки роли нервной регуляции при различных стрессовых состояниях.

Учитывая вышесказанное, интерес представляет изучение изменений активности глутаматдекарбоксилазы (ГДК) и ГАМК-трансаминазы (ГАМК-Т) – ферментов, участвующих в метаболизме ГАМК на фоне пониженного мозгового кровотока при ГК, а также эффектов ГАМК-миметиков и витамина Е на возникающие при ГК изменения гомеостаза и их влияния на активность ферментов метаболизма ГАМК.

Цель настоящего исследования состоит в изучении в условиях ГК влияния ГАМК-миметиков и витамина Е на активность ферментов метаболизма ГАМК, локальный мозговой кровоток (ЛМК) и на уровень средних молекул (СМ) в плазме крови крыс.

Материал и методы

Опыты проводились на 270 беспородных белых крысах-самцах массой 180–200 г. Животные были разделены на 3 группы (по 90 крыс в каждой) соответственно исследуемым срокам ГК (15-, 30- и 45-е сут.). В свою очередь, в состав каждой группы входило 6 подгрупп по 15 крыс в каждой. Первую подгруппу составляли крысы свободного контроля (СК), вторую – животные гипокинетического контроля (ГКК). Животные остальных 4 подгрупп на протяжении всего эксперимента получали в/б следующие препараты 2 раза в день: III подгруппа получала ГАМК (10 мг/кг), IV – пирролидон-2 (П) (20 мг/кг), V – пироглутаминовую кислоту (ПК) (20 мг/кг), VI – витамин Е (1 мг/кг). По истечении исследуемых сроков ГК животных забивали и кровь каждых 3 крыс из подгруппы собирали в одну пробирку. Таким образом, из каждой подгруппы кровь собирали в 5 пробирок по 10 мл в каждой. Крысам ГКК в/б вводили физраствор. В плазме крови крыс определяли содержание СМ по методу [3].

Для определения активности ферментов, участвующих в метаболизме ГАМК, эксперименты проводились на 90 белых крысах-самцах массой 180–200 г. Животные были подразделены на 3 группы по 30 в

каждой, соответственно исследуемым срокам ГК (15, 30 и 45 суток.). Каждая группа состояла из 6 подгрупп по 5 крыс в каждой. Крыс групп СК, ГСК и животных тех групп, которым вводили в/б ГАМК, витамин Е, П и ПК, по истечении срока ГК забивали, извлекали мозг и после гомогенизации коры мозга определяли активность ГДК по методу [5] и ГАМК-Т по методу [9].

Активность ГДК определяли по количеству ГАМК, образующейся при инкубации гомогената мозга с глутаминовой кислотой. Инкубационная смесь содержала в 2 мл калийфосфатного буфера, рН 6,4: ткань мозга 50 мг, глутаминовую кислоту – 13,5 мкмоль, пиридоксальфосфат – 2,5 мкмоль. Контролем служили пробы со всеми добавками, сразу же инактивированные 0,8 N HClO₄. Прирост ГАМК определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Активность ГДК выражали в мкмоль ГАМК на 1 г ткани.

Об активности фермента ГАМК-Т судили по приросту в опытной пробе глутаминовой кислоты методом ВЭЖХ. Инкубационная смесь (1,2 мл) состояла из 1 мл гомогената (400 мг свежей ткани) в триацетатном буфере рН 8,2, 0,1 мл 0,2% раствора пиридоксальфосфата, 0,05 мл (40 мкмоль) ГАМК и 0,05 мл

(40 мкмоль) α-кетоглутаровой кислоты. Пробы инкубировали 1 час при 37°C. После инкубации белки осаждали 0,8 N HClO₄. Активность фермента выражали в мкмоль глутаминовой кислоты на 1 г ткани.

За два дня до забоя крыс под нембуталовым наркозом измеряли ЛМК методом лазерной доплерофлоуметрии в теменной области.

Данные выражали как средние значения $M \pm SD$. Различия между данными анализировали с помощью непараметрического Т-теста, используя статистическую программу Microsoft Excel. Значения $p < 0,05$ были признаны статистически достоверными.

Результаты и обсуждение

Необходимо отметить определенные трудности в интерпретации динамики изменения активности ГДК при ГК, так как гипокинетический стресс является многокомпонентным патогенетическим фактором, который может оказывать разнонаправленное действие на активность фермента. Кроме того, активность фермента зависит от многочисленных факторов, что усложняет определение степени участия каждого из них в динамике изменения активности изучаемого

Таблица 1

Изменение активности глутаматдекарбоксилазы в условиях ГК под воздействием ГАМК-миметиков и витамина Е

Глутаматдекарбоксилаза		
15 сут. ГК n= 5	30 сут. ГК n= 5	45 сут. ГК n= 5
γ-аминоасляная кислота (p ₂ < 0,05)		
231,07±19,54 → 905,82±37,92 293,2±19,48%	232,94±19,35 → 127,94±15,52 -44,8±7,09%	229,2±20,06 → 371,33±22 62,3±6,48%
пироглутаминовая кислота (p ₂ < 0,05)		
231,07±19,54 → 161,12±24,38 -30,1±5,17%	232,94±19,35 → 83,46±9,76 -64,2±1,24%	229,2±20,06 → 151,36±31,26 -34,4±8,3%
пирролидон -2 (p ₂ < 0,05)		
231,07±19,54 γ → 161,12±24,38 -30,1±5,17%	232,94±19,35 → 83,46±9,76 -64,2±1,24%	229,2±20,06 → 151,36±31,26 -34,4±8,3%
витамин Е (p ₂ < 0,05)		
231,07±19,54 → 136,02±15,51 -40,9±7,05%	232,94±19,35 → 83,06±15,51 -64,5±4,07%	229,2±20,06 → 258,77±31,34 12,6±4,88%
гипокинетический контроль		
231,07±19,54 → 200,72±28,96 -13,3±7,38%	232,94 ± 19,35 → 182,06 ± 28,78 -22,3±8%	229,2 ± 20,06 → 64,22 ± 7,59 -72,02±1,2%
p ₁ < 0,05	p ₁ < 0,05	p ₁ < 0,05

Примечание. Значения p₁ получены при сравнении активности ГДК крыс групп свободного контроля и опытных групп; p₂ – при сравнении активности ГДК крыс группы гипокинетического контроля и опытных групп

фермента. Факторами, которые могут иметь определяющее влияние на изменение активности ГДК при ГК, являются гипоксия и метаболические нарушения, в особенности, белковый метаболизм. О значении гипоксии на изменение активности ГДК свидетельствует факт установления линейной связи между содержанием кислорода в газовой смеси и увеличением уровня ГАМК [18, 19]. Кроме того, немаловажное значение может иметь и эмоциональный компонент самого гипокнетического стресса. Так, сравнение действия стресса (звукового и светового) и гипоксии выявило сходство в их влиянии на концентрацию ГАМК [17].

Данные наших исследований показали, что в условиях ГК отмечается понижение активности ГДК и степень ее понижения зависит от длительности ГК. Как видно из табл. 1, наименьшую активность фермент проявляет на 45-е сутки ГК (-72,026%).

Как уже отмечалось, факторами, которые могут привести к повышению активности ГДК, являются гипоксия и эмоциональный компонент гипокнетического стресса. Гипоксия при ГК развивается вследствие понижения мозгового кровотока. На 15-е сутки ГК

ЛМК понижается на $31,37 \pm 1,34\%$, продолжая понижаться до 30-х суток ГК ($44,19 \pm 6,82\%$). На 45-е сутки ГК отмечается некоторое повышение мозгового кровотока, который, однако, продолжает оставаться ниже контрольных показателей, составляя $25,41 \pm 5,25\%$. Как уже отмечалось, активность фермента повышается при кислых значениях pH и максимально проявляется при pH 6,4. Поэтому ожидалось, что при ГК активность фермента будет повышаться. Однако наблюдается иная картина. Во все сроки ГК активность фермента понижена, что можно объяснить особенностями данного вида стресса, характеризующегося глубокими метаболическими нарушениями, в том числе и белкового, играющего главную роль в проявлении активности ГДК. Так, животные, находившиеся на диете с недостатком белка, гораздо хуже реагировали на психологические опыты [15]. Концентрация ГАМК в ткани мозга этих животных была снижена, так же как и активность ГДК. Отмечена коррелятивная связь между недостатком белка в пище и снижением уровня ГАМК.

Таким образом, активность фермента при ГК мо-

Таблица 2

Изменение уровня СМ в плазме крови крыс при ГК под действием ГАМК-миметиков и витамина Е (%)

Средние молекулы		
15 сут. ГК	30 сут. ГК	45 сут. ГК
n=15	n=15	n=15
γ-аминомасляная кислота (p2 < 0.05)		
0.1±0.01 → 0.138±0.01 38.098±4,26	0.104±0.008 → 0.166±0.011 59,874±5,41	0.098±0.008 → 0.118±0.008 20,524±1,71
пироглутаминовая кислота (p2 < 0.05)		
0.1±0.01 → 0.152±0.01 52,4±6,59	0.104±0.008 → 0.182±0.008 75,59±9,42	0.098±0.008 → 0.132±0.01 34,826±5,99
витамин Е (p2 < 0.05)		
0.1±0.01 → 0.15 ± 0.01 49,996±5,07	0.104±0.008 → 0.18±0.01 73,59± 9,31	0.098±0.008 → 0.136±0.008 39,048±6,08
пирролидон -2 (p2 < 0.05)		
0.1±0.01 → 0.144±0.01 44,138±4,91	0.104±0.008 → 0.174±0.011 67,732±8,96	0.098±0.008 → 0.124±0.011 26,564±5,47
гипокнетический контроль		
0.1±0.01 → 0.182±0.005 83.18±15.54	0.104±0.008 → 0.19±0.007 83.854±18.15	0.098± 0.008 → 0.148±0.008 51.896±15.05
p1<0,05	p1<0,05	p1<0,05

Примечание. Значения p₁ получены при сравнении активности ГАМК-Т крыс групп свободного контроля и опытных групп; p₂ – при сравнении активности ГАМК-Т крыс группы гипокнетического контроля и опытных групп

жет и повышаться и понижаться. Повышение может отмечаться под действием гипоксии и самого гипоксического стресса, а именно, его эмоционального компонента, а понижение – вследствие нарушения белкового метаболизма. Конечный эффект будет зависеть от соотношения указанных факторов.

О нарушении белкового метаболизма при ГК свидетельствует усиление катаболизма белка, что проявляется в повышении уровня СМ в плазме. Так, отмечается повышение концентрации СМ на $83,18 \pm 15,54$; $83,854 \pm 18,15$; $51,896 \pm 15,05\%$ на 15-, 30- и 45-е сутки ГК соответственно (табл. 2).

Полученные нами данные показали, что при ГК отмечается изменение скорости включения аминокислот в белки мозговой ткани. На 15-е сутки ГК резко падает скорость включения аминокислот в белки мозга (94,6%). Отмечается также понижение содержания РНК в перикарионе нейроцитов коры. На 30-е сутки ГК скорость включения аминокислот в белки мозговой ткани несколько нарастает, оставаясь, однако, ниже контрольных показателей. Содержание РНК в перикарионе нейроцитов всех слоев коры, подкорковых и гипоталамических ядер продолжало понижаться. На 45- и 60-е сутки ГК скорость включения аминокислот оставалась ниже контрольного уровня, несколько понижаясь на 45-е (8,3% по сравнению с 30-суточной ГК) и повышаясь на 60-е сутки ГК [1]. Таким образом, исходя из общей картины синтеза и окислительного распада белков, можно было ожидать наибольшего падения активности ГДК на 15- и 30-е сутки ГК, так как именно в эти сроки ГК отмечается максимальное увеличение уровня СМ в плазме и понижение скорости включения аминокислот в белки. Однако наблюдается иная картина. Как уже отмечалось, наименьшая активность фермента отмечается на 45-е сутки ГК, а наибольшая активность проявляется на 30- и 15-е сутки ГК ($-22,3 \pm 8\%$ и $13,3 \pm 7,38\%$ соответственно). Вероятно, это объясняется динамикой изменения ЛМК, так как динамика изменения активности фермента соответствует динамике изменения ЛМК. Так, наименьший уровень ЛМК регистрируется на 30-е сутки и 15-е сутки ГК, следовательно, максимальный сдвиг рН в кислую сторону будет отмечаться именно в эти сроки, что и отражается на динамике изменения активности фермента. Необходимо отметить, что на 45-е сутки ГК понижается воздействие эмоционального компонента, так как, судя по картине метаболических изменений, динамике сдвигов биохимических показателей, ЛМК, можно судить об адаптации животных к условиям гипоксического стресса. Таким образом, становится понятной причина максимального понижения активности фермента на 45-е сутки ГК, так как именно в этот срок степень воздействия факторов, повышающих активность ГДК, а именно гипоксии и эмоционального компонента гипоксического стресса, минимальна.

Итак, учитывая, что активность фермента при ГК понижается, можно прийти к заключению о доминировании нарушенного белкового метаболизма в проявлении активности ГДК.

Активность ГАМК-Т повышается во все сроки ГК, причем на 30-е сутки отмечается резкий скачок активности фермента ($363,4 \pm 2,97$), после чего активность фермента падает, все же превышая показатель активности на 15-е сутки ГК (табл.3).

Известно, что ГАМК-ергическая нейротрансмиссия завершается главным образом с помощью специфического высокоаффинного транспортного механизма [12,14]. После транспорта в глию или обратного захвата пресинаптическим окончанием ГАМК превращается в полуальдегид янтарной кислоты под действием фермента ГАМК-Т. Таким образом, угнетение транспорта ГАМК будет способствовать усилению синаптической передачи в ГАМК-ергическом синапсе.

Полученные нами данные свидетельствуют, что в ранние сроки ГК (15-е сутки) интенсивность захвата меченой ГАМК в срезах коры снижалась на 45% [12]. Резкое снижение интенсивности захвата отражает картину ГАМК-ергической синаптической передачи на стадии терминации этого процесса при изменении обмена веществ. Обращает на себя внимание, что на 30-е сутки ГК интенсивность захвата повышается, превышая контрольные показатели на 10%. На 45-е сутки ГК интенсивность захвата продолжала понижаться, превышая однако показатели 15-суточной ГК.

Нетрудно заметить, что динамика изменений захвата меченой ГАМК срезами коры мозга крыс в точности напоминает динамику изменений активности ГАМК-Т. Так, наименьшая активность фермента отмечается на 15- и 45-е сутки ГК ($132,1$ и $140,8\%$ соответственно), когда интенсивность захвата наименьшая (-45 и -48% соответственно). Резкое повышение активности фермента на 30-е сутки ГК ($363,4\%$) совпадает с резким повышением захвата меченой ГАМК с превышением контрольных показателей на 10% в те же сроки ГК. Интересно отметить, что степень пристрастия интенсивности захвата меченой ГАМК и активности фермента на 30-е сутки почти одинаковы ($2,4$ и $2,7$ соответственно). Различия между данными показателями на 30- и 45-е сутки также выражены незначительно (интенсивность захвата меченой ГАМК на 30-е сутки превышает тот же показатель 45-суточной ГК в 2,29 раза, а активность фермента – в 2,58 раза).

Таким образом, отмеченная динамика изменений активности ферментов метаболизма ГАМК при ГК, а именно понижение активности ГДК и повышение активности ГАМК-Т, приводит к понижению уровня ГАМК в мозге, что совпадает с нашими более ранними данными, согласно которым ограничение двигательной активности сопровождается понижением содержания ГАМК в мозговой ткани, в частности

Таблица 3

**Изменение активности ГАМК-трансаминазы в условиях ГК под воздействием
ГАМК-миметиков и витамина Е**

ГАМК-трансаминаза		
15 сут. ГК	30 сут. ГК	45 сут. ГК
n=5	n=5	n=5
γ-аминомасляная кислота (p2 < 0.05)		
38077±141,8 → 63799±310,8 67,5±1,17%	38047±282,7 → 107960±338,1 183,7 ± 1,35%	38067±391,9 → 86477±255,8 127,1±2,55%
пироглутаминовая кислота (p2 < 0.05)		
38077 ± 141,8 → 80086 ± 208,6 110,3±0,59%	38047±282,7 ± 163535±398,2 329,7±2,57%	38067±391,9 → 105187±281,1 176,3±2,11%
пирролидон -2 (p2 < 0.05)		
38077±141,8 → 76801±290,2 101,6±0,91%	38047±282,7 → 163160±428,1 328,8±2,1%	38067±391,9 → 73490±378,5 93±1,15%
витамин Е (p2 < 0.05)		
38077±141,8 → 82940±281,1 117,8±1,03%	38047±282,7 → 182257±346,4 379±3,11%	38067±391,9 → 96795±275,7 154,2±2,25%
гипокинетический контроль		
38077±141,8 → 88397±419,7 132,1±0,84%	38047±282,7 → 176313±469,3 363,4±2,97%	38067±391,9 → 91678±279 140,8±1,75%
p1<0,05	p1<0,05	p1<0,05

Примечание. Значения p₁ получены при сравнении активности ГАМК-Т крыс групп свободного контроля и опытных групп; p₂ – при сравнении активности ГАМК-Т крыс группы гипокинетического контроля и опытных групп

коре мозга и гипоталамусе [12].

Введение ГАМК-миметиков сопровождается одинаковой динамикой изменений активности ГАМК-Т, отмечаемой на 15- и 30-е сутки ГК. Активность фермента в указанные сроки ГК падает ниже показателей гипокинетического контроля. Наибольшее понижение активности фермента вызывает ГАМК. На 45-е сутки ГК большую эффективность в понижении активности фермента проявляет П, а ПК даже повышает его активность (табл. 3).

Активность ГДК под действием ГАМК-миметиков повышается. Резкое повышение активности на 15- и 30-е сутки ГК вызывает ГАМК, однако на 30-е сутки ГК активность фермента продолжает понижаться, составляя -44,8±7,09% (табл. 1). ПК повышает активность фермента на 30- и 45-е сутки ГК, но активность фермента на 15-е сутки ГК под действием препарата продолжает понижаться. Наименьшую эффективность проявляет П, который повышает активность фермента лишь на 45-е сутки ГК. На 15- и 30-е сутки ГК активность фермента ниже показателей гипокинетического контроля (табл.1). Таким образом, ГАМК- миметики в

общем повышают активность ГДК во все сроки ГК.

Динамика изменений ферментов метаболизма ГАМК под действием ГАМК- миметиков в условиях ГК свидетельствует о развитии компенсаторных механизмов, направленных на устранение возникающих нарушений, так как указанные изменения активности ферментов направлены на повышение уровня ГАМК в ЦНС.

Эффективность ГАМК-миметиков можно объяснить положительным влиянием на белковый метаболизм, о чем свидетельствует уменьшение окислительного распада белков, что проявляется уменьшением количества СМ в плазме. Причем наиболее эффективна в этом отношении ГАМК. Понижение уровня СМ на 15-е сутки ГК составляет 45,082% (с 83,18 до 38,098%), на 30-е сутки – 23,98% (с 83,854 до 59,874%), на 45-е сутки – 31,372% (с 51,896% до 20,524) (см. табл. 2). Учитывая динамику изменения уровня СМ, становится понятной минимальная эффективность ГАМК в условиях 30- суточной ГК, так как изменение уровня СМ в этот срок ГК наименьшее. Положительное влияние ГАМК на активность фер-

мента можно объяснить также и тем, что ГАМК в условиях ГК приводит к нарастанию количества РНК и белка в клетках головного мозга и повышает скорость включения аминокислот в белки головного мозга [1]. Таким образом, уменьшение окислительного распада белков и усиление их синтеза могут объяснить положительную динамику изменений активности ферментов метаболизма ГАМК в условиях ГК.

Витамин Е повышает активность фермента ГДК лишь на 45-е сутки ГК, а активность фермента ГАМК-Т повышается на 30- и 45-е сутки, превышая показатели гипокинетического контроля. Активность фермента на 15-е сутки ГК незначительно понижается

(117,8%). Таким образом, указанная динамика изменений активности ферментов метаболизма ГАМК свидетельствует об отрицательной динамике изменения активности ферментов метаболизма ГАМК, так как при такой динамике изменения активности ферментов можно ожидать еще большего понижения содержания ГАМК в ЦНС при ГК.

Принимая во внимание, что в условиях ГК отмечается понижение содержания ГАМК в мозге, можно прийти к заключению, что назначение ГАМК-миметиков в условиях ГК может способствовать развитию определенных компенсаторных механизмов, направленных на восстановление уровня ГАМК в мозге.

Поступила 03.08.03

ԳԱԿԹ-երգիկ համակարգը սակավաշարժության պայմաններում

Ա.Ն. Մանուկյան

Սակավաշարժության պայմաններում նկատվում է ԳԱԿԹ-ի նյութափոխանակությանը մասնակցող ֆերմենտների ակտիվության փոփոխում: ԳԱԿԹ-ի սինթեզին մասնակցող գլուտամատիկարբոքսիլազ (Գ-Դ) ֆերմենտի ակտիվությունը նվազում է, իսկ ԳԱԿԹ-ի տրոհմանը մասնակցող ԳԱԿԹ-տրանսամինազ (ԳԱԿԹ-S) ֆերմենտի ակտիվությունը բարձրանում է սակավաշարժության բոլոր շրջաններում, նպաստելով ԳԱԿԹ-ի քանակության նվազմանը կենտրոնական նյարդային համակարգում (ԿՆՀ): Գ-Դ-ի ակտիվության նվազումը բացատրվում է սակավաշարժության պայմաններում նկատվող սպիտակուցային նյութափոխանակության խանգարումներով, ինչի մասին է վկայում միջին մոլեկուլների (ՄՄ)

մակարդակի բարձրացումը առնետների արյան պլազմայում և սպիտակուցի սինթեզի ընկճումը: ԳԱԿԹ-S-ի ակտիվության բարձրացումը կարող է կապված լինել ԳԱԿԹ-ի հետզավթման փոփոխումների հետ: ԳԱԿԹ-ը, պիտոլիդոնը և պիտոլիտամինաթթուն նպաստում են ԳԱԿԹ-ի քանակության կարգավորմանը ԿՆՀ-ում, բարձրացնելով Գ-Դ և նվազեցնելով ԳԱԿԹ-S ֆերմենտների ակտիվությունը: Ե վիտամինի նշանակումը կարող է նպաստել սակավաշարժության պայմաններում նշատվող պատկերի վատթարացմանը, քանի որ նկատվում է հետազոտվող ֆերմենտների ակտիվության բացասական տեղաշարժ:

GABA system in hypokinesia

A.H. Manukyan

Changes in the activities of the enzymes participating in GABA metabolism are noted in hypokinesia (HK). The activity of glutamic acid decarboxylase (GAD), the enzyme synthesizing GABA, is decreased in all terms of HK and the activity of GABA-transaminase (GABA-T), enzyme converting GABA to succinic acid semi-aldehyde, is elevated in all periods of HK. These changes promote the decrease of GABA quantity in central nervous system (CNS). The decrease of GAD activity is explained by infringement of protein metabolism observed in HK. The

increase of middle molecule (MM) content in rat blood plasma and the decrease of protein synthesis testify to it. The increase of GABA-T activity may be connected with the changes of GABA reuptake. GABA, pyrrolidone and pyroglutamic acid promote regulation of GABA quantity in CNS increasing GAD activity and decreasing GABA-T activity. Vitamin E can worsen the picture observed in HK, since negative dynamics of the enzyme activity changes is noted.

Литература

1. Акопян В.П., Геворкян Г.А., Едигарова Л.В. Экспериментальная и клиническая медицина НАН РА, 1993, 1-2, с. 78.
2. Акопян В.П. Нейроактивные аминокислоты и мозговое кровообращение. М., 1999.
3. Владыка А.С., Беляков Н.А., Шугаев А.И. и др. Вестник хирургии, 1986, 8, с. 126.
4. Галенко-Ярошевский П.А., Крыжановский С.А., Уваров А.В. Бюлл. exper. биол. и мед. 1997, 11, с. 533.
5. Кричевская А.А., Шугалей В.С., Цветненко Е.З., Ананян А.А. Вопросы мед. химии, 1978, 1, XXIV, с. 42.
6. Кулинский В.И., Медведева Т.Н. Бюлл. экспериментальной биологии и медицины, 1997, 10, с. 413.
7. Мирзоян С.А., Акопян В.П. Влияние γ -аминомасляной кислоты на мозговое кровообращение. Ереван, 1985.
8. Мирзоян С.А., Екавян А.Г., Баласанян М.Г., Топчян А.В. Итоги науки и техники. Фармакология. Химиотерапевтические средства, 1991, т. 27, с.60.
9. Промыслов М.Ш., Горшунова Л.П., Хижнякова Т.М. и др. Бюлл. exper. биол. и мед., 1973, 7, LXXVI, с. 38.
10. Скворцова В.И., Раевский К.С., Коваленко А.В. и др. Журнал неврологии и психиатрии, 1999, 2, с. 34.
11. Agostinho P., Duarte C., Carvalho A., Olivera C. Neurosci Res., 1997, 27(4), p.323.
12. Hakopian V.P., Barsegian S., Manukyan A., Knarian V., Hakopian A. GABA uptake in rat brain cortex and hypothalamus slices in various periods of hypokinesia. World Congress of Pharmacy. International Pharmaceutical Federation (FIP)'96 Abstracts. 1-6 September 1996, Jerusalem, Israel, p.164.
13. Hara H., Kato H., Araki T., Onodera H., Kogure K. Neuroscience, 1991, 16(1), p. 159.
14. Iversen L.L., Neal M.J. J. Neurochem., 1968, 15:1141.
15. Rajalakshmi R., Govindarajan R.R., Ramakrishnan C.V. J. Neurochem., 1965, 12:261.
16. Shuaib A., Ljaz M., Miyashita H., Hussian S., Kanthan R.. Exp. Neurol., 1997, 147(2), p. 311.
17. Tsuji H., Balagof R., Sadove M.S. J. Amer. Med. Assoc., 1963, 183:659.
18. Wood J.D. Exp. Brain Res., 1967, 4:81.
19. Wood J.D., Watson W.J., Ducker A.J. Neurochem., 1968, 15:603.

Гипоаммониемийный эффект хлорметилированного полимера, покрытого полиортовинилбензойной кислотой

М.С. Мацоян, В.С. Григорян, М.И. Агаджанов

ЕрГМУ им. М. Гераци, кафедра биохимии

375025, Ереван, ул. Корюна, 2

Ключевые слова: гипераммониемия, полимерный сорбент, стирол, дивинилбензол, полиортовинилбензойная кислота, гемосорбция, связывание аммония, селективность

Основной причиной гипераммониемии служит нарушение процесса образования из аммиака мочевины вследствие поражения печеночной клетки при одновременном усиленном поступлении аммиака. Являясь высокотоксичным соединением, аммиак в виде иона аммония, накапливаясь в организме больного, приводит к развитию печеночной комы. Обладая нейротоксическим действием, аммиак вызывает подавление тканевого дыхания мозга в результате выключения α -кетоглутаровой кислоты из цикла трикарбоновых кислот Кребса [4, 9, 12]. У детей с врожденными пороками мочевой системы и нарушением орнитинового цикла отмечается стойкая гипераммониемия, сопровождающаяся ступором [11].

В настоящее время все виды лечения печеночной энцефалопатии направлены на борьбу с гипераммониемией. Большие надежды возлагают на хирургические методы детоксикации: обменные переливания крови, плазмафорез, гемодиализ, гемосорбция.

Первые экспериментальные и клинические попытки использования ионообменных смол показали перспективность гемосорбционного метода борьбы с гипераммониемией. По сводным литературным данным, применение гемотрансфузии привело к выздоровлению 26,4% больных, гемодиализа – 30,6%, а гемосорбции при печеночной коме – 31,8% больных [10].

Целью настоящей работы являлось создание нерастворимого полимерного сорбента на основе хлорметилированного сополимера стирола и дивинилбензола (ХМС), покрытого полиортовинилбензойной кислотой (ВБК), для избирательного связывания аммония из биологических жидкостей.

Материал и методы

Исходным материалом для получения сорбента служил ХМС (стирол – 98%, дивинилбензол – 2%) производства Новокемеровского химического комбината

АВ-17-8 (ГОСТ 20301-74). ХМС подвергли очистке дистиллированной водой и этанолом до чистоты, пригодной для применения в медицине. ХМС является основой для получения ряда сорбентов, используемых нами для сорбции холевой и мочевой кислот, холестерина [7,8]. Используемый ХМС относится к числу малотоксичных соединений, ЛД₅₀ составляет 5–10 тыс. мг/кг.

I. Покрытие ХМС полиортовинилбензойной кислотой

Предварительно промытый и высушенный ХМС погружали в 10% раствор ВБК [6] в диэтиловом эфире и выдерживали в нем сутки. После этого удаляли растворитель под вакуумом, отфильтровывали и сушили на воздухе, выдерживали 3 ч при 120°C и тщательно промывали горячей водой до pH=7. При этом получали сорбент, полимерное покрытие которого составляло 8–10%.

II. Сорбционную активность определяли:

1) в статическом режиме при комнатной температуре из изотонического раствора хлорида натрия по методике [5];

2) в статическом режиме из водного раствора при 37°C. Для этого в плоскодонную колбу, содержащую 20 мл раствора хлорида аммония 900 мкмоль/л, помещали 2 г сорбента и при непрерывном перемешивании посредством магнитной мешалки термостатировали при 37°C. Пробы отбирали через 15, 30 и 60 минут после начала сорбции. Затем пробы тщательно отфильтровывали и определяли в них аммоний по методике [3].

3) в динамическом режиме из плазмы крови. Для этого посредством роликового насоса через микролонку, содержащую 5 г сорбента, пропускали 100 мл плазмы крови со скоростью 60 мл/мин при t=20°C в течение часа. Концентрацию иона аммония определяли по известной методике [2] реактивом Несслера. Остальные биохимические показатели крови до и после сорбции определяли на автоанализаторе "Olli",

FR-9 (фирма "KONE", Финляндия).

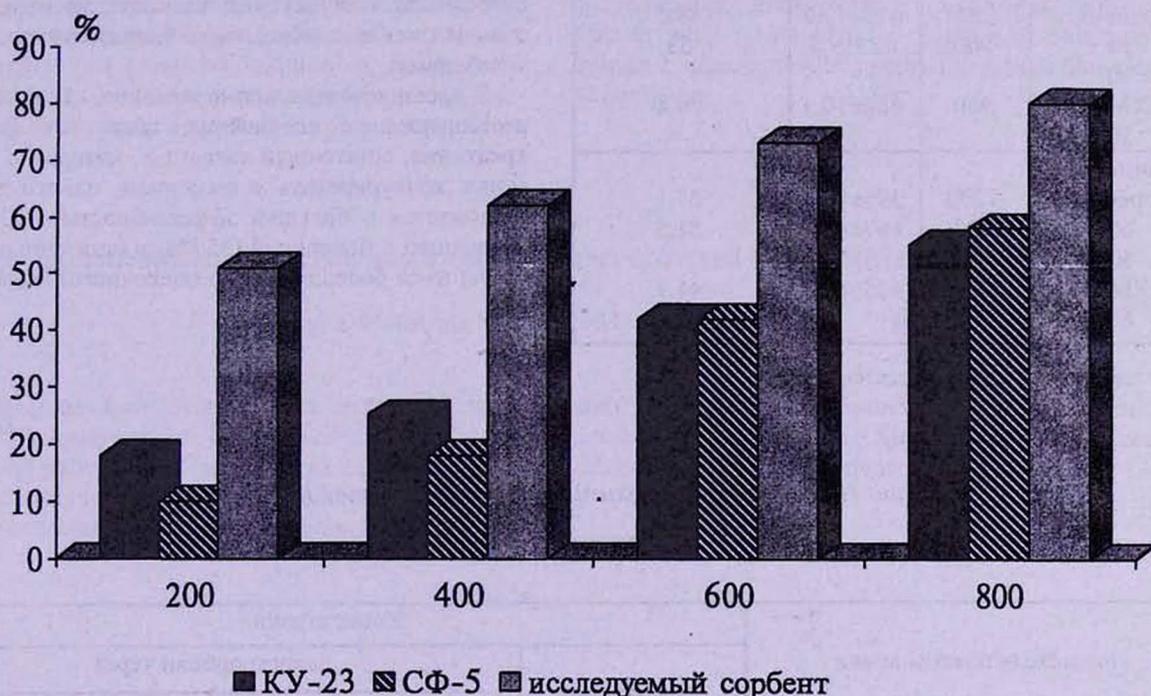
ИК-спектры сняты на приборе UR-10 в вазелиновом масле. В спектре полоса поглощения – COOH (сопряженная) смещена на 20 см^{-1} по сравнению с исходным полимером ВБК. В области низких частот не обнаружено характерных частот аммония, что обусловлено солеобразованием за счет атома азота и – COOH группы ВБК.

Опыты в статическом режиме повторяли 3 раза. Статистическую обработку полученных результатов осуществляли общеизвестным методом вариационной статистики Стюдента-Фишера с определением критерия p .

Результаты и обсуждение

Как показали результаты проведенных экспериментов, полимерный сорбент может снизить концентрацию аммония в водном растворе на 80% по сравнению с исходным. Для гемосорбционного извлечения микроколичеств аммония можно использовать различные полимерные иониты, однако в области реальной гипераммониемии используются: сульфокатионит КУ-23 и фосфоновокислотный катионит СФ-5 [1].

Количественную оценку средства полимерного сорбента по аммонiu проводили в статическом режиме при комнатной температуре из изотонического раствора хлорида натрия (рис).



Равновесная концентрация аммония в растворе, $\mu\text{моль/л}$.

Сравнительная характеристика содержания ионов аммония через час после начала сорбции

При сравнительном анализе полученных результатов видно, что полимерный сорбент, покрытый ВБК, в области концентрации аммония в пределах 200–800 $\mu\text{моль/л}$ более эффективен, чем известные КУ-23 и СФ-5

Исходя из полученных данных, было интересно провести эксперимент не только в условиях реальной гипераммониемии, но и глубокой комы, когда уровень

аммония в крови составляет 900–1100 $\mu\text{моль/л}$. Была определена активность сорбента по извлечению аммония при 37°C . Определяли исходное количество аммония до сорбции, остаточное содержание после сорбции, а также процент снижения (табл. 1).

Из приведенных данных видно, что полимерный сорбент за 30 минут снижает концентрацию аммония в растворе почти вдвое, а через час связывает от 67,1

Таблица 1

Относительные изменения уровня аммония после сорбции по сравнению с показателями исходного раствора*

Время проведения сорбции, мин	Концентрация аммония, мкмоль/л		Эффективность сорбции, %
	до сорбции	после сорбции	
Полимерный сорбент	1200	825±11,1	31,25
15	900	610±13,2	32,2
15 ХМС	900	800±8,78	11,1
Полимерный сорбент	1200	618±12,2	48,5
30	900	423±9,8	53
30 ХМС	900	680±10,1	24,4
Полимерный сорбент	1200	395±7,75	67,1
60	900	167±6,41	81,5
60 ХМС	900	525±6,33	41,7

* Все изменения в пределах достоверности

до 81,5% исходного аммония. Интересно отметить, что ХМС сам также является гипоаммониемым веществом. Способность ХМС к амминированию азотсодержащих веществ, таких как имидазол, бензимидазол, 3(5) метилпиразол, была исследована в ранее опубликованных наших работах [7,8]. Эффективность сорбции ХМС иона аммония составляет 41,7%.

Для более детального изучения процесса сорбции иона аммония полимерным сорбентом, были проведены испытания в динамическом режиме. Через микроколону, содержащую сорбент, пропускали плазму крови с введенным в нее хлоридом аммония. Концентрацию аммония и остальных биохимических показателей определяли до и через 15, 30, 60 мин после начала сорбции (табл. 2).

Таким образом, нами было установлено, что полученный ВБК ХМС проявляет высокую активность по отношению к связыванию аммония, не изменяя при этом жизненно необходимых биохимических показателей крови.

В крови человека, кроме аммония, имеются другие азотсодержащие соединения, такие как мочевина, креатинин, остаточный азот и т.д., которые с успехом могут конкурировать с аммонием, однако аммоний связывается с большей эффективностью (73,3%) по сравнению с мочевиной (55,8%) и остаточным азотом (16%) из-за более высокого (щелочного) значения его рН.

Таблица 2

Динамика основных биохимических показателей плазмы крови в процессе сорбции ХМС

Показатель плазмы крови	Концентрация			
	до сорбции	после сорбции через		
		15 мин	30 мин	60 мин
Аммоний, мкмоль/л	900	712	508	240
Мочевина, ммоль/л	13,8	10,7	6,85	6,1
Общий белок, г/л	83,22	83,2	82,6	82,3
Общий билирубин ммоль/л	8,5	8,5	8,5	8,5
Свободный билирубин, ммоль/л	8,9	8,9	8,5	8,5
Глюкоза, ммоль/л	30,71	30,83	29,5	28,7
Холестерин, ммоль/л	4,56	4,49	4,37	4,31
Креатин, мкмоль/л	103	99,95	96,3	92,1
Остаточный азот, ммоль/л	21,4	20,1	18,3	18,0
Фосфолипиды, ммоль/л	9,34	8,88	8,23	8,21

Исходя из полученных данных, можно заключить, что синтезированный полимерный сорбент может быть рекомендован для испытаний в качестве селективного препарата при лечении гипераммониемии и других патологических состояний, сопровождаемых

избыточным накоплением аммиака и других азотсодержащих соединений в крови. Основными преимуществами сорбента являются: высокая эффективность, дешевизна получения, доступность сырья, селективность.

Поступила 14.03.03

Պոլիօրտովինիլրենգոյաթթվով ծածկված քլորմեթիլացված պոլիմերի հիպոամոնիումային էֆեկտը

Մ.Ս. Մացոյան, Վ.Ս. Գրիգորյան, Մ.Ի. Աղաջանով

Աշխատանքում քննարկված են ստիռոլի և դիվինիլբենզոլի քլորմեթիլացված սպոլիմերի ստեղծումը, որը ծածկված է պոլիօրտովինիլրենգոյաթթվով, ամոնիումի իոնի ընտրողական կապման նպատակով՝ հիպերամոնիումիային ժամանակ: Հետազոտությունների արդյունքների վերլուծությունը ցույց տվեց, որ պոլիմերը օժտ-

ված է բարձր սորբցիոն արդյունավետությամբ ջրային, իզոթոնիկ լուծույթներից, արյան պլազմայից ամոնիումի իոնի դուրս բերման համար, և հետագայում կարող է օգտագործվել որպես հիպերամոնիումիային դեղամիջոց:

Hypoammonemic effect of chlor-methylated polymers covered with polyortovinybensoic acid

M.S. Matsoyan, V.S. Grigorian, M.I. Aghadjanov

The researches were directed to the creation of chlor-methylated co-polymer of styrene and divinyl-benzol, covered with polyortovinybensoic acid for selective liaison of ammonium ions under the hyperammoniation. The results of the researches showed that the polymer has high

sorbitive property for extermination ion ammonium from aquatic isothonic solutions, blood plasma, and in future it can be used as a hypoammonemic preparation.

Литература

1. Горчаков В.Д., Сергиенко В.И., Владимиров В.Г. Селективные гемосорбенты. М., 1989, с. 113.
2. Камышинков В.С. Клинические лабораторные тесты от А до Я. Справочное пособие. Минск, 1999, с. 38.
3. Кушманова О.Д., Ивченко Г.М. Руководство к лабораторным занятиям по биологической химии. М., 1983, с. 225.
4. Ленинджер А. Основы биохимии, т.2, М., 1985, с. 585.
5. Неронов А.Ю., Лейкин Ю.А., Машков О.А. и соавт. Применение ионитов для очистки крови от калия и аммония. Труды МХТИ, вып. 80, 1974, с. 106.
6. Погосян Г.М., Карапетян Т.Г., Мацоян С.Г. ВМС, 12 Б, 1970, с. 463.
7. Կухաճյան Գ.Ա., Մաժոյան Մ.Ս. և ռեզ. АС СССР. №1577130, 1990.
8. Մացոյան Մ.Ս., Աղաջանով Մ.Ի. ՀՀ Արտոնագիր № 910, 2001.
9. Goetcheus J.S., Webster L.T. J. Lab. Clin. Med., 65, 1965, p. 621.
10. Ronco C., Ghezzi P.M., Morris A. et al. Int. J. Artif. Organs, 2000, Feb. 23(2), p. 125.
11. Schenker S., Breen K.J., Hoyumpa A.M. Hepatic encephalopathy: Current status, 66, 1974, p. 121.
12. Skou J.C. Biochim. Biophys. Acta, 58, 1962, p. 314.

Роль лимфоцитарных медиаторов в регуляции метаболизма катехоламинов, пентозофосфатного пути превращения углеводов в надпочечниках и печени крыс в норме и экстремальных состояниях организма

Ц.М. Суджян, Л.А. Степанян, Р.Т. Минасянц, А.Ю. Григорян

НИЦ ЕрГМУ им. М. Гераци

375025 Ереван, ул. Корюна, 2

Ключевые слова: лимфоцитарные медиаторы, надпочечники, печень, катехоламины, пентозофосфатный путь превращения углеводов

Иммунная система у высших организмов обладает высокой степенью автономности и способностью саморегулирования [1, 2]. Эти функции она реализует, используя биологически активные вещества (БАВ) – гормоны, медиаторы, образующиеся в самой иммунной системе и участвующие в процессах образования клеток этой системы, их взаимодействия и функционирования [3, 4]. Иммуномедиаторы продуцируются лимфоидными клетками, моноцитами при их активировании антигеном и митогеном [5] и называются соответственно лимфокинами, монокинами, интерлейкинами. На поверхности лимфоцитов обнаружены адренергические рецепторы, рецепторы, чувствительные к гистамину, инсулину, паразитовидному гормону [6]. С другой стороны, выявлено влияние лимфокинов на уровень катехоламинов, концентрацию кортикостероидов и др. [7,8].

Наряду с приведенными данными в литературе имеются сведения о возможном продуцировании лимфоцитами в организме БАВ без их стимуляции [9, 10]. На основании проведенных в НИЦ ЕрГМУ комплексных исследований [11] было установлено, что лимфоциты тимуса интактных крыс при отсутствии стимулирующих агентов вырабатывают широкий спектр БАВ липидной и белковой природы, в том числе простагландин, простагландины группы Е (последние рассматриваются в качестве антистрессорных факторов) [12]. Благодаря наличию в составе лимфоцитарных медиаторов БАВ становится возможной реализация их действия на регуляцию интегративных систем организма, в том числе и на функционирование эндокринной системы. Известно участие этой системы в экстремальных состояниях организма и формирования адаптационного синдрома.

Изменения соотносительных уровней содержания БАВ, трансмиттеров, внутриклеточных медиаторов

оказывают воздействие на биоэнергетические и биосинтетические процессы в организме, в том числе и на обмен углеводов. Основное назначение пентозофосфатного пути (ПФП) метаболизма углеводов состоит в обеспечении тканей восстановительными эквивалентами, фосфорилированными сахарами. Функция ПФП генерирования восстановителя в форме НАДФН особенно важна для клеток, в которых интенсивно идет восстановительный синтез жирных кислот и стероидов, к ним относятся, в частности, клетки печени и коры надпочечников. Для выявления участия лимфоцитарных медиаторов в регуляции биоэнергетических и биосинтетических процессов в организме в печени и надпочечниках крыс нами изучалась активность ключевого фермента ПФП превращения углеводов – глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФД) и содержание метаболитов этого пути – глюкозо-6-фосфата (Г-6-Ф) и пентоз.

В соответствии с поставленной задачей в условиях введения интактным животным ПЖЛ, а также при применении их на фоне иммобилизационного стресса в динамике нами были исследованы количественные сдвиги адреналина и норадреналина в надпочечниках крыс. В условиях введения интактным животным общего пула ПЖЛ и его пептидной фракции – лимфокинов, а также при применении их на фоне иммобилизационного стресса в динамике были исследованы активность Г-6-ФД, содержание Г-6-Ф и пентоз в печени и надпочечниках крыс.

Материал и методы

Исследования проводили на белых крысах-самцах. При изучении влияния лимфоцитарных медиаторов в условиях введения их интактным животным подопыт-

ные крысы были подразделены на следующие группы: контрольную группу составляли интактные крысы и крысы, которым в/бр вводили среду культивирования тимических лимфоцитов; животным опытной группы в/бр вводили ПЖЛ в дозе 300 γ (по белку) на 100 г массы. Белковые компоненты ПЖЛ – лимфокины отделяли из общего пула ПЖЛ посредством силикагелевого фильтра Сеп-Пак (США). При применении лимфокинов доза их введения соответствовала концентрации ПЖЛ, используемой в опытах. Забивку животных проводили через 10 мин (при однократном введении ПЖЛ), а также спустя 6 и 24 ч (трехкратное введение ПЖЛ с интервалом в 3 часа) после введения лимфоцитарных медиаторов. Выделение и идентификацию общего пула тимических лимфоцитов ПЖЛ проводили по методике, предложенной А.В. Зильфяном и соавт. [11].

При изучении влияния лимфоцитарных медиаторов в условиях стресса была применена общепринятая модель иммобилизационного стресса. Контрольную группу составили интактные крысы. У животных первой опытной группы вызывали иммобилизационный стресс жесткой фиксацией животных в течение 24 ч, во второй опытной группе за 6 ч до иммобилизации крысам вводили в/бр ПЖЛ, трехкратно по 1 мл с интервалом в 3 ч.

При экстракции норадреналина и адреналина из надпочечников крыс применяли перхлорную кислоту [12]. Последующие этапы определения катехоламинов проводили согласно методике Краута [13]. В качестве адсорбента использовали специально обработанную окись алюминия, затем адсорбированные катехоламины количественно переносили в хроматографическую колонку размерами 1,2x10,0 см с последующим элюированием. Содержание катехоламинов определяли спектрофлуориметрически триоксииндоловым методом на спектрофотометре "Hitachi" MPF-4.

Выделение Г-6-ФД из печени и надпочечников крыс проводили методом Bessel [14]. Активность фермента определяли по методу Langdon [15]. Удельную активность Г-6-ФД выражали числом ферментативной активности на мг белка. Количество белка определяли по методу Lowry [16]. Содержание Г-6-Ф проводили по методу Мешковой Н.П. и Алексахиной Н.В. [17], пентоз – по Dische [18]. Содержание Г-6-Ф и пентоз выражали в мкмоль на 1 г ткани.

Результаты и обсуждение

Изучение динамики изменения содержания катехоламинов в надпочечниках при введении ПЖЛ показало, что через 10 мин после введения ПЖЛ (табл.1) в надпочечниках наблюдается лишь тенденция к повышению уровня содержания катехоламинов. Через 6 ч

увеличение содержания адреналина становится более ощутимым ($p < 0,05$). Повышенный фон адреналина сохраняется и через 24 ч после введения ПЖЛ. Через 6 и 24 ч после введения ПЖЛ содержание норадреналина проявляет лишь тенденцию к повышению. Увеличение содержания адреналина в надпочечниках в условиях введения ПЖЛ свидетельствует, на наш взгляд, об интенсификации синтетических процессов в мозговом веществе, сопровождающейся выбросом гормона в кровь. Для проверки выдвинутого суждения нами в дальнейшем было изучено содержание катехоламинов в надпочечниках крыс под влиянием составных компонентов общего пула ПЖЛ белковой природы. Как показали результаты проведенных нами исследований (табл.1), в надпочечниках крыс под влиянием лимфокинов уже через 10 мин после введения отмечено значительное увеличение содержания адреналина, имеющее место после введения общего пула ПЖЛ лишь через 6 ч. Таким образом, под влиянием лимфокинов в надпочечниках быстрее проявляется повышение содержания адреналина по сравнению с действием ПЖЛ.

Результаты дальнейших исследований показали (табл.2), что в надпочечниках крыс, подвергнутых иммобилизации, на фоне увеличения секреции катехоламинов в кровь наблюдается значительное снижение уровня адреналина по сравнению с контролем ($p < 0,001$). Количество норадреналина при этом определялось в пределах контрольных величин. Предварительное введение иммобилизованным животным ПЖЛ приводит к еще большему снижению уровня адреналина (в 1,5 раза меньше по сравнению с данными при стрессе и в 3 раза – по сравнению с контрольными данными).

В отличие от данных содержания норадреналина при стрессе, при предварительном введении ПЖЛ отмечено существенное уменьшение его количества.

Как показали проведенные нами исследования (табл. 3), активность Г-6-ФД в печени крыс через 6 ч после введения ПЖЛ не отличалась от активности фермента у интактных крыс и крыс с введением в те же сроки среды культивирования лимфоцитов. Содержание пентоз при этом также остается неизменным. Между тем введение ПЖЛ приводит к значительному снижению количества Г-6-Ф ($p < 0,001$), который является соединением, находящимся на пересечении нескольких метаболических путей обмена углеводов, и использование его в той или иной последовательности реакций – гликолиз, ПФП, глюконеогенез и др. определяется соотношением активности ферментов, конкурирующих за этот субстрат.

Дальнейшие исследования были посвящены изучению сдвигов тех же ингредиентов углеводного обмена при действии пептидной фракции ПЖЛ – лимфокинов и сопоставления их с влиянием общего пула ПЖЛ.

Таблица 1

Содержание адреналина и норадреналина в надпочечниках крыс после введения лимфоцитарных медиаторов, мкг/г ткани

Условия опыта		Статистические показатели	Моноамины	
Введение через	среда		адреналин	Норадреналин
10 мин	среда	M±m	505±103	221.5±32.6
		n	10	10
		p	—	—
	ПЖЛ	M±m	739±35	280.0±53.0
		n	8	8
		p	>0.05	>0.05
Лимфокины	M±m	1702±349	378.0±97.0	
	n	8	8	
	p	<0.02	>0.05	
6 ч	среда	M±m	1153±237	504.5±106
		n	6	6
		p	—	—
	ПЖЛ	M±m	1632±204	628.0±85.0
		n	8	8
		p	<0.05	>0.05
24 ч	среда	M±m	1366±252	375±51
		n	7	7
		p	—	—
	ПЖЛ	M±m	2106±238	539±69
		n	10	10
		p	<0.05	>0.05

Таблица 2

Содержание адреналина и норадреналина в надпочечниках иммобилизованных крыс в условиях предварительного введения ПЖЛ, мкг/г ткани

Моноамины	Статистические показатели	Контроль	Стресс	ПЖЛ + стресс
Адреналин	M±m	1846±224	928±123	619±114
	n	8	6	8
	p	—	p ₁ <0.01	p ₁ <0.001 p ₂ <0.001
Норадреналин	M±m	433±58	400±86	206±12
	n	8	6	8
	p	—	p ₁ >0.05	p ₁ <0.01 p ₂ <0.001

p₁ — степень достоверности по сравнению с контролем,
p₂ — по сравнению со стрессом

При изучении влияния лимфокинов на активность Г-6-ФД (табл. 3) оказалось, что через 6 ч после введения в печени значительно снижена активность фермента (p<0.001), в то время как введение ПЖЛ в те же сроки не изменяет активности Г-6-ФД.

Последующие исследования касались изучения сдвигов активности Г-6-ФД в надпочечниках крыс под влиянием лимфокинов (табл.4). Через 6 ч после введения лимфокинов в надпочечниках значительно возрастает активность фермента (p<0.001).

Таблица 3

Активность Г-6-ФД, содержание Г-6-Ф и пентоз в печени крыс после введения лимфоцитарных медиаторов

Г-6 - ФД, ед/мг белка	Статистические показатели	Стресс	ПЖЛ	Лимфокины
	M±m	2.70±0.19	2.10±0.26	1.34±0.13
	n	7	6	6
	p	—	>0.05	<0.001
Г-6 - Ф, мкмоль/г ткани	M±m	0.622±0.056	0.114±0.006	—
	n	6	6	—
	p	—	<0.001	—
Пентозы, мкмоль/г ткани	M±m	0.266±0.018	0.259±0.018	—
	n	6	6	—
	p	—	>0.05	—

Таблица 4

Активность Г-6-ФД в надпочечниках крыс после введения лимфокинов, ед/мг белка

Статистические показатели	Среда	Лимфокины
M±m	3.95±0.28	9.75±1.27
n	6	6
p	—	< 0.001

Нами были изучены активность фермента и содержание Г-6-Ф и пентоз при сочетанном действии лимфоцитарных медиаторов и стрессора. Выбор изучения этих ингредиентов в печени и надпочечниках был продиктован необходимостью исследования метаболических сдвигов в органах-мишенях, участвующих в индукции и развитии конкретных фаз стресс-реакции. Результаты проведенных исследований приведены в табл.5.

Таблица 5

Активность Г-6-ФД, содержание Г-6-Ф и пентоз в печени иммобилизованных крыс в условиях предварительного введения ПЖЛ

Г-6-ФД, ед/мг белка	Статистические показатели	Контроль	Среда	ПЖЛ	Стресс	ПЖЛ+стресс
	M±m	2.30±0.18	2.70±0.19	2.10±0.26	6.10±0.38	3.10±0.39
n	10	7	6	6	7	
p	—	p ₁ > 0.05	p ₂ > 0.05	p ₁ < 0.001	p ₃ < 0.001 p ₄ < 0.05	
Г-6-Ф, мкмоль/г ткани	M±m	0.570 ± 0.026	0.622±0.056	0.114±0.006	0.347±0.037	0.353±0.060
	n	6	6	6	6	6
	p	—	p ₁ > 0.05	p ₂ < 0.001	p ₁ < 0.001	p ₃ > 0.05 p ₄ < 0.001
Пентозы, мкмоль/г ткани	M±m	0.391±0.034	0.266± 0.018	0.259±0.018	0.261±0.028	0.279±0.019
	n	6	6	6	6	6
	p	—	p ₁ < 0.01	p ₂ > 0.05	p ₁ < 0.01	p ₃ > 0.05 p ₄ > 0.05

p₁ – степень достоверности по сравнению с контролем, p₂ – со средой, p₃ – со стрессом, p₄ – с ПЖЛ.

По нашим данным, при стрессе в печени в 2,6 раза увеличена активность Г-6-ФД по сравнению с контролем при понижении содержания Г-6-Ф и пентоз. Увеличение активности фермента при стрессе может вызвать выявленное нами снижение содержания Г-6-Ф в печени, а понижение содержания пентоз в наших опытах наряду с активированием Г-6-ФД реакции может быть обусловлено активацией синтеза нуклеиновых кислот. В пользу этого предположения свидетельствуют данные литературы [19] о наличии параллелизма между активностью Г-6-ФД, с одной стороны, и количеством ДНК и суммарной РНК – с другой. В литературе имеются также сведения, что наряду с катаболическим действием стрессовых гормонов, проявляющихся в большинстве тканей, в печени могут активироваться и системы синтеза белка [20]. Предварительное введение ПЖЛ животным до начала иммобилизации в наших опытах по сравнению с данными при

стрессе приводит к уменьшению активности фермента почти в 2 раза (3,1±0,39 по сравнению с 6,1±0,38 ед/мг белка при стрессе) при отсутствии изменений содержания Г-6-Ф и пентоз. Однако активность фермента и содержание Г-6-Ф в печени при сочетанном действии ПЖЛ и стрессора остаются повышенными по сравнению с введением только ПЖЛ.

Нами была изучена активность Г-6-ФД в печени иммобилизованных крыс в условиях предварительного введения лимфокинов (табл.6). Согласно полученным нами данным, активность Г-6-ФД понижается почти в 4 раза по сравнению с данными у животных со стрессом, составляя соответственно 1,59±0,15 и 6,1±0,38 ед/мг белка (p<0,01). Необходимо указать, что активность Г-6-ФД при совместном действии лимфокинов и стресса неотличима от показаний активности фермента при введении только лимфокинов.

Активность Г-6-ФД в печени иммобилизованных крыс в условиях предварительного введения лимфокинов, ед/мг белка

Статистические показатели	Контроль	Среда	Лимфокины	Стресс	Лимфокины + стресс
M±m	2.30 ± 0.18	2.70 ± 0.19	1.34 ± 0.13	6.10 ± 0.38	1.59 ± 0.15
n	10	7	6	6	6
p	—	p ₁ > 0.05	p _{1,2} < 0.001	p ₁ < 0.001	p ₁ > 0.05 p ₂ < 0.001 p ₃ < 0.001 p ₄ > 0.05

p₁ – степень достоверности по сравнению с контролем, p₂ – со средой, p₃ – со стрессом, p₄ – с лимфокинами

Исследования по изучению активности Г-6-ФД в надпочечниках иммобилизованных крыс в условиях предварительного введения лимфокинов приведены в табл. 7.

По нашим данным, активность Г-6-ФД в надпочечниках животных, подвергнутых стрессу, увеличивается почти вдвое. Предварительное введение лимфокинов животным со стрессом приводит к значительной убыли активности Г-6-ФД в надпочечниках по сравнению с его активностью при иммобилизации животных. В исследованиях, проведенных в НИЦ ЕрГМУ [21], показано, что предварительное введение иммобилизованным животным лимфоцитарных медиаторов сопровождается тенденцией, направленной в сторону упорядочения структуры и функции надпочечников, нормализации уровня АКТГ в крови.

Таблица 7

Активность Г-6-ФД в надпочечниках иммобилизованных крыс в условиях предварительного введения лимфокинов, ед/мг белка

Статистические показатели	Контроль	Стресс	Лимфокины + стресс
M±m	5.47 ± 0.21	10.88 ± 1.3	7.0 ± 0.59
n	6	7	6
p	—	p ₁ < 0.01	p ₁ < 0.05 p ₂ < 0.05

p₁ – степень достоверности по сравнению с контролем, p₂ – со стрессом

Полученные нами данные указывают на наличие однонаправленного понижающего влияния ПЖЛ и лимфокинов на активность Г-6-ФД в печени и надпочечниках животных, подвергнутых иммобилизационному стрессу.

Изучение активности Г-6-ФД – ключевого фермента ПФП превращения углеводов показало, что через 6 ч после введения лимфокинов в надпочечниках крыс увеличивается активность фермента.

Результаты проведенных исследований по изучению уровня катехоламинов в надпочечниках после введения ПЖЛ свидетельствуют, что при отсутствии сдвигов в содержании норадреналина по сравнению с контролем проявляется повышающее влияние ПЖЛ на уровень адреналина в надпочечниках крыс. При рассмотрении в динамике сдвигов в содержании адреналина становится очевидным, что тенденция к повышению уровня адреналина в надпочечниках через 10 мин после введения ПЖЛ четко проявляется через 6 и 24 ч.

Как показали результаты проведенных исследований, в надпочечниках крыс под влиянием пептидной фракции ПЖЛ – лимфокинов уже через 10 мин после введения отмечено значительное увеличение содержания адреналина, имеющее место после введения общего пула ПЖЛ лишь через 6 ч. Таким образом, под влиянием лимфокинов в надпочечниках быстрее проявляется повышение содержания адреналина по сравнению с действием ПЖЛ.

Известно участие Г-6-ФД в процессах стероидогенеза и липогенеза, интенсивно функционирующих в надпочечниках и печени крыс. Повышение активности Г-6-ФД способствует увеличению образования НАДФН, под влиянием которого активируется восстановительный синтез жирных кислот и стероидов в тканях, в частности в коре надпочечников. В литературе имеются сведения [22], согласно которым в ти-

мусе вырабатывается фактор, коррелирующий функцию стероидогенеза в надпочечниках. Вместе с этим при введении крысам лимфокинсодержащего супернатанта в коре надпочечников возникают структурные сдвиги, приводящие к увеличению в крови содержания кортикостероидов. В исследованиях А.В. Зильфяна и Р.А. Довлатян [21] при введении лимфоцитарных медиаторов выявлены сдвиги, свидетельствующие об активации процессов стероидогенеза в коре надпочечников интактных животных. На основании приведенных данных литературы и полученных результатов наших исследований можно заключить, что увеличение активности Г-6-ФД в надпочечниках, выявленное нами после введения лимфокинов, индуцирует образование повышенных количеств восстановленного НАДФ, обеспечивая тем самым повышенную продукцию кортикостероидов. При введении лимфоцитарных медиаторов нами выявлены определенные сдвиги в активности Г-6-ФД и содержании метаболитов ПФП превращения углеводов – Г-6-Ф и пентоз также и в печени. Через 6 ч после введения ПЖЛ в печени отсутствуют сдвиги в активности фермента и количестве пентоз по сравнению с контролем при понижении содержания Г-6-Ф. Интенсивность использования Г-6-Ф в реакциях ПФП превращения углеводов в значительной мере определяется активностью ферментов, катализирующих начальные стадии: Г-6-Ф- и 6-фосфоглюконат-дегидрогеназ. Изменения содержания Г-6-Ф может быть обусловлено участием этого важного метаболита и в других реакциях углеводного обмена – гликолиза, глюконеогенеза и др. Наличие пониженного содержания Г-6-Ф под влиянием ПЖЛ при отсутствии сдвигов в активности Г-6-ФД может быть обусловлено как увеличением синтеза гликогена, так и усилением гликолиза. Наличие повышенного содержания катехоламинов в крови в те же сроки введения ПЖЛ, выявленное нами, может свидетельствовать скорее об активации гликолиза.

Изучение активности фермента под влиянием лимфокинов в те же сроки его введения, что и ПЖЛ, выявило значительное снижение в печени активности Г-6-ФД. Анализ приведенных данных позволяет допустить, что реализующий эффект пептидной фракции в отношении Г-6-ФД печени проявляется лишь в условиях ее изоляции от других составных компонентов общего пула ПЖЛ.

Экстремальные состояния приводят к нарушению многих интегративных систем организма, в том числе и энергетического обмена. В поисках эндогенно-активных средств, способных целенаправленно воздействовать на интенсивность пентозного цикла в экстремальных условиях, правомерно исследование влияния лимфоцитарных медиаторов на активность Г-6-ФД и метаболитов этого пути в органах-мишенях при стрессе (печень, надпочечники).

Результаты проведенных нами исследований по-

зволили установить, что при стрессе активность Г-6-ФД в печени увеличена по сравнению с контролем при понижении содержания Г-6-Ф и пентоз. Увеличение активности фермента при стрессе может обусловить снижение содержания Г-6-Ф в печени, а понижение количества пентоз может быть обусловлено стимулированием синтеза нуклеиновых кислот. В пользу этого предположения свидетельствуют данные, что в отличие от большинства тканей, в которых при стрессе активированы катаболические процессы, в печени могут стимулироваться системы синтеза белка [20]. Предварительное введение ПЖЛ в условиях стресса приводит к снижению активности фермента по сравнению с данными при стрессе. Исследование влияния лимфокинов в тех же условиях опыта позволило установить значительное (в 4 раза) снижение активности Г-6-ФД в печени по сравнению с действием стрессора. Следует отметить, что при сочетанном применении лимфокинов и стресса уровень активности Г-6-ФД неотличим от показаний, выявленных нами при введении лимфокинов интактным животным.

Особый интерес представляют результаты исследований по изучению влияния предварительного введения лимфокинов на активность Г-6-ФД в надпочечниках крыс в условиях действия стресса. По нашим данным, активность Г-6-ФД в надпочечниках животных, подвергнутых стрессу, возрастает почти вдвое, и предварительное введение лимфокинов приводит к существенному снижению активности фермента. Эти данные наряду с результатами других исследований об упорядочении структуры надпочечников при введении лимфокинов в условиях стресса позволяют утверждать о нормализующем влиянии лимфокинов на метаболические сдвиги в надпочечниках при стрессе под влиянием лимфокинов.

Полученные данные указывают на наличие однонаправленного понижающего влияния ПЖЛ и лимфокинов на активность Г-6-ФД в печени и надпочечниках животных, подвергнутых иммобилизационному стрессу.

По литературным данным [23], у резистентных к стрессу собак активность дегидрогеназ сбалансирована на минимальном режиме дегидрирования. Можно полагать, что предварительное введение ПЖЛ, приводя к предстрессовой перестройке метаболизма, способствует повышению адаптации организма и предупреждает развитие патологического увеличения активности Г-6-ФД, характерного для стресса. На основе выявленных сдвигов в активности Г-6-ФД становится возможным отнести их к биохимическим тестам, позволяющим прогнозировать – при экстремальных условиях преобладают процессы адаптации или нарушения функций.

Изучение роли лимфоцитарных медиаторов в экстремальных условиях в наших исследованиях выявило в целом нормализующее их влияние на метаболиче-

ские сдвиги активности Г-6-ФД, лимитирующего ПФП превращения углеводов

Следует отметить, что в регуляторные процессы при стрессе, помимо биогенных аминов, могут вовлекаться и такие гормоны как АКГГ, глюкокортикоиды, опиоиды. При изучении влияния лимфоцитарных медиаторов в условиях стресса [24] показано, что предварительное введение ПДЖЛ оказывает нормализующее влияние на содержание АКГГ и кортикостерона в крови.

На основании проведенных исследований можно полагать, что введение ПДЖЛ предупреждает развитие сдвигов в содержании гистамина, наблюдаемых при стрессе, между тем введение ПДЖЛ интактным животным не оказывает влияния на концентрацию гистамина в крови.

Полученные результаты исследований требуют дальнейшего изучения интегративной деятельности симпатно-адреналовой системы при действии лимфоцитарных медиаторов в норме и экстремальных состояниях.

Поступила 14.02.03

Լիմֆոցիտար միջնորդանյութերի դերը մակերիկամներում, լյարդում կատեխոլամինների, ածխաջրերի փոխանակման պենտոզաֆոսֆատային ուղղու փոխանակության կարգավորման մեջ նորմայում և ծայրահեղ պայմաններում

Յ.Ս. Սուջյան, Լ.Ն. Սյրեփանյան, Ռ.Թ. Մինասյանց, Ա.Յու. Գրիգորյան

Ուսումնասիրվել են ադրենալինի, նորադրենալինի, հիստամինի քանակական փոփոխությունների դինամիկան, ինչպես նաև գլյուկոզա-6-ֆոսֆատդեհիդրոգենազի (Գ-6-ՖԴ) ակտիվությունը, գլյուկոզա -6-ֆոսֆատ(Գ-6-Ֆ), պենտոզների պարունակությունը առնետների մակերիկամներում և լյարդում:

Հաստատված է ուրցագեղձային լիմֆոցիտների կենսագործունեության արգասիքների (ԼԿԱ), ինչպես նաև նրանց պեպտիդային ֆրակցիաների՝ լիմֆոկինների, խթանիչ ազդեցությունը մակերիկամների փոխանակման պրոցեսներում: Այս եզրակացության համար հիմք են ծառայել ադրենալինի քանակական աճը և Գ-6-ՖԴ-ի ակտիվության բարձրացումը մակերիկամներում 6 ու 24-ժամյա ԼԿԱ-ի և լիմֆոկինների ներարկումից 10 ր հետո: Կարելի է ենթադրել, որ Գ-6-ՖԴ ակտիվության բարձրացումը ավելացնում է ՆԱԴՖՀ-ի քանակները, որը նպաստում է ստերոիդների սինթեզի ակտիվացմանը, ինչն իր հերթին խթանում է ադրենալինի քանակական աճը: Ստացված տվյալները ապացուցում են ուրցագեղձի և մակերիկամների միջև ֆունկցիոնալ կապի առկայությունը:

Հաստատված է, որ իմոբիլիզացիայի ենթարկված առնետներին լիմֆոցիտար միջնորդանյութերի նախնական ներարկումը, ի տարբերություն սթրեսի, իջեցնում է կատեխոլամինների պարունակությունը մակերիկամներում: Կամխվում է Գ-6-ՖԴ ակտիվության և Գ-6-Ֆ քանակի խստաբանական բարձրացումը առնետների լյարդում և մակերիկամներում, որը բնորոշ է սթրեսին: Ստացված տվյալները ցույց են տալիս սթրեսային վիճակների ժամանակ էնդոկրին համակարգի փոխանակման տեղաշարժերի վրա լիմֆոցիտար միջնորդանյութերի կարգավորող ադապտացիոն ազդեցությունը:

The role of lymphocyte mediators in the regulation of catecholamines and pentose phosphate cycle carbohydrates in rats' adrenal glands, liver in normal and extremal conditions

S.M. Sudjyan, L.H. Stepanyan, R.T. Minasyants, A.Y. Grigoryan

Studying the participation of lymphocyte mediators under such circumstances as injection of the whole pool of the products of lymphocytes' vital activity (PLVA) to intact animals and its peptide components - lymphokines, as well as after using them during the immobilization stress the metabolic changes of catecholamines (noradrenaline, adrenaline), pentose phosphate cycle of carbohydrates metabolism in rat liver and adrenal glands were assessed.

After the injection of PLVA increased adrenaline quantity was detected in rat adrenal glands. After lymphokines injection the same effect was revealed quicker.

In 6, 24 hrs after PLVA injection and already 10 min after lymphokines injection it was determined the increase of glucose-6-phosphate dehydrogenase (G-6-PDH) activity which is the key enzyme of pentose phosphate cycle in adrenal glands. Based on that effect it is possible to conclude about the production of quantity of restored

NADP, which resulted in high corticosteroids level.

It was determined that the immobilization of animals during 24 hrs leads to decrease of noradrenaline concentration in adrenal glands in comparison with controls. The activity of G-6-PDH increased in adrenal glands and liver under stress conditions.

The preliminary injection of lymphocyte mediators to immobilized animals causes decrease of catecholamines

concentration in adrenal glands. In rat liver and adrenal glands the preliminary injection of PLVA and lymphokines eliminated the pathologic increase of enzymes activity caused by stress.

Thus, the preliminary injection of lymphocyte mediators under stress conditions has a normalizing effect on the metabolic changes in organs and testifies to the adaptive influence of PLVA under stress conditions.

Литература

1. Cohen S. et al. Mechanisms of immunopathology, 1983, 400 p.
2. Петров П.В. и др. Миелопептиды – новый класс эндогенных иммунорегуляторов. ВНИИМИ. М., 1987, с. 67.
3. Male D. et al. Advanced immunology. 1984, Second Edition, p. 113.
4. Rothwell N. J., Hopkins S. J. Trends Neurosci., 1995, 18, p. 130.
5. Gately M. K. et al. Immunoregul. and autoimmun., Basel s. a., 1986, p. 74.
6. Merrill J. E., Jonakait G. M. FASEB J., 1995, 9, 8, p. 611.
7. Kasprzak A. et al. Biomed. Res., 1991, 12, 4, p. 259.
8. Opp M. R. et al. J. Neuroimmunol., 1995, 60, 1-2, p.165.
9. Hamblin A., Maini R. Clinical Immunology, 1990, p. 273.
10. Кемилева З. Вилочковая железа. М., 1984.
11. Зильфян А.В. В сб.: Роль лимфоцитарных медиаторов в становлении общеадаптационного синдрома. Ереван, 1993, с. 112.
12. Bertler A. et al. Kgl. fysiogr. Salls kap. Lund. Forhandl., 1958, 28, 21, p. 121.
13. Юденфренд С. Флуоресцентный анализ в биологии и медицине. М., 1965, с. 135.
14. Bessel E. M., Thomas P. Biochem. J., 1973, 131, p. 83.
15. Langdone R. C. Methods in Enzymol., N. Y., 1966, 9, p. 126.
16. Lowry O. H. et al. J. Biol. Chem., 1951, 193, 1, p. 265.
17. Мешкова Н.П., Алексахина Н.В. Успехи биол. химии, 1954, 4, с. 156.
18. Dische Z., J. Biol. Chem., 1949, 181, p. 379. Взято из: Асатиани В.С. Биохимическая фотометрия. М., 1957, с. 457.
19. Wood T. N.Y. Acad. Press, 1985, 204 p.
20. Меерсон Ф. З. Адаптация, стресс и профилактика. М., 1981.
21. Довлатян Р.А., Зильфян А.В. Ж. exper. и клин. мед. АН РА., 1990, 1, с. 67.
22. Rivier C. Front. Neuroendocrinol., 1995, 16, 2, p. 151.
23. Микашинович З.И., Шепотиновский В.И. Стресс и адаптация. Кишинев, 1978, с. 346.
24. Довлатян Р.А. и др. В кн.: Лимфоциты и адаптационный синдром. Ереван, 1990, с. 36.
25. Григорян А.Ю. Новые эндогенноактивные факторы, вырабатываемые в иммунной системе, в качестве средств направленной коррекции симпатoadrenalовой системы. Методические рекомендации, утвержденные Минздравом РА, Ереван, 1996.

Морфофункциональная характеристика маточных труб беременных крыс при экспериментальном краш-синдроме

Т.Г. Авакян

ЕрГМУ им. М. Гераци, кафедра гистологии

375025, Ереван, ул. Корюна, 2

Ключевые слова: краш-синдром, беременность, крысы, эндосальпингс

За последние годы резкое ухудшение социального статуса населения, а также непрекращающиеся природные и социальные катаклизмы создают предпосылки для возникновения различных патологических состояний. В этом отношении синдром длительного раздавливания (СДР) занимает особое место, так как представляет собой симптомокомплекс, который развивается после декомпрессии (токсемия, острая почечная, сердечная, печеночная недостаточность и др).

Необходимо отметить, что патологические процессы, возникающие при краш-синдроме в системе матка-плацента-плод, не изучены. Морфологические изменения, возникающие при данной патологии, становятся причиной многих заболеваний [1]. Известно, что маточные трубы являются одним из наиболее распространенных объектов патоморфологического исследования гинекологического материала, как и другие органы женской репродуктивной системы обеспечивают нормальное течение и исход беременности [2, 3, 5].

Исходя из вышеизложенного, была поставлена задача изучить морфологические изменения маточных труб при экспериментальном краш-синдроме.

Материал и методы

Объектом исследования служили 19 беспородных беременных крыс массой 170–190 г. Экспериментальный СДР был воспроизведен на специальной установке [4].

Опытную группу составили 10 беременных крыс на 7-е сутки после декомпрессии, контрольную группу – 9 беременных крыс, которые не подвергались экспериментальному краш-синдрому. Маточные трубы брали от животных со сроком беременности 17–21 сутки. Кусочки заливались в парафин и окрашивались гематоксилин-эозином и пикрофуксином.

Высоту и плотность эпителия эндосальпингса измеряли микрометром после 100 измерений на каждом препарате.

Для просмотра в сканирующем электронном микроскопе кусочки маточных труб контрольных и подопытных крыс фиксировали в 2,5 % растворе глутаральдегида в какодилатном буфере (р-7,2–7,4). Для дегидратации кусочков использовали возрастающие концентрации спирта (30, 50, 70, 96, 100°). Напыление образцов серебром проведено в высоковакуумной установке ВУПЧК. Затем образцы изучали в сканирующем электронном микроскопе Tesla-301.

Результаты и обсуждение

При гистологическом исследовании маточных труб слизистая животных контрольной группы имела неровную поверхность, так как наблюдалось диффузное сплывание безреснитчатых клеток (рис. 1). В итоге заметно снижалась высота и плотность покровного эпителия, достигая 14 мкм. Реснитчатые клетки имели кубическую форму и содержали округлые или поперечно-овальные крупные ядра.

На 7-й день после декомпрессии у подопытных крыс дистрофические и некротические процессы выражены сильнее. В некоторых наблюдениях обнаруживаются некроз и петрификация слизистой маточных труб. В этих наблюдениях сосуды были резко расширены с участками стаза, тромбоза и сладжированных форменных элементов (рис.2).

При сканировании слизистой маточных труб подопытных животных отмечалось разобщение эпителиоцитов, снижение количества микровилл и выпадение ресничек, что свидетельствует о дистрофических и некротических процессах, развивающихся в покровном эпителии маточных труб. В сколах маточных труб обнаруживались расширенные сосуды с агрегированными форменными элементами крови, местами с образованием сладж-феномена (рис. 3).

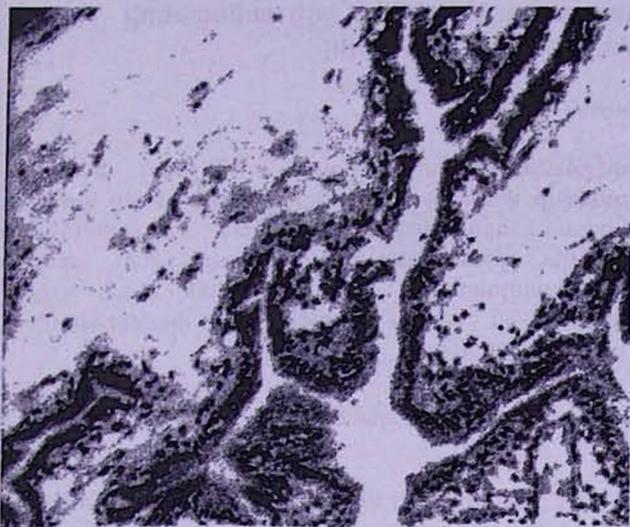


Рис 1. Эндосальпингс крысы контрольной группы.
Наблюдается дистрофия и местами некроз со
слущиванием покровного эпителия.
Об. 20. ок. 7.

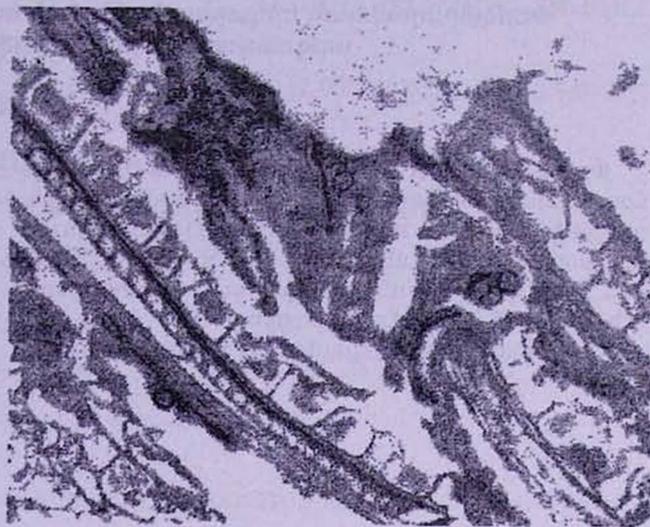


Рис 2. Эндосальпингс подопытной крысы на 7-й день после
декомпрессии. Обширный очаг некроза с участками
петрификации.
Об. 20. ок. 7.



Рис.3. Скол маточной трубы под-
опытной крысы на 7-й день
после декомпрессии.
Видны очертания расширенных
сосудов со сладжированием
форменных элементов крови.
СЭМ x 1700.

Таким образом, в ранние сроки после эксперимен-
тального краш-синдрома в маточных трубах под-
опытных животных развиваются дисциркуляторные

изменения в виде стаза, тромбоза и сладж-феномена,
которые являются причиной дистрофических и нек-
ротических изменений эндосальпингса.

Поступила 15.06.03

Փորձարարական երկարատև ճնշման համախորանիշի դեպքում հղի առնետների արգանդափողերի մորֆոֆունկցիոնալ բնույթագիրը

Տ.Գ. Ավագյան

Փորձարարական երկարատև ճնշման պայմաններում հյուսվածքաբանական (հեմատոքսիլին-եոզին, պիկրոֆուքսին), սկանավորող էլեկտրոնային մանրադիտակային մեթոդներով հետազոտվել են 19 հղի սպիտակ առնետների արգանդափողերը՝ հղիության 17-21-րդ օրերի ընթացքում:

Հետազոտության արդյունքները ցույց են տվել, որ

փորձարարական երկարատև ճնշման համախորանիշի վաղ շրջանում փորձնական խումբ կազմող կենդանիների արգանդափողերում զարգանում են արյան շրջանառության խանգարումներ՝ կանգի, քրոմբազոյացման և սլաջ-ֆենոմենի ձևով, որոնք դառնում են փողերի լորձաթաղանթի դիստրոֆիայի և նեկրոզի պատճառ:

Morphofunctional characteristics of pregnant rats' ovarian tubes in experimental crush syndrome

T.G. Avakian

The ovarian tubes of 19 pregnant albino rats under influence of experimental crush syndrome were investigated by histological methods (staining by hematoxylin-eosin, picrofuksin) and scanning electron microscope on the 17th-21-st days of pregnancy. The results of investiga-

tion showed that at the early stages of crush syndrome circulatory disturbances expressed by stasis, thrombosis and sludge-phenomenon take place in ovarian tubes of experimental animals, causing dystrophic and necrotic changes in the mucosa of ovarian tubes.

Литература

1. Баранов А.А., Альбицкий Н.Ю., Ярулин А.Х., Максимов Ю.Г. Репродуктивно-демографические показатели. В сб.: Международный фонд охраны здоровья матери и ребенка. Казань, Казанский государственный медицинский институт, 1994, с. 78.
2. Глуховец Б.И. Архив патологии, 1991, 8, с. 70.
3. Глуховец Б.И. Патологическая анатомия и основы патогенеза трубной беременности. Автореф. дис. докт. М., 1983.
4. Мкртчян Г.Л. Морфофункциональные изменения органов иммунной системы при синдроме длительного раздавливания в эксперименте. Канд. дис. Ереван, 2001.
5. Хмельницкий О.К., Глуховец Б.И. Арх. пат., 1999, 11, с. 5.

Диастолическая дисфункция левого желудочка при сердечной недостаточности: патогенез, клиническое значение и возможности фармакотерапии

А.С. Сисакян

ЕрГМУ им. М. Гераци, кафедра пропедевтики внутренних болезней

Медицинский Центр «Эребуни» 375025 Ереван, ул. Корюна, 2

Ключевые слова: диастолическая дисфункция, сердечная недостаточность, эхокардиография, гипертрофия миокарда

Диагностика и лечение застойной сердечной недостаточности (ЗСН) является важной проблемой практической кардиологии. В настоящее время установлено, что синдром ЗСН может развиваться при отсутствии значимого снижения систолической функции левого желудочка (ЛЖ). Ряд эпидемиологических исследований подтвердил почти в половине случаев наличие ЗСН у больных с нормальной функцией ЛЖ [5, 6, 15]. У многих из этих больных сердечная недостаточность обусловлена нарушением именно диастолической функции ЛЖ [6, 7, 15].

В исследовании, проведенном во Франции, среди госпитализированных больных с СН у 38% фракция выброса (ФВ) ЛЖ была выше 45%, а у 53% больных – выше 40% [6]. Эти данные подтвердились в недавнем европейском исследовании "Improvement – Heart Failure Study", в котором только в 51% из 90% эхокардиографических заключений наблюдалась систолическая дисфункция ЛЖ. Данное обстоятельство послужило поводом для более детального изучения патогенетических механизмов развития ЗСН, а в ряде случаев – пересмотра установленной точки зрения по отождествлению снижения систолической функции с развитием СН.

Следует также отметить, что устоявшееся мнение о том, что ФВ всегда отражает состояние систолической функции ЛЖ, не выдерживает критики. ФВ зависит от ряда важных факторов: наличия митральной недостаточности, тахикардии, ремоделирования сердца. Значительная систолическая дисфункция ЛЖ может иметь место при наличии значительной митральной недостаточности, несмотря на нормальную сократимость ЛЖ. Оценка ФВ зачастую может носить субъективный характер, если не учитывать фактор ремоделирования

сердца, в частности ФВ гипертрофии ЛЖ. В клинической практике наблюдаются весьма распространенные случаи, когда нормальная ФВ наблюдается при прогрессирующей СН, митральном стенозе и т. д.

Какие же факторы могут привести к нарушению диастолической функции ЛЖ и ЗСН? Это – нарушение диастолического расслабления миокарда, взаимодействия желудочков, "вклада" предсердной систолы, а также перикардальное ограничение. Указанные факторы могут влиять на уровень давления между предсердием и желудочком. Особое значение среди факторов, обуславливающих диастолическое расслабление ЛЖ, придается понятию податливости (жесткости) ЛЖ, которая характеризуется растяжимостью камеры в процессе его пассивного наполнения [10, 11, 14]. На податливость миокарда влияют такие факторы, как гипертрофия, ишемия, фиброз миокарда [11, 13].

Предсердное сокращение обуславливает около 15% объема наполнения ЛЖ [11]. Эффективность сокращения предсердия во многом зависит от податливости ЛЖ, однако геометрия предсердия также влияет на сократимость предсердия. В частности, при повышении частоты сердечной сократимости (ЧСС) при физической нагрузке "вклад" предсердия может увеличиваться, усиливая наполнение желудочка и, согласно закону Франка-Старлинга, увеличивая ударный выброс.

Увеличение наполняемости предсердия и его сократимости является одним из ранних механизмов в ответ на нарушение наполнения желудочка при СН. Дифференциация между систолической и диастолической СН на основании клинической характеристики

представляет значительную трудность.

Однако артериальная гипертония с застоем в легких является классической моделью СН, протекающей с диастолической дисфункцией ЛЖ. Наиболее доступным и неинвазивным методом оценки диастолической функции ЛЖ является доплер-эхокардиография, которая позволяет получить кривые скорости раннедиастолического и позднедиастолического (систола предсердия) наполнения ЛЖ, времени замедления раннедиастолического наполнения, изоволюмического расслабления (isovolumic relaxation time – IVRT).

У здоровых людей быстрое расслабление и наполнение ЛЖ главным образом происходит в раннюю диастолу. Трансмитральный кровоток показывает отношение спектра E/A. Если $E/A > 1$, то это указывает на более значительный трансмитральный кровоток в раннюю диастолу по сравнению с поздней [11].

При наличии гипертрофии, а также ишемии расслабления ЛЖ замедляется, что ведет к повышению давления в полости ЛЖ, вследствие чего в раннюю диастолу наполнение ЛЖ уменьшается [10]. Это ведет к компенсаторному увеличению позднедиастолического наполнения (систола предсердия) ЛЖ.

Данный феномен при доплер-эхокардиографии проявляется изменением отношения спектра ($E/A < 1$), увеличением времени раннедиастолического расслабления.

Второй тип нарушения диастолической функции ЛЖ называется "псевдонормальным", поскольку отношение спектра $E/A > 1$. Данная картина наблюдается при повышении давления в левом предсердии, компенсирующего замедление расслабления ЛЖ. Время изоволюмического расслабления может быть в пределах нормы, что затрудняет дифференциацию этого явления от нормальной характеристики трансмитрального потока.

Наличие увеличения обратного спектра потока из легочных вен после сокращения предсердия или инверсии E/A при применении маневра Вальсальвы может помочь диагностике данного типа нарушения диастолического наполнения, которое может считаться промежуточным между нарушением раннедиастолического наполнения и рестриктивным типом [10, 13].

Третий тип нарушения диастолического наполнения называется "рестриктивным", давление в желудочках повышается быстро в раннюю диастолу, и последующее наполнение является минимальным, что вызывает увеличение отношения спектра $E/A > 2$, укорочение периода замедления времени раннедиастолического наполнения и изоволюмического расслабления. Данный тип нарушения диастолической функции наблюдается при дальнейшем прогрессировании СН, когда снижается податливость ЛЖ.

Группа исследователей СН Европейского общества кардиологов предложила следующие критерии пер-

вичной диастолической недостаточности [17]:

- наличие симптомов СН: одышка, приступы сердечной астмы, отек легких;
- наличие нормальной или незначительно сниженной систолической функции ЛЖ ($ФВ > 45\%$) при наличии индекса КДРЛЖ $< 3,2$ см или индекса КДОЛЖ < 102 мл/м;
- наличие нарушения диастолического наполнения, систолической податливости, жесткости ЛЖ: а) замедление времени изоволюмического расслабления, б) замедление времени раннедиастолического наполнения 220 м/сек при $E/A < 1$; в) сниженная податливость ЛЖ-КДДЛЖ > 16 мл рт.ст.; г) скорость кровотока легочных вен > 35 см/с;
- $E/A > 2$, уменьшение времени замедления раннедиастолического наполнения.

Несмотря на вышеприведенные критерии, диагностика диастолической СН представляет затруднения. Врачи общей практики, терапевты широкого профиля в большинстве случаев не знакомы с концепциями систолической, диастолической дисфункции: в исследовании IMPROVEMENT около 40% врачей не были осведомлены об этом.

Вместе с тем следует отметить, что не всегда только на основании доплер-эхокардиографии можно поставить диагноз диастолической СН, поскольку инверсия $E/A < 1$ может также наблюдаться у здоровых лиц пожилого возраста [2].

Инвазивная оценка диастолической функции ЛЖ является менее доступной.

Исследование диастолической дисфункции и выявление данных нарушений внутрисердечной гемодинамики становятся более значимыми при проведении направленной фармакотерапии, влияющей на улучшение процесса расслабления ЛЖ, податливости ЛЖ, сжигание постнагрузки. Фармакотерапия улучшения диастолической функции ЛЖ будет эффективной и обоснованной, если она влияет на следующие механизмы: снижение постнагрузки; улучшение диастолического расслабления, податливости ЛЖ путем уменьшения массы ЛЖ; препятствие прогрессирования фиброза миокарда.

В настоящее время становится очевидным, что при наличии клинических симптомов СН при нормальной систолической функции ЛЖ нет необходимости применять классическую триаду фармакотерапии: сердечные гликозиды, петлевые диуретики и ингибиторы АКФ. По данным ряда мультицентровых исследований, использование ингибиторов АКФ у больных с СН с сохраненной систолической функцией ЛЖ сопровождалось тенденцией к снижению риска смерти, увеличением времени до повторной госпитализации, улучшением диастолической функции ЛЖ, уменьшением массы миокарда ЛЖ [1, 12].

Бета-адреноблокаторы и антагонисты кальция оказывают антиаритмическое, антигипертензивное действие, что, влияя на процесс ремоделирования, может оказать благоприятное действие на диастолическую функцию ЛЖ у больных СН с нормальной сократимостью ЛЖ [3, 8].

Зачастую наблюдается влияние одновременно нескольких факторов – ишемии, гипертонии, фиброза и др. В одном из недавних исследований [9] реваскуляризация миокарда у больных с застоем в малом круге кровообращения и нормальной ФВ не устраняла рецидивирующие эпизоды симптомов СН.

В настоящее время проводится ряд исследований, которые, возможно, позволят выявить более конкретные подходы фармакотерапии к диастолической СН с сохраненной систолической функцией (SENIORS, CHARM; PEP-CHF).

В исследовании SWEDIC (первое плацебо-контро-

лируемое исследование по применению бета-блокаторов при диастолической СН) показано значительное улучшение спектра Е/А у пожилых при длительной терапии диастолической дисфункции ЛЖ карведилолом [3].

Таким образом, диастолическая недостаточность является распространенной формой течения СН. Большинство врачей общей практики не знакомы с концепцией диастолической дисфункции ЛЖ, несмотря на наличие теоретически обоснованной и клинически эффективной фармакотерапии диастолической дисфункции ЛЖ при СН с сохраненной систолической функцией.

В настоящее время необходима разработка новых критериев диагностики диастолической дисфункции при СН с целью проведения более эффективной фармакотерапии.

Поступила 18.04.03

Ձախ փորճի դիաստոլիկ դիսֆունկցիան սրտային անբավարարության ժամանակ. պարթոգենեզը, կլինիկական նշանակությունը և ֆարմակոթերապիայի հնարավորությունները

Ա.Ս. Սիսակյան

Քննարկվում են ձախ փորճի դիաստոլիկ դիսֆունկցիայի նշանակությունը սրտային անբավարարության զարգացման ժամանակ և նրա ազդեցությունը հիվանդության կլինիկական ընթացքի վրա: Ներկայացված են դիաստոլիկ դիսֆունկցիայի ախտորոշիչ արձագանքասրտագրական ցուցանիշները և տարբեր տեսակները: Համաձայն միջազգային վերջին հետազոտությունների տվյալների, ձախ

փորճի դիաստոլիկ դիսֆունկցիան կարևոր դեր է խաղում հիվանդության կլինիկական դրսևորման մեջ:

Հիմնվելով տարբեր հետազոտությունների տվյալների վրա, ենթադրվում է, որ ձախ փորճի դիաստոլիկ դիսֆունկցիայի արդյունավետ ֆարմակոթերապիան սրտային անբավարարության պարագայում, նպաստում է կլինիկական վիճակի բարելավմանը:

Left ventricular diastolic dysfunction in heart failure: pathogenesis, clinical significance and possibilities of pharmacotherapy

H. S. Sisakian

The paper reviews the pathogenetic mechanisms, the clinical significance of left ventricular diastolic dysfunction at heart failure and the currently available diagnostic methods for this disorder. According to the recent multicenter trials of congestive heart failure left ventricular

diastolic dysfunction influences the clinical manifestations of the disease. It also summarizes the previously applied criteria, as well as the recent proposals for uniform diagnostic criteria evaluation of therapeutic strategies.

Литература

1. *Aronow W. S., Kronzon I.* Am. J. Cardiol., 1993, 71, p. 602.
2. *Aronow W. S., Ahn C., Kronzon I.* Chest, 1998, 113:867.
3. *Bergstroem A., Andersson Bedner M. et al.* Circulation, 2001, 104:II-718.
4. *Bonow R.O.* Left ventricular response to exercise In: Fletcher G., ed. Cardiovascular response to exercise. Mount Kisco: Futura Publishing Inc., 1994, p. 31.
5. *Cleland J.* Improvement of heart failure. Annual meeting of the European Society of Cardiology, Amsterdam, 2000.
6. *Cohen-Solal A., Desnos M., Delahaye F., Emeriau J. P., Hanania G.* Eur. Heart J., 2000, 21:763.
7. European Study Group on Diastolic Heart Failure. Eur. Heart J., 1998, 19:990.
8. *Hess O. M., Murakami T., Krayenbuhl H. P.* Z. Kardiol., 1987, 76:82.
9. *Kramer K., Kirkman P., Kitzman D., Little W.* Am. Heart J. 2000, 140:451.
10. *Little W.C., Downes T.R.* Prog. Cardiovasc. Dis., 1990, 32:273.
11. *Nishimura R. A., Abel M. D., Hatle L. K., Tajik A. J.* Mayo Clin. Proc., 1989, 64:181.
12. *Philbin E.F., Rocco T.A.* Am. Heart J., 1997, 134, p. 188.
13. *Wheeldon N. M., Clarkson P., MacDonald T. M.* Eur. Heart J., 1994, 15, 1689.
14. *Yellin E. L., Hori M., Yoran C.* Am. J. Physiol., 1986, 33:223.
15. *Zile M. R., Gaasch W. H., Carroll J. D. et al.* Circulation, 2001, 104:779.

Влияние ингибиторов АПФ и их комбинаций с бета-блокаторами и нитратами пролонгированного действия на диастолическую функцию левого желудочка при хронической сердечной недостаточности ишемической этиологии

А.Б. Наргизян

НИИ кардиологии им. акад. Л.А. Оганесяна МЗ РА

375044 Ереван, ул. П. Севака, 5

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, диастолическая дисфункция, ингибиторы АПФ, нитраты пролонгированного действия, бета-блокаторы

Повторяющиеся эпизоды ишемии вызывают снижение растяжимости миокарда и рост давления наполнения левого желудочка (ЛЖ), приводя к нарушениям расслабления миокарда и к диастолической дисфункции (ДДФ) ЛЖ практически у 90% больных с ИБС [1]. Возможность воздействия на диастолическую функцию ЛЖ у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) ишемической этиологии является важной проблемой, не нашедшей окончательного решения [6].

Целью настоящего исследования явилось уточнение длительного влияния ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) и их комбинаций с нитратами пролонгированного действия (НПД), а также бета-блокаторами на диастолическую функцию ЛЖ при различных типах ДДФ у больных с ХСН ишемической этиологии со сниженной систолической функцией ЛЖ и у больных с изолированной ДДФ на фоне сохранной систолической функции ЛЖ.

Материал и методы

Обследован 191 больной с ХСН ишемической этиологии и синусовым ритмом, в том числе 144 больных (средний возраст $62,1 \pm 2,2$ г.) с систолической дисфункцией ЛЖ и ХСН III-IV функционального класса (ФК) по классификации NYHA и 47 больных (средний возраст $58,7 \pm 1,6$ г.) с ХСН II ФК с изолированной ДДФ на фоне сохранной систолической функции ЛЖ.

Оценка клинического статуса и инструментальное обследование больных проводились при поступлении и через 3, 6 и 12 месяцев амбулаторного наблюдения.

Методами двумерной ЭхоКГ и доплер-ЭхоКГ в

импульсно-волновом режиме на аппарате «Hewlett-Packard Sonos-100» определялись конечные систолический (КСО) и диастолический (КДО) объемы ЛЖ, фракция выброса (ФВ) ЛЖ, фракционное укорочение (ФУ), размер левого предсердия (ЛП), максимальная скорость раннего кровенаполнения (V_e), максимальная скорость наполнения в систолу предсердий (V_a), их соотношение (V_e/V_a), время изоволюмического расслабления (ВИР), время замедления (ВЗ), время ускорения (ВУ), общее время наполнения (ОВН). Тolerантность к нагрузкам определялась с использованием субмаксимального нагрузочного теста – пробы 6-минутной коридорной ходьбы. Ходьба проводилась повторно после 30-минутного отдыха, а дистанция, отражающая уровень переносимости нагрузки (ДБМТХ), рассчитывалась как среднее арифметическое двух измерений. Клинический статус больных оценивался с помощью шкалы симптомов сердечной недостаточности (ШССН), при которой максимально возможная сумма, отражающая крайне тяжелую сердечную недостаточность, составляла 17 баллов [11].

Больные рандомизировались в группы ИАПФ (в суточной дозе: каптоприл 75–112,5 мг, эналаприл 10–20 мг, фозиноприл 10–20 мг или периндоприл 4 мг), комбинации ИАПФ с бета-блокатором (карведилол с титрацией дозы до 25 мг дважды в день, бисопролол с титрацией дозы до 10 мг в день) и комбинации ИАПФ с НПД (изосорбиддинитрат в дозе 60–80 мг или изосорбидмононитрат в дозе 40 мг/сут). Больные с систолической дисфункцией ЛЖ получали также фиксированные дозы диуретиков и сердечных гликозидов.

У 71 больного с систолической дисфункцией ЛЖ определялся рестриктивный тип ДДФ ($V_e/V_a > 2$, ВЗ < 150 мсек), у 73 – гипертрофический тип ДДФ ($V_e/V_a < 1$, ВЗ > 240 мсек).

Статистическая обработка материала выполнена с использованием критерия t Стьюдента. Результаты представлены как $M \pm m$.

Результаты и обсуждение

У больных с рестриктивным (V_e/V_a $2,71 \pm 0,19$, ВЗ $112,7 \pm 8,1$ мсек, ВИР $42,1 \pm 4,6$ мсек) и гипертрофическим (V_e/V_a $0,78 \pm 0,09$, ВЗ $212,8 \pm 14,6$ мсек, ВИР $84,3 \pm 2,3$ мсек) типами ДДФ ФВ ЛЖ ($29,3 \pm 1,8\%$ и $33,9 \pm 1,4\%$ соответственно) и ФУ ($14,9 \pm 0,8\%$ и $16,5 \pm 0,9\%$ соответственно) различались недостоверно, однако большая толерантность к нагрузкам (ДБМТХ $239 \pm 8,6$ м против $196 \pm 10,7$ м, $p < 0,005$) и менее выраженная клиническая симптоматика (ШССС $8,6 \pm 0,7$ против $10,9 \pm 0,9$, $p < 0,05$) отмечены у больных с гипертрофическим типом ДДФ.

Изменения изученных параметров систолической и диастолической функций ЛЖ под влиянием предложенных режимов терапии при различных типах ДДФ представлены в табл. 1, 2, 3.

Из табл. 1 видно, что при рестриктивном типе

ДДФ монотерапия ИАПФ через 6 месяцев вызвала лишь недостоверные изменения V_e и V_a , однако отношение V_e/V_a достоверно уменьшалось. Отмечались также достоверное повышение ВЗ и тенденция увеличения ВУ. Параметры систолической функции ЛЖ изменялись недостоверно. Вместе с тем имели место улучшение клинической симптоматики ХСН и повышение толерантности к нагрузкам, выражавшиеся в увеличении ДБМТХ и снижении ШССС. Через 12 месяцев монотерапии ИАПФ параметры и диастолической и систолической функций ЛЖ у больных с рестриктивным типом ДДФ сохранялись примерно на том же уровне, что и через 6 месяцев терапии. При комбинировании ИАПФ с бета-блокатором через 6 месяцев лечения отмечалось улучшение насосной функции ЛЖ с достоверным повышением ФВ ЛЖ, а также достоверное улучшение всех параметров диастолической функции ЛЖ. Изменения параметров гемодинамики результировались достоверным улучшением клинической симптоматики и повышением толерантности к нагрузкам, хотя и несколько менее выраженными, чем при монотерапии ИАПФ. При комбинировании ИАПФ с бета-блокатором к 12-му

Таблица 1

Динамика параметров систолической и диастолической функций ЛЖ под влиянием лечения у больных с рестриктивным типом ДДФ (%)

Режим терапии / Показатели	ИАПФ (n=29)			ИАПФ+НПД (n=23)			ИАПФ+бета-блокаторы (n=19)		
	Δ% исх-6	Δ% исх-12	Δ% 6-12	Δ% исх-6	Δ% исх-12	Δ% 6-12	Δ% исх-6	Δ% исх-12	Δ% 6-12
ФВ ЛЖ	+10,2	+9,6	-0,6	+25,2*	+24,8*	-0,3	+13*	+18,9*	+5,2
ФУ	+8,1	+6,7	-1,2	+22*	+21,3*	-0,6	+12,5	+16,4	+3,5
V_e	-8,6	-9	-0,4	-23,7†	-22,4†	+1,6	-13,2*	-18,1*	-5,3
V_a	+11,9	+12,6	+0,7	+39,3†	+38,8†	-0,4	+20,3*	+32,4†	+10,1
V_e/V_a	-21,4*	-22,9*	-1,9	-47#	-46,6#	+0,7	-28†	-40,3†	-17,1
ВИР	+19,9	+21,4	+1,2	+71,9#	+70#	-1,1	+44†	+67†	+16
ВЗ	+21*	+19,2	-1,5	+36,5†	+35,9†	-0,5	+24,5*	+48,9#	+19,9*
ВУ	+8	+6,8	-1,1	+13,4*	+12,6*	-0,7	+10†	+17,3#	+6,7
ОВН	+7,8	+5,1	-2,5	+16,7†	+16,5†	-0,2	+9,2*	+16,4†	+6,6
ДБМТХ	+21,9†	+18,4*	-2,9	+31,9#	+31,4#	-0,4	+16,8*	+29,2#	+10,6*
ШССС	-30,3†	-30,3*	0	-37,4#	-37,4#	0	-17,8*	-25,6*	-9,6

Примечание. Здесь и в табл. 2. Δ% исх-6 – процентные изменения показателей через 6 месяцев по сравнению с исходными; Δ% исх-12 – процентные изменения показателей через 12 месяцев по сравнению с исходными; Δ% 6-12 – процентные изменения показателей через 12 месяцев по сравнению с 6-м месяцем. Достоверность различий: * – $p < 0,05$; † – $p < 0,01$; # – $p < 0,001$.

месяцу лечения по сравнению с исходными уровнями отмечалось дальнейшее нарастание благотворных изменений всех показателей как систолической, так и диастолической функций ЛЖ с существенным улучшением клинической симптоматики и толерантности к нагрузкам. При этом ВЗ и ДБМТХ достоверно улучшались и по сравнению с шестым месяцем терапии. При комбинировании ИАПФ с НПД через 6 месяцев выявлялось более выраженное улучшение насосной функции ЛЖ, чем при комбинировании ИАПФ с бета-блокатором, сравнительно более выраженные благотворные изменения параметров диастолической функ-

ции ЛЖ и существенное улучшение клинической симптоматики и повышения толерантности к нагрузкам. Через 12 месяцев комбинированной терапии ИАПФ с НПД у больных с рестриктивным типом ДДФ все показатели сохранялись практически на уровне, достигнутом к шестому месяцу.

Иная динамика наблюдалась в подгруппе больных с гипертрофическим типом ДДФ ЛЖ, у которых отмечено выраженное влияние препаратов не только на диастолическую, но и на систолическую функцию ЛЖ.

Таблица 2

Динамика параметров систолической и диастолической функций ЛЖ под влиянием лечения у больных с гипертрофическим типом ДДФ (%)

Режим терапии / Показатели	ИАПФ (n=26)			ИАПФ+НПД (n=25)			ИАПФ+бета-блокаторы (n=22)		
	Δ% исх-6	Δ% исх-12	Δ% 6-12	Δ% исх-6	Δ% исх-12	Δ% 6-12	Δ% исх-6	Δ% исх-12	Δ% 6-12
ФВ ЛЖ	+14,7*	+12,4*	-2,1	+24,3†	+24†	-0,25	+15*	+20,2*	+4,5
ФУ	+14,5*	+13,9*	-0,5	+28,9†	+27,7†	-1	+13,4	+19,3*	+5,1
Ve	+32,5#	+30,3†	-1,7	+36#	+35,5#	-0,4	+25,2†	+35,4#	+8,2
Va	-13*	-13,7*	-0,7	-16†	-15,9†	+0,15	-11,9*	-15,1†	-3,6
Ve/Va	+52,6*	+53,8†	+0,8	+62,2†	+60,8†	-0,8	+40,7*	+56,8*	+11,4
ВИР	-13,3†	-11,3†	+2,3	-14,8†	-14†	+1	-11,6*	-14†	-2,7
ВЗ	-6,5	-5,3	+1,3	-8	-7,5	+0,6	-4,9	-7,8	-3,1
ВУ	-19,1†	-17,9†	+1,5	-21,3#	-20,2#	+1,4	-10*	-20,4#	-11,6*
ОВН	-8,7*	-7,7	+1,1	-9,5*	-8,2*	+1,5	-5,2	-9,2*	-4,2
ДБМТХ	+33,2#	+31,9#	-1	+32,7#	+31,9#	-0,7	+18,1†	+32,4#	+12,2*
ШССН	-45,3#	-45,3#	0	-47,7#	-47,2#	+1,1	-25,6*	-47,4#	-26,8*

Как видно из табл. 2, через 6 месяцев при монотерапии ИАПФ достоверно увеличились ФВ ЛЖ и ФУ, при комбинировании ИАПФ с НПД эти изменения были количественно более выраженными, хотя при комбинировании ИАПФ с бета-блокатором достоверно улучшалась только ФВ ЛЖ. Показатели диастолической функции ЛЖ также достоверно изменялись через 6 месяцев лечения, при этом изменения были количественно более выраженными при комбинировании ИАПФ с НПД. Через 12 месяцев наблюдения при монотерапии ИАПФ имело место незначительное ухудшение показателей по сравнению с 6-м месяцем терапии, при комбинировании ИАПФ с НПД показатели сохранялись практически на уровне, достигнутом к 6-му месяцу, тогда как при комбинировании ИАПФ с бета-блокатором отмечалось дальнейшее улучшение

параметров, при этом по сравнению с шестым месяцем достоверно улучшались ВУ, ШССН и ДБМТХ.

У больных с ДДФ на фоне сохранной систолической функции ЛЖ (табл. 3) при монотерапии ИАПФ к концу третьего месяца отмечалась тенденция улучшения большинства параметров диастолической функции ЛЖ, однако только отношение Ve/Va стало достоверно выше исходного. К концу шестого месяца монотерапии ИАПФ выявлялось достоверное улучшение всех параметров диастолической функции ЛЖ по сравнению с исходными, при этом по сравнению с третьим месяцем терапии имело место увеличение Ve и Ve/Va , уменьшение ВИР, ВУ и ОВН. Через 12 месяцев монотерапии ИАПФ показатели диастолической функции ЛЖ сохранялись примерно на том же уровне, что и через 6 месяцев лечения. При

Динамика параметров систолической и диастолической функций ЛЖ под влиянием лечения у больных с изолированной ДДФ (%)

Показатели \ Режим терапии	ИАПФ (n=16)			ИАПФ+НПД (n=16)			ИАПФ+бета-блокаторы (n=15)		
	исх-3	исх-6	исх-12	исх-3	исх-6	исх-12	исх-3	исх-6	исх-12
КДО	-1	-3,1	-3,5	-1,1	-4,9	-5,2	-0,6	-2,6	-4
КСО	-1,8	-5,3	-5	-2,1	-7,3	-7	-1,3	-4,9	-7,4
ФВ ЛЖ	+2	+5,1	+4,3	+0,8	+5,4	+4,8	+1,2	+1,8	+3
ФУ	+3,3	+6,3	+5	+2,9	+7,8	+7	+1,3	+1,6	+3,2
Ve	+9,5	+33#	+33,2#	+16,7†	+38#	+37,9#	+9,7	+33,1#	+40,3#
Va	-6,4	-15,6†	-14,5†	-10,6*	-20#	-20,3#	-6,5	-15,3†	-17,7†
Ve/Va	+17,6*	+59,5#	+58,1#	+30,8#	+73,1#	+73,1#	+16,5	+50,5#	+67#
ВИР	-4,8	-17,8#	-17,1#	-9,8*	-21,5#	-21,4#	-5,1	-18,2#	-22,7#
ВЗ	-4	-9,8*	-9,1*	-5,9	-11,9†	-12,1†	-4,6	-10,9*	-15,6†
ВУ	-6	-21,3#	-20,2#	-17,3#	-25,2#	-25,7#	-7,1	-21,7#	-27,3#
ОВН	-3,4	-11,6*	-11*	-7,3	-14,1†	-13,9*	-4,9	-11,7†	-14,3#

Примечание. Δ% исх-3 – процентные изменения показателей через 3 месяца по сравнению с исходными; Δ% исх-6 – процентные изменения показателей через 6 месяцев по сравнению с исходными; Δ% исх-12 – процентные изменения показателей через 12 месяцев по сравнению с исходными. Достоверность изменений: * = p<0,05; † = p<0,01; # = p<0,001.

комбинировании ИАПФ с бета-блокатором достоверные изменения всех показателей наблюдались к концу 6-го месяца терапии, а к концу 12-го месяца по сравнению с исходными уровнями изменения были более выраженными, хотя по сравнению с шестым месяцем не достигали статистической достоверности. При комбинировании ИАПФ с НПД уже через 3 месяца терапии отмечено достоверное повышение большинства параметров диастолической функции ЛЖ с дальнейшим улучшением через 6 месяцев терапии, при этом изменения были количественно более выраженными, чем при монотерапии ИАПФ или при комбинировании ИАПФ с бета-блокатором. К концу 12-го месяца лечения достигнутый уровень показателей практически сохранялся. При всех режимах терапии больных с изолированной ДДФ ЛЖ изменения КДО ЛЖ, КСО ЛЖ, ФВ ЛЖ и ФУ были недостоверными.

Сравнение исходных гемодинамических параметров и клинического статуса выявило различие клинической симптоматики и толерантности к нагрузкам у больных с рестриктивным и гипертрофическим типом ДДФ ЛЖ при сопоставимой ФВ ЛЖ. Тесная взаимосвязь между структурой диастолического наполнения ЛЖ и функциональным статусом больных с ХСН подтверждает данные, полученные в проведенных ранее исследованиях [4,14]. Имеется мнение, что у больных как с ишемической, так и дилатационной кардиомио-

патией толерантность к нагрузкам скорее коррелирует с параметрами диастолической, чем систолической функции ЛЖ [10]. Диастолическое наполнение ЛЖ являлось важной детерминантой толерантности к нагрузкам, а соотношение Ve/Va наиболее тесно коррелировало с максимальным потреблением кислорода. Рестриктивное кровенаполнение характеризуется быстрым увеличением давления в ЛЖ в период раннего диастолического наполнения и небольшим дополнительным наполнением в систолу предсердий вследствие ригидности полости, а дополнительный доплерофский поток венозного возврата больше в период диастолы, чем в период систолы. При рестриктивном кровенаполнении, сочетающемся с большим давлением наполнения ЛЖ, имеют место выраженный болевой синдром и худший прогноз [2].

Повышенный диастолический стресс является триггером гипертрофии миокарда и дезадапационного ремоделирования, а улучшение диастолического наполнения ЛЖ может быть одним из важнейших механизмов благотворного влияния ИАПФ у больных с ХСН [12]. ИАПФ способны улучшать процессы активного расслабления миокарда [8], вызывать замедление или даже обратное развитие ремоделирования ЛЖ [9,13]. Ранее также была отмечена большая эффективность раннего использования ИАПФ при ХСН, обусловленной ДДФ ЛЖ [9]. При наличии гипертро-

фического типа ДДФ с перераспределением трансмитрального доплеровского потока (ТМДП) в кровенаполнение в систолу предсердий, изменение структуры диастолы в сторону периода раннего наполнения является одним из основных компенсаторных механизмов. ИАПФ, с одной стороны, снижают преднагрузку и давление наполнения ЛЖ, уменьшают степень митральной регургитации, а с другой – уменьшают постнагрузку, улучшают опорожнение ЛЖ и снижают диастолическое давление в ЛЖ [5]. На фоне терапии каптоприлом наблюдалось уменьшение скорости потока в раннюю диастолу и повышение скорости предсердного наполнения, что результировалось уменьшением соотношения V_e/V_a , свидетельствующим об изменении спектра ТМДП из рестриктивного в гипертрофический. При этом отмечена и соответствующая динамика клинического состояния больных с уменьшением ФК ХСН [1].

Известна способность бета-блокаторов уменьшать потребность миокарда в кислороде и улучшать коронарную перфузию вследствие продления диастолы. Каждая фаза диастолического периода имеет важное значение в кровенаполнении желудочков. Если ранее быстрое диастолическое кровенаполнение рассматривалось как признак адекватной диастолической функции ЛЖ, то в случаях тяжелой дисфункции быстрое раннее кровенаполнение сочетается с рестриктивным характером ДДФ [15]. Это значит, что удлинение периода раннего кровенаполнения может быть полезным в коррекции ДДФ вследствие уменьшения признаков рестриктивного характера ТМДП. Снижение максимальной скорости раннего диастолического наполнения и удлинение активной релаксации наблюдалось после внутривенного введения бета-блокаторов без изменения при этом пассивных диастолических свойств [7]. Понижение максимальной скорости раннего диастолического наполнения может быть признаком улучшения диастолической функции ЛЖ и снижения жесткости полости ЛЖ.

Нитроглицерин косвенно улучшает диастолическую функцию ЛЖ. Как венодилаторы они уменьшают приток крови к правым отделам сердца. Кроме того, могут ослаблять ишемию миокарда или

предупреждать ее развитие. Благодаря расслаблению вен уменьшается преднагрузка на сердце, что обеспечивает более низкое давление наполнения и меньшее напряжение стенки с увеличением доставки кислорода благодаря лучшему кровообращению в субэндокардиальных интрамуральных областях во время диастолы. Также улучшается коллатеральное кровоснабжение ишемических областей. У больных с сердечной недостаточностью I стадии и признаками диастолической дисфункции по типу «замедленной релаксации» ЛЖ на фоне курсового лечения изосорбид -5-мононитратом и снижения преднагрузки ТМДП в начале диастолы относительно увеличивался и восстанавливалось нормальное соотношение раннего и позднего диастолического наполнения. У больных с ХСН II – IIIA стадии с исходно высокими значениями конечного диастолического давления в ЛЖ и давления в левом предсердии наблюдалось появление прогностически более благоприятного типа «замедленной релаксации» вместо имеющего место «рестриктивного» типа диастолической дисфункции ЛЖ, в результате чего уменьшалась патологически повышенная скорость раннего наполнения и увеличивалась скорость позднего наполнения ЛЖ [3].

Таким образом, при гипертрофическом типе ДДФ достоверное улучшение показателей как диастолической, так и систолической функции ЛЖ имело место уже через 6 месяцев монотерапии ИАПФ, а комбинирование ИАПФ с НПД или бета-блокатором приводило к количественно более выраженным изменениям. При рестриктивном типе ДДФ монотерапия ИАПФ через 6 месяцев лечения улучшала только некоторые параметры диастолической функции ЛЖ (V_e/V_a и ВЗ), но не систолической функции, а улучшение всех показателей диастолической и систолической функций наблюдалось только при комбинированной терапии. При ДДФ ЛЖ и сохранной систолической функции достоверное благотворное действие ИАПФ и их комбинаций с НПД и бета-блокаторами проявлялось уже через шесть месяцев терапии с некоторым улучшением к концу первого года лечения при комбинировании ИАПФ с бета-блокатором.

Поступила 17.03.03

Անգիոպենզին վերածող ֆերմենտի ինհիբիտորների և բերպա-պաշարիչների ու Երկարատև ներգործության նիպրապների հետ դրանց զուգակցության ազդեցությունը ձախ փորոքի դիաստոլիկ ֆունկցիայի վրա իշեմիկ ծագման սրտային խրոնիկական անբավարարության ժամանակ

Ա.Բ. Նարզիզյան

Իշեմիկ ծագման խրոնիկական սրտային ծանր անբավարարությամբ 144 հիվանդի և առանձնակի

դիաստոլիկ դիսֆունկցիայով 47 հիվանդի մոտ ուսումնասիրվել է անգիոտենզին վերածող ֆերմենտի

ինհիբիտորների և բետա-պաշարիչների ու երկարատև ներգործության նիտրատների հետ դրանց զուգակցության ազդեցությունը սխտոլիկ և դիաստոլիկ ֆունկցիայի չափանիշների վրա: Հիպերտրոֆիկ ձևի դիաստոլիկ դիսֆունկցիայով հիվանդների մոտ անգիոտենզին վերածող ֆերմենտի ինհիբիտորները զգալիորեն բարելավում էին սխտոլիկ և դիաստոլիկ ֆունկցիաները: Ռեստրիկտիվ ձևի դիաստոլիկ դիսֆունկցիայով հիվանդների մոտ սխտոլիկ և դիաստոլիկ ֆունկցիայի չափանիշների լավացումը

նկատվել էր միայն զուգակցված բուժման ժամանակ: Առանձնակի դիաստոլիկ դիսֆունկցիայով հիվանդների մոտ անգիոտենզին վերածող ֆերմենտի ինհիբիտորներով և բետա-պաշարիչների կամ երկարատև ներգործության նիտրատների հետ դրանց զուգակցումով բուժումը վեց ամսվա ընթացքում բերում էր դիաստոլիկ ֆունկցիայի լավացմանը, որը 12 ամսվա ընթացքում առավել ցայտուն էր դառնում անգիոտենզին վերածող ֆերմենտի ինհիբիտորների և բետա-պաշարիչների զուգակցման ժամանակ:

The influence of ACE inhibitors and their combinations with beta-blockers and long acting nitrates on the left ventricular diastolic function in chronic heart failure of ischemic origin

A.B.Nargizyan

In 144 patients with severe chronic heart failure of ischemic origin and in 47 patients with isolated diastolic dysfunction the influence of ACE inhibitors and their combinations with long acting nitrates and beta-blockers on parameters of diastolic and systolic functions was evaluated. In patients with hypertrophic diastolic dysfunction ACE inhibitors significantly improved systolic and diastolic functions. In patients with restrictive pattern of diastolic dysfunction the improvement of parameters of

both diastolic and systolic functions was observed only in case of combined therapy.

In isolated diastolic dysfunction six-month therapy with ACE inhibitors alone and their combination with long acting nitrates or beta-blockers improved diastolic function, with further improvement of diastolic performance after 12 months of the combined ACE inhibitor and beta-blocker therapy.

Литература

1. Беленков Ю.Н., Агеев Ф.Т., Мареев В.Ю. Кардиология, 1996, 9, с. 38.
2. Котовская Е.С., Юрьев А.С., Парфенова Л.М. Кардиология, 1997, 10, с. 66.
3. Струтынский А.В., Глазунов А.Б., Рейснер А.А. и др. Кардиология, 2000, 6, с. 30.
4. Ханина Н.Ю., Эктова Т.В., Утницкий А.А., Белоусов Ю.Б. Кардиология, 2001, 2, с. 20.
5. Худабашян Н.Н., Наргизян А.Б., Тумасян Л.Р. и др. В кн.: Сборник трудов и сообщений НИЗ МЗ РА, 1997, с. 183.
6. Abraham W.T., Wagoner L.E. Am. J. Med., 2001, 110, Suppl. 7A: 47S.
7. Haber H.L., Stimec C.S., Gimple L.W. et al. Circulation, 1993, 88:1610.
8. Konstam M., Kronenberg M., Udelson J. et al. Circulation, 1990, 81, Suppl. III: III-115.
9. Konstam M., Kronenberg M., Roussea M.F. et al. Circulation, 1993, 89:2277.
10. Lapu-Bula R., Robert A., De Kock M. et al. Am.J.Cardiol., 1998, 82:779.
11. Lechat P., Garnham S.P., Desche P., Bounhoure J.P. Am. Heart J., 1996, 126:798.
12. Pfeiffer M.A. Ann. Rev. Med., 1995, 46:455.
13. Pouleur H., Roussea M.F., van Eyll C. et al. Circulation, 1993, 88: 481.
14. Tenenbaum A., Motro M., Hod H. et al. J. Am. Coll. Cardiol., 1996, 27:700.
15. Thomas J.D., Weyman A.E. Circulation, 1991, 84:977.

Возрастной профиль смертности от мозгового инсульта и острого инфаркта миокарда в Армении

Л.Г.Гимоян

ЕрГМУ им. М.Гераци, кафедра неврологии

375025 Ереван, ул.Корюна, 2

Ключевые слова: инсульт, инфаркт миокарда, смертность, возраст, пол

Инфаркт миокарда (ИМ) и мозговой инсульт (МИ) являются главными причинами срочной госпитализации, смертности, временной и стойкой потери трудоспособности населения многих стран мира [7, 9, 10]. В связи с наблюдающимся «постарением» населения прогнозируется дальнейший рост абсолютного числа смертей от сердечно-сосудистых заболеваний и увеличение их доли в структуре общей смертности. В большинстве стран смертность от ишемической болезни сердца (ИБС) превышает смертность от МИ [7, 9]. Данные литературы свидетельствуют, что в возрасте до 60 лет смертность от ИМ у мужчин значительно выше, чем у женщин [13].

Считается, что атеросклеротические изменения в сосудах женщин по сравнению с мужчинами происходят позже – примерно на 10 лет в Европейском и на 15 лет в Среднеазиатском регионах [5]. Предполагается, что это связано с защитным действием женских половых гормонов, так как после наступления менопаузы эти различия стираются [14].

Основные факторы риска (ФР) ИМ и МИ (неблагоприятная наследственность; возраст; артериальная гипертония; дислипотеинемия; нарушение толерантности к глюкозе, сахарный диабет; наличие признаков гиперкоагуляции крови; малоподвижный образ жизни; избыточная масса тела; курение; психологический поведенческий тип А; стрессовые ситуации; прием гормональных контрацептивов) одни и те же, но некоторые из них, (гипертоническая болезнь, гипокинезия [1, 12]) являются более значимыми для МИ. Мужской пол, будучи ФР ИМ [2, 4, 6], не является точно установленным ФР для МИ. Эпидемиологические исследования в отношении МИ не так обстоятельны и многочисленны, как при ИМ и ИБС. В литературе последних лет все чаще имеются указания на то, что МИ принимает характер эпидемии среди женщин [8, 9, 11, 14].

Целью настоящего исследования является выявление возрастных особенностей частоты развития фатальных ИМ и МИ в мужской и женской популяциях Армении.

Материал и методы

Проведенное исследование основывается на данных Министерства статистики, анализа и государственного регистра Республики Армения по абсолютному числу смертей мужского и женского населения за 1989–1999 гг. В список причин смерти, вызванных острым ИМ, включены все случаи, соответствующие рубрикам 410...0 – 410...9 МКБ, травм и причин смерти (IX пересмотра), а в рубрикацию причин смерти от МИ включены субарахноидальное кровоизлияние (СК), кровоизлияние в мозг (КМ), закупорка артерий (ЗА) и острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), соответствующие рубрикам 433–436 МКБ IX.

По характеру МИ дифференцируют на ишемические и геморрагические. В рубрикацию геморрагических инсультов (ГИ) включены СК и КМ, а ишемических – инсультов – ЗА и ОНМК.

Другие (хронические) формы ИБС и цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ), являющиеся причинами смерти населения, в данное исследование не включены, так как предполагается, что в случаях острых форм сердечно-сосудистых заболеваний статистическая документация более достоверна и основана на верифицированных данных клиники, нейровизуализации и аутопсии.

Результаты и обсуждение

Ведущая роль в патогенезе ИМ принадлежит атеротромботической окклюзии коронарных артерий. Этиопатогенез МИ значительно сложнее [2].

Причинами развития ГИ могут быть гипертоническая болезнь, амилоидная ангиопатия, внутримозговая аневризма, артериовенозная дисплазия, тромбоз венозных синусов твердых мозговых оболочек, васкулит, коагулопатия [3]. Ишемический инсульт (ИИ) может возникать при тромбозе (атеротромботические) или эмболии (тромбэмболические) интра- или экстра-

краниальной артерии, при значительном стенозировании просвета сосуда, при резком падении артериального давления (гемодинамические). Часто при ишемии или инфаркте головного мозга не удается обнаружить место закупорки сосуда даже среди случаев, документированных компьютерной, магнитно-резонансной томографией, церебральной ангиографией и аутопсией. Такие случаи называют криптогенными инфарктами [2, 5]. Вероятно, этим можно объяснить большую долю ОНМК в структуре смертности от МИ.

В соответствии с литературными данными, лишь около 30% МИ вызваны атеросклеротическим пора-

жением магистральных артерий головы, 15–25% – кардиогенными эмболиями, 25% случаев составляют «лакунарные» инфаркты как результат гипертонических изменений сосудов мозга, примерно 10% ИИ могут быть вызваны гемореологическими нарушениями, в частности коагулопатиями, и приблизительно в 40% случаев причина возникновения МИ не выявлена [2].

Разные формы фатальных МИ и острого ИМ в зависимости от возраста и пола (1999 г.) представлены в таблице.

Таблица

Патология	Возраст		20–44	45–54	55–64	65–74	75 и старше	Все возрасты
	Пол							
МИ(все формы)	М.		36**	79**	232**	604	410*(**)	1361
	Ж.		27**	54**	241**	780	921*(**)	2023**
СК	М.		5	7	11	10	5	38
	Ж.		2	4	11	12	5	34
КМ	М.		7	16	25	53	44	145
	Ж.		5	6	20	66	73	170
ЗА	М.		1	4	13	45	14	77
	Ж.		2	4	19	48	38	111
ОНМК	М.		23	52	183	496	347	1101
	Ж.		18	40	191	654	805	1708
ГИ	М.		12	23	36	63	49	183
	Ж.		7	10	31	78	78	204
ИИ	М.		24	56	196	541	361	1178
	Ж.		20	44	210	702	843	1819
Острый ИМ	М.		122*(**)	239*(**)	478*(**)	674*	202**	1715*(**)
	Ж.		18*	28*	160*	349**	266**	821*(**)

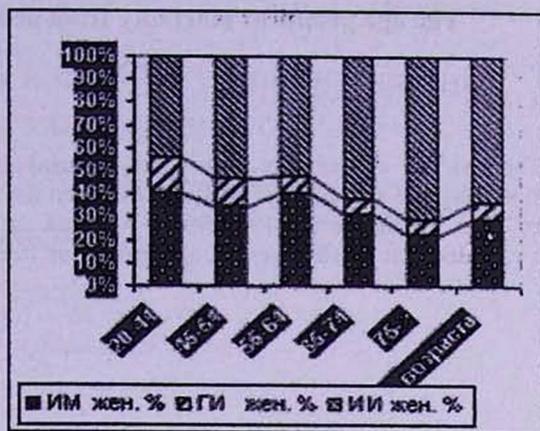
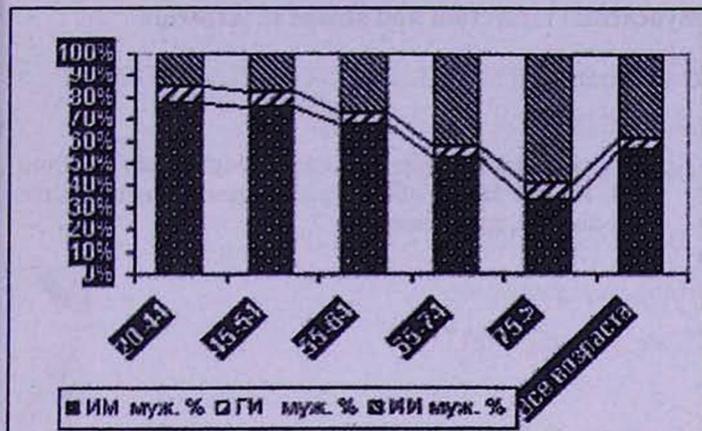
* статистически достоверные различия между мужчинами и женщинами ($p < 0,005$);

** статистически достоверные различия между МИ и ИМ ($p < 0,005$).

На рисунке представлена структура смертности острых сердечно-сосудистых заболеваний (ГИ, ИИ и ИМ) в различных возрастных группах у мужчин и женщин (%).

Анализ данных, приведенных в таблице и на рисунке, свидетельствует, что хотя ФР развития ИМ и МИ один и те же, частота распределения фатальных случаев ИМ и МИ различна в зависимости от возраста и пола. Частота фатального ИМ у мужчин в возрасте до 55 лет в 8 раз, в 55–64 года – в 3 раза и в 65–74 года в 2 раза выше, чем у женщин. Вероятность смерти от ИМ до 55 лет у мужчин в 4 раза выше, чем от МИ, в

65–74 года приблизительно одинакова, а старше 75 лет вероятность смерти от МИ у мужчин в 2 раза выше, чем от ИМ. В 1999 г. в Армении зафиксировано 3384 случаев смерти от МИ и 2536 – от острого ИМ. Количество фатальных ИМ у мужчин в 2 раза больше, а фатальных МИ в 1,5 раза меньше, чем у женщин. Известно, что наследственность, этническая принадлежность, среда обитания, менталитет в той или иной степени влияют на развитие болезни. Анализ статистических данных причин смерти населения Армении дает возможность предположить, что в Армении мужской пол является ФР развития ИМ, а женский – МИ.



Соотношение (%) ГИ, ИИ, ИМ в разных возрастных группах у мужчин и женщин в Армении (1999г.)

У женщин в любом возрасте общее число фатальных МИ в 3 раза превышает число фатальных ИМ. Частота случаев фатальных МИ (как геморрагических, так и ишемических) в возрасте до 75 лет у мужчин и женщин достоверно не различается. У женщин старше 75 лет число фатальных МИ в 2,2 раза выше, чем у мужчин, хотя численность женского населения этого возраста в 1,7 раза больше мужского. Это говорит о более частом развитии фатальных МИ у пожилых женщин. Постменопаузальный период (55–64 года) у женщин является более значимым ФР для развития ИМ (увеличение числа случаев по сравнению с предыдущей возрастной группой в 5 раз), чем МИ (увеличение в 3–4 раза). Если отсутствие достоверных различий в

частоте развития фатальных ГИ у мужчин и женщин можно объяснить различным этиопатогенезом ГИ и ИИ, то отсутствие достоверных различий в распределении ИИ, в основе которых так же, как и при ИМ, лежит атеросклероз, предполагает наличие дополнительных ФР МИ у женщин. Какие механизмы защищают женщину от ИМ, но не защищают ее от МИ?

Раскрытие механизмов различного распределения фатальных ИМ и инсультов в мужской и женской популяциях может открыть новые возможности для разработки эффективных методов профилактики и лечения.

Поступила 15.06.03

Հայաստանում ուղեղային ինսուլտից եւ սրտամկանի սուր ինֆարկտից մահացության փարիքային պրոֆիլը

Լ. Գ. Գինոյան

Հոդվածում ներկայացված է 1998–1999թթ սրտամկանի ինֆարկտից (ՄԻ) և ուղեղային ինսուլտից (ՈւԻ) մահացության վիճակագրական տվյալների վերլուծությունը Հայաստանի պոպուլյացիայում: Պարզվել է, որ կանանց մոտ ցանկացած տարիքային խմբում ֆատալ ՈւԻ-ի հաճախականությունը, ինչպես

հենտոագիկ, այնպես էլ իշեմիկ, գերազանցում է ֆատալ ՄԻ-ի տոկոսը:

Քննարկվում են նշված ախտաբանությունների ռիսկի գործոնները, կախված տարիքից և սեռից:

The age profile of mortality from acute myocardial infarction and stroke in Armenia

L.G. Gimoyan

The structure of mortality from acute myocardial infarction (MI) and stroke (S) is analyzed based on the statistical data for the period 1998–99 in Armenia. It has been revealed that in all observed age groups of women

the percentage of mortality from S is higher than that from MI. The risk factors of these pathologies depending on the age and sex, are discussed.

Литература

1. *Акопян В.П.* Гипокинезия и мозговое кровообращение. М., 1999.
2. *Верещазин Н.В., Варакин Ю.Я.* Журнал неврологии и психиатрии им.Корсакова, 1996, 5, с.5.
3. *Курджи, Аднан и др.* Международный медицинский журнал, 2002, 4, с.328.
4. *Скопина Е.И.* Клин. мед., 2001, 6, с.14.
5. Фармакологическая регуляция тонуса сосудов (под ред.Галенко-Ярошевского П.А.) М., 1999.
6. *Чурина С.К., Ганелина И.Е., Черниговская С.В.* Тер. архив, 1979, 4, с.74.
7. *Bonita Ruth.* Lancet, 1992, 339, p.342.
8. *Bousser M.G.* Stroke in Women. 1999, February 2, p.463.
9. *Fuster V.* Circulation, 1999, 99, p.1132.
10. *Helgason C., Wolf P.* Circulation, 1997, 96, p.701.
11. *Mosca L., Manson J., Sutherland S., Langer R., Manolio T., Barret-Connor E.* Circulation, 1997, 96, p. 2468.
12. *Pessina A.C., Serena L., Semplicini A.* Clin. Exp. Hypertens., 1996, 18, p. 3.
13. *Thorvaldsen, Kuulasmaa K., Rajakangas A-M., Rastenteite D., Sarti C., Wilhelmsen L.* Stroke, 1997, 28, p.500.
14. *Wittelman J., Grobbee D., Kok F., Hofman A., Valkenburg H.* BMJ, 1989, 298, p.642.

Провоспалительные цитокины ИЛ-6 и ФНО- α у оперированных по поводу хронического калькулезного холецистита и язвенной болезни желудка

Г. М. Пирузян, В. А. Мкртчян

Медицинский центр "Эребуни"

375087 Ереван, ул. Титоградян, 14

Ключевые слова: хронический калькулезный холецистит, язвенная болезнь желудка, цитокины, интерлейкин-6, фактор некроза опухоли- α , послеоперационные осложнения

За последние годы в патогенезе хирургических заболеваний большое значение придается цитокинам. В этом плане особого внимания заслуживают провоспалительные цитокины: интерлейкин-1 (ИЛ-1), интерлейкин-6 (ИЛ-6), α -фактор некроза опухоли (ФНО- α), которые являются маркерами развития воспалительных процессов.

ИЛ-6 является достоверным маркером микробной перитонеальной токсемии, поскольку через два часа после поступления полисахаридов в кровоток его уровень повышается в 1000 раз [1]. Сходным образом повышается и уровень ФНО- α и ИЛ-1. В развитии послеоперационных осложнений воспалительного характера роль этих цитокинов во многом сходна и заключается в следующем: индукции клеточного апоптоза; генерации активных форм кислорода, NO, ONO₂, супероксидных радикалов; обеспечении цитотоксической функции; осуществлении клеточной деградации; участии местной и системной воспалительной реакции, с чем связан синтез белков острой фазы; хемотаксисе клеток в очаг воспаления; активации макрофагов и нейтрофилов и возникновении лихорадки; угнетении кроветворения; подавлении клеточного звена иммунитета.

Данные ряда авторов свидетельствуют, что ФНО- α , выделяющийся при травмах и сепсисе, является одним из основных медиаторов реакции острой фазы тканевого повреждения и часто повышается в послеоперационном периоде, усиливая выработку других цитокинов (ИЛ-2, -6, -8) [2, 6, 9].

Главным источником ФНО- α являются активированные макрофаги. Кроме макрофагов, ФНО- α высвобождается также лимфоцитами, фибробластами, нейтрофилами, гладкомышечными клетками, мастоцитами, одипоцитами [5, 7].

Провоспалительный цитокин ИЛ-6 продуцируется различными клетками организма, включая лимфоциты, моноциты, фибробласты, эндотелиальные клетки, и является единственным цитокином, который может стимулировать синтез всех острофазовых протеинов, вовлеченных в воспалительный ответ – С-реактивного белка, сывороточного амилоида А, фибриногена, 1-химотрипсина и гаптоглобина [3, 4, 8].

Для ранней идентификации воспалительного процесса часто используют иммунологические тесты, которые позволяют с высокой точностью определить начало развития послеоперационных инфекционных осложнений, в том числе и перитонита [1].

Материал и методы

Под наблюдением находились 267 больных хроническим калькулезным холециститом (ХКХ) (I группа) и 126 язвенной болезнью желудка (ЯБ) и двенадцатиперстной кишки (ДПК) (II группа).

У 132 больных I группы и 60 – II группы основному заболеванию сопутствовала ишемическая болезнь сердца.

Предметом нашего исследования стали цитокины ИЛ-6 и ФНО- α , которые являются представителями иммунологических маркеров воспаления (табл. 1 и 2).

Уровень цитокинов в плазме крови определяли методом ELISA на анализаторе "Stat-Fax 303 Plus" (США) с использованием коммерческих наборов. Образцы венозной крови собирали в объеме 3–5 мл в гепаринизированные вакуинированные пробирки. При этом необходимый объем составлял 1 мл.

Для постановки опыта кровь разводили 1:10 в среде RPM1 1640, переносили по 100 μ л в лунки и в каж-

дую из них добавляли по 900 μ l среды с антибиотиками (общий объем лунки 1 мл). Затем добавляли ЛПС в концентрации 10 μ l/ лунку, маркировали и помещали в инкубатор. После инкубации (20 часов, 3 и 7 дней) получали супернатант, в котором измеряли уровень цитокина.

Нормальный уровень для ФНО- α – до 20 пг/мл, для ИЛ-6 – до 30–40 пг/мл.

Результаты и обсуждение

В табл. 1 приведены данные по ИЛ-6, уровень которого изучали непосредственно перед операцией, через 3 и 10 дней после оперативного вмешательства. Результаты исследований показали повышенный уровень ИЛ-6 в группах больных с ХКХ и ЯБ по сравнению с практически здоровыми лицами. Наиболее высокий уровень ИЛ-6 зарегистрирован у больных,

Таблица 1

Уровень ИЛ-6 в крови больных в динамике

Группа обследованных		Число исследований	Уровень ИЛ-6		
			до операции	после операции на 3-й день	после операции на 10-й день
I n=267	ХКХ без ИБС n=135	43	n=17 60.2 \pm 5.1	n=16 78.4 \pm 5.2	n=10 44.3 \pm 2.2
	ХКХ с ИБС n=132	51	n=17 74.8 \pm 5.3	n=21 92.6 \pm 7.0	n=13 45.3 \pm 3.8
II n=126	ЯБ без ИБС n=66	46	n=14 64.5 \pm 4.3	n=19 76.2 \pm 6.1	n=13 48.9 \pm 3.4
	ЯБ с ИБС n=60	44	n=18 74.6 \pm 6.3	n=15 94.6 \pm 7.2	n=11 48.6 \pm 3.3
Практически здоровые		20	35.1 \pm 4.2		
P		P ₁₋₂ P ₃₋₄	<0.05 >0.05	<0.05 <0.01	<0.05 >0.05

P₁₋₂ – достоверность между подгруппами ХКХ

P₃₋₄ – достоверность между подгруппами ЯБ

Таблица 2

Уровень ФНО- α в крови больных в динамике

Группа обследованных		Число исследований	Уровень ФНО- α		
			до операции	после операции на 3-й день	после операции на 10-й день
I n=267	ХКХ без ИБС n=135	51	n=18 29.3 \pm 1.6	n=19 34.3 \pm 1.6	n=14 21.4 \pm 1.2
	ХКХ с ИБС n=132	57	n=21 34.2 \pm 1.5	n=23 39.6 \pm 1.8	n=13 23.4 \pm 1.7
II n=126	ЯБ без ИБС n=66	54	n=19 32.6 \pm 2.0	n=21 39.4 \pm 2.2	n=14 23.8 \pm 1.4
	ЯБ с ИБС n=60	63	n=23 36.6 \pm 2.2	n=24 43.4 \pm 2.1	n=16 24.5 \pm 1.3
Практически здоровые		20	18.6 \pm 0.7		
P		P ₁₋₂ P ₃₋₄	>0.05 >0.05	>0.05 >0.05	>0.05 >0.05

P₁₋₂ – достоверность между подгруппами ХКХ

P₃₋₄ – достоверность между подгруппами ЯБ

у которых в дальнейшем развивались послеоперационные осложнения. К 10-му дню исследования выявлялось снижение уровня данного цитокина, не дошедшего, однако, до показателей практически здоровых лиц.

Сходная динамика выявлена и при изучении уровня ФНО- α (табл. 2). Здесь также повышение уровня цитокина наблюдалось в дооперационном периоде и через 3 дня после хирургического вмешательства. К 10-му дню исследования снижение уровня ФНО- α носило достоверный характер по сравнению с предшествующими показателями.

Таким образом, изучение в динамике уровня провоспалительных цитокинов позволяет своевременно диагностировать послеоперационные осложнения и судить об эффективности проведенных лечебных мероприятий.

Внедрение методов по определению содержания провоспалительных цитокинов несколько затруднено (из-за дорогостоящей аппаратуры и реактивов), однако их применение достоверно повышает эффективность дооперационного прогнозирования развития осложнений инфекционного генеза.

Поступила .19.03.03

Նախաբորբոքային ցիտոկիններ ինտերլեյկին-6-ը և ուռուցքի մեռուկացման α -գործոնը խրոնիկական քարային խոլեցիստիտի և սրամոքսի խոցային հիվանդության առիթով վիրահատված հիվանդների մոտ

Գ. Մ. Փիրուզյան, Վ. Ա. Մկրտչյան

Հետազոտվել են խրոնիկական քարային խոլեցիստիտով 267 և սրամոքսի ու տասներկուամստյա աղու խոցային հիվանդությամբ 132 հիվանդներ: Նրանցից 192-ի մոտ վիրաբուժական հիվանդությունը ընթացել է սրտի իշեմիկ հիվանդության ֆոնի վրա: Նախա- և հետովիրահատական շրջաններում հիվանդների ար-

յան շիճուկում որոշված ցիտոկիններ ինտերլեյկին-6-ի և ուռուցքի մեռուկացման α -գործոնի մակարդակը, որը գործնականորեն առողջ մարդկանց համեմատությամբ բարձր է, վիրահատությունից 10 օր անց բավականին իջնում է՝ մնալով նորմայից քիչ բարձր:

Pre-inflammation cytokines interleukin-6 and TNF- α in patients operated for chronic calculous cholecystitis and ulcerous disease

G. M. Piruzyan, V. A. Mkrtchyan

Patients with chronic calculous cholecystitis (267) and with ulcerous disease (132) underwent exercise testing. Among these patients there were 192 patients with known IHD. In the pre- and post-intervention periods in their

blood plasma cytokines interleukin-6 and TNF- α levels, which had been higher than in healthy individuals, 10 days after intervention lowered staying a bit higher than the norm.

Литература

1. Гаин Ю.М., Леонович С.И., Завида К.В. и др. Иммуный статус при перитоните и пути его патологической коррекции (руководство для врачей). Минск, 2001.
2. Пинегин Б.В., Андропова Г.М., Хашилов З.М. Все, что известно на сегодня о цитокинах. *Практ. врач*, 1996, 3, с. 13.
3. Balloy S.P., Lozanski G. *Cytokine*, 1992, 4, 5, 361.
4. Castell J. V., Gomez-Lechon M. J., David M. et al. *FEBS Lett.*, 1989, 24, 2, p.237.
5. Chensue S.W., Remick D.G., Shmyr-Forsch C. et al. *Am. J. Pathol.*, 1988, 133, 3, p. 564.
6. Jansen N.J. G., Van Overen W. et al. *Ann. Thorac. Surg.*, 1992, 54, p. 744.
7. Kapadia S., Lee J.R., Torre-Amione G. et al. *J. Clin. Invest.*, 1995, 96, 2, p.1042.
8. Kishimoto T. *Blood*, 1989, 71, 1, p. 1.
9. Markewitz A., Faist E., Lang S. *Ann. Thorac. Surg.*, 1993, 55, p. 389.

Факторы риска рецидивирования детского уролитиаза в Армении

Н.А. Ариканц, А.А. Саркисян, А.С. Баблоян

Медицинский комплекс "Арабкир", кафедра детской хирургии НИЗ

375014 Ереван, ул. Мамиконянца, 30

Ключевые слова: уролитиаз, рецидив, дети, Армения

Уролитиаз является одним из наиболее распространенных заболеваний мочевой системы у детей в Армении и характеризуется склонностью к рецидивированию [1,8]. Считается, что частота рецидивирования у детей меньше, чем у взрослых – 4–17% [2,5,6]. Из многочисленных факторов, влияющих на этот показатель, наиболее значимыми являются: этиология заболевания, метод удаления камня, наличие инфекции мочевой системы, длительность катанестического наблюдения и др. Последний можно считать наиболее важным, поскольку детский уролитиаз часто рецидивирует уже во взрослой жизни [7].

Целью настоящей работы явилась оценка роли отдельных факторов риска в рецидивировании уролитиаза у детей армянской популяции.

Материал и методы

Обследовано 254 ребенка в возрасте от 1 до 15 лет с уролитиазом, из которых катанестическое наблюдение сроком от 1 до 12 лет (в среднем $3,3 \pm 0,28$ лет) удалось установить у 133, что было обусловлено высоким уровнем миграции населения и существенными транспортными проблемами, затрудняющими приезд больных из отдаленных регионов Армении. По той же причине регулярность посещений часто была недостаточна для осуществления адекватного контроля за метафилактикой. Минимальный срок наблюдения равнялся 1 году. В течение 2 лет наблюдали 85; 3 лет – 61; 4 лет – 42; 5 лет – 25; 6 лет – 21; 7 лет – 17; 8 лет – 16; 9 лет – 13; 10 лет – 11; 11 лет – 9; 12 и более лет – 7 больных.

Состав конкрементов определяли методом инфракрасной спектроскопии с помощью спектрографа фирмы Perkin Elmer (Германия) в лаборатории экспериментальной урологии Университета г. Бонна, Германия (руководитель – профессор А. Гессе) и в лаборатории уролитиаза МК "Арабкир". В зависимости от состава камней были даны соответствующие рекомендации по питанию [3]. Тридцать шесть больных с инфекционными камнями получили антибактериальную терапию с последующей длительной химиопрофилакти-

кой. Четырем пациентам с конкрементами из цистиана и 12 – из мочевой кислоты проведено ошелачивание мочи цитратами ($0,15 \text{ г/кг/сут}$). В связи со сложностью длительного непрерывного контроля, особенно за детьми из отдаленных регионов Армении, мы могли только условно допустить, что все рекомендации пациентами были выполнены.

Концентрацию кальция, оксалата, цитрата, мочевой кислоты исследовали во второй утренней порции мочи натошак методом ионной хроматографии в лаборатории биохимии Университетской детской клиники г. Цюриха, Швейцария (руководитель – доктор Н. Блау). Данные выражали в молярном соотношении к креатинину мочи. Из вышеперечисленных параметров с помощью компьютерной программы EQUIL 3 вычисляли индекс сатурации оксалата кальция [10]. В качестве контроля использовали данные исследования 139 здоровых детей. Статистическая обработка результатов исследований проводилась с помощью компьютерной программы Microsoft EXCEL.

Результаты и обсуждение

Полученные нами данные свидетельствуют, что вероятность выявления рецидивов обусловлена длительностью наблюдения.

Частота рецидивирования в зависимости от сроков представлена на рис. 1. К концу наблюдения новые конкременты были выявлены у 24 (18%) пациентов, что соответствует результатам исследований с аналогичной длительностью наблюдения [5].

Для определения факторов риска повторного образования камней мы сравнили ряд параметров у больных с однократным эпизодом заболевания и с рецидивами (таблица). Возраст пациента в начале заболевания и пол не играли существенной роли. Длительность наблюдения за пациентами с рецидивирующим уролитиазом была значительно продолжительнее ($5,57 \pm 0,98$ лет), чем у детей с единичными камнями ($2,7 \pm 0,24$ лет; $p < 0,01$).

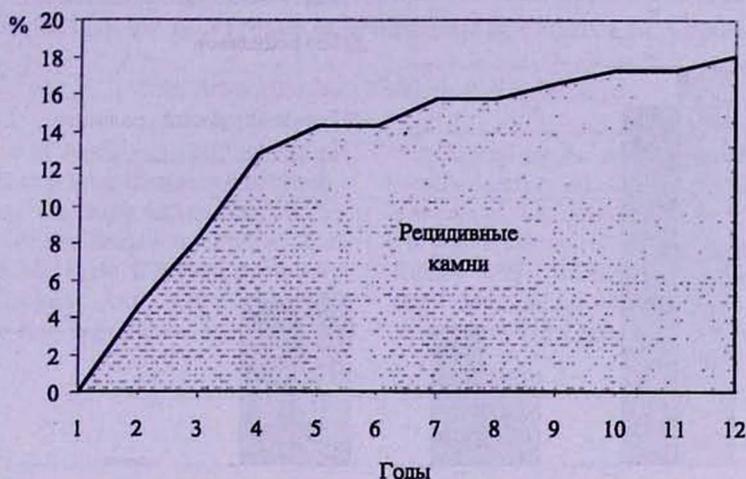


Рис. 1. Частота рецидивирования детского уролитиаза в зависимости от длительности наблюдения

Таблица

Сравнительная характеристика пациентов с однократным эпизодом и рецидивами уролитиаза

Показатели	Рецидив (n=24)	Без рецидива (n=109)
Возраст в начале заболевания (г)	7,9±1,2	7,6±0,4
Мальчики (%)	75	71
Длительность наблюдения (г)	5,57±0,98*	2,7±0,24
Состав первичных камней (%)		
Оксалат кальция	46	64
Струвит	17	20
Фосфат кальция	4	9
Ураты	16	7
Цистин	17*	0
Показатели мочи (моль/моль)		
Кальций/креатинин	0,61±0,09	0,5±0,04
Оксалат/креатинин	0,07±0,01	0,078±0,006
Цитрат/креатинин	0,255±0,038	0,298±0,036
Мочевая кислота/креатинин	0,45±0,08	0,43±0,04
Магний/креатинин	0,51±0,08	0,55±0,04
Фосфор/креатинин	2,85±0,58	2,85±0,21
pH	5,93±0,15	6,1±0,07
Сатурация оксалата кальция (Ед)	17,4±3*	11±1,16

* p < 0,05

Достоверная разница в соотношении различных соединений в составе первичных конкрементов в двух группах была зафиксирована только в отношении цистина. В целом, при средней продолжительности наблюдения 3,3±0,28 лет вероятность рецидивирования в зависимости от состава конкрементов по возрастающей составила 10% у больных с камнями из фосфата кальция, 14% – из оксалата кальция, 15% – из струвита, 33% – из уратов и 100% – из цистина. Рецидивирующий уролитиаз при наличии метаболических заболеваний неоднократно описан в литературе [7,9]. В наших наблюдениях у пациентов с цистинурией (4) и первичной гипероксалурией I типа (1) отмечены многочисленные эпизоды камнеобразования.

Следует отметить, что не у всех пациентов состав рецидивных камней был аналогичен таковому первичных конкрементов. Так, из 3 больных с первичными камнями из оксалата кальция у 2 повторные камни были из струвита и у 1 из мочевой кислоты. У последнего пациента имелся клапан задней уретры. У одного ребенка первичный и рецидивный конкременты состояли соответственно из урата аммония и фосфата кальция. Оба имели инфекционную природу. В одном случае у пациента с струвитным уролитиазом и гиперкальциурией образовался оксалатно-кальциевый рецидивный конкремент.

Открытым остается вопрос о роли умеренных обменных нарушений в образовании повторных конкрементов. Исследование экскреции отдельных литогенных субстанций и ингибиторов кристаллизации мочи не давало возможности предопределить риск рецидивирования уролитиаза. Единственным показателем, существенно различающимся в двух группах был индекс сатурации оксалата кальция, который был значи-



Рис. 2. Частота рецидивирования детского уролитиаза в зависимости от метода удаления конкрементов

тельно выше у детей с рецидивными конкрементами ($17,4 \pm 3$ против $11 \pm 1,1$; $p < 0,05$) (таблица). Наши данные совпадают с данными литературы о возможности широкого использования показателя индекса сатурации оксалата кальция для оценки риска развития уролитиаза, его рецидивов, нефрокальциноза, микрогематурии и других состояний, связанных с кристаллурией [4].

Метод удаления конкрементов также не играл существенной роли в развитии рецидивов уролитиаза. Нами отмечена только небольшая тенденция к более частому образованию повторных конкрементов у пациентов после дистанционной литотрипсии (рис. 2).

Обратная тенденция выявлена в отношении больных, подвергшихся открытому оперативному вмешательству. Однако эти различия были незначительными.

Таким образом, детский уролитиаз в результате метаболических заболеваний (цистинурия, первичная гипероксалурия I типа) практически всегда имеет рецидивирующее течение. Единственным показателем мочи, характеризующим риск повторного образования конкрементов является индекс сатурации оксалата кальция. Частота рецидивирования уролитиаза находится в прямой зависимости от длительности катамнестического наблюдения и не зависит от метода удаления камней.

Поступила 18.04.03

Նայաստանում միզաքարային հիվանդության ռեցիդիվների ռիսկի գործոնները երեխաների մոտ

Ն.Ա. Արիկյանց, Ա.Ա. Սարգսյան, Ա.Ս. Բարլոյան

Միզաքարային հիվանդության ռեցիդիվները հաճախ հանդիսանում են երկարատև և շարունակական բուժում պահանջող խնդիր: Աշխատանքի նպատակն է եղել որոշել երեխաների մոտ կրկնվող միզաքարային հիվանդության ռիսկի գործոնները:

Հետազոտվել է 254 երեխա, որոնցից 133-ը գտնվել են հսկողության տակ $3,3 \pm 0,28$ տարիների ընթացքում (1-12 տարի): Հիվանդության ռեցիդիվ դիտվել է մոտ 18% դեպքերում և կախված չի եղել հիվանդների տա-

րիքից, սեռից և քարի հեռացման մեթոդից: Ռեցիդիվ են ունեցել բոլոր մետաբոլիկ հիվանդություններով երեխաները (առաջնային հիպերօքսալուրիա I-ին տիպի, ցիստինուրիա): Կրկնվող քարերի ժամանակ միակ ռիսկի գործոն է հանդիսացել մեզի կալցիում օքսալատի սատուրացիայի ինդեքսը: Հաստատվել է ուղակի կապ հսկողության տևողության և կրկնակի քարերի առաջացման հաճախականության միջև:

Risk factors for recurrence of urolithiasis in children of Armenia

N.A. Arikants, A.A. Sarkissian, A.S. Babloyan

Urolithiasis is common in Armenian children. Stone recurrence is often counted as a long-term problem requiring re-treatment. The aim of the study was to identify the risk factors for recurrence of urolithiasis in children. Out of 254 patients examined 133 were followed up during $3,3 \pm 0,28$ years (range 1-12 years). At the end of the study the renal stone recurrence rate approached 18% and did

not depend on the age, sex of the patients and the intervention performed. Recurrent stones were found in all the patients with metabolic diseases (e.g. primary hyperoxaluria type I, cystinuria). The only factor representing risk for kidney stone recurrence was the calcium oxalate saturation index. There was a direct correlation between the duration of the follow-up and the stone recurrence rate.

Литература

1. *Bihl, Meyers A.* Lancet, 2001; 358, 651-656.
2. *Coe F.L., Parks J.H.* Hosp. Pract., 1986; 21: 49-57.
3. *Hesse A., Tiselius H.G., Jahnen A.* Urinary stones: diagnosis, treatment and prevention of recurrence. Karger, 1997.
4. *Hoppe B., Jahnen A., Bach D., Hesse A.* J. Urol., 1997, 158: 557-559.
5. *MacDonald I., Azmy A.F.* Br. J. Urol., 1988; 61: 395-398.
6. *Nunziata V., Di Giovanni G., Giannattasio R. et al.* Br. J. Urol., 1991; 68: 125.
7. *Rainer D., Leumann E.P., Stauffer U.* Helv. Paediatr. Acta, 1980; 35: 301.
8. *Sarkissian A., Babloyan A., Arikants N. et al.* Pediatr. Nephrol., 2001; 16: 728.
9. *Tangnaratchakit K., Ariyaparakai W., Tapaneya-Olarn W. et al.* J. Med. Assoc. Thai, 2002; 85 Suppl. 4: S1281.
10. *Werness P.G., Brown C.M., Smith L.H., Finlayson B. J.* Urol., 1985; 134: 1242.

Причины развития и профилактика ранних специфических осложнений аорто-бедренных реконструктивных операций

В.М. Агабекян

Центр хирургии сосудов РМЦ «Армения»

375078, Ереван, ул. Маркаряна, 6

Ключевые слова: аорто-бедренная реконструкция, специфические осложнения, профилактика и лечение осложнений

В настоящее время значительно улучшены результаты лечения окклюзионных поражений на аорто-бедренном сегменте, однако результаты операций ещё далеки от совершенства, количество летальных исходов и непредвиденных ампутаций остается довольно высоким, что диктует необходимость изыскания более эффективных путей их предупреждения.

В данной работе нами проанализированы причины развития специфических осложнений после аортобедренных реконструкций и предложены подходы для их предупреждения и улучшения результатов данных операций.

Материал и методы

Проведен клинический анализ результатов 176 реконструктивных операций аорто-бедренного сегмента, выполненных нами в период с 1987 по 2002 г. в Центре хирургии сосудов РМЦ «Армения». Среди оперированных больных преобладали мужчины (около 95%). Средний возраст пациентов составил 64,2 года.

Причинами поражения артериального русла в основном были: облитерирующий атеросклероз – у 153 (87%) больных, в 18 (10,2%) наблюдениях – неспецифический аортоартериит, в 5 (2,8%) – тромбоз бифуркации аорты. Из сопутствующих заболеваний преобладали ИБС, сахарный диабет, хронические заболевания легких и почек. Некоторые больные имели по 2–3 сопутствующих заболевания. Для оценки регионарной гемодинамики, выбора показаний и методики хирургической реваскуляризации использовались ультразвуковая доплерография, дуплексное сканирование сосудов с цветным доплеровским картированием и рентгеноконтрастная ангиография.

По поводу облитерирующего заболевания II стадии (по классификациям R. Fontaine и А.В. Покровского) выполнено 92 (52,3%) операции, 58 (33%) вме-

шательств произведено по поводу заболевания III стадии и 26 (14,7%) – в связи с IV стадией. Из них у 66 пациентов произведено аорто-бифеморальное протезирование (АБП) или шунтирование (АБШ), а у 110 (62 справа и 48 слева) – одностороннее аорто- или илео-феморальное протезирование или шунтирование. В качестве протеза использовались советские протезы фирмы «Север» и американские PTFE протезы (Gore-Tex и Bard).

Результаты и обсуждение

У большинства оперированных (около 87%) наблюдались хорошие непосредственные результаты операций. К ним относятся пациенты, у которых полностью сохранилась проходимость эксплантата, исчезли клинические проявления заболевания и отмечена положительная динамика (отсутствие болей в покое, уменьшение степени перемежающейся хромоты, отторжение некротических тканей, заживление или уменьшение трофических язв). Ампутации выполнены 9 больным (5,1%). В раннем послеоперационном периоде (до выписки больного из стационара на амбулаторное лечение) летальность составила 7,95% (по данным литературы от 1,9 до 9%) [2,3,11].

Основной причиной летальных исходов и неудовлетворительных результатов явились специфические осложнения (тромбозы, нагноения и кровотечения), развившиеся в ближайшем послеоперационном периоде у 36 (20,4%) больных. По данным различных авторов, число специфических осложнений доходит до 40%. Среди них наибольший удельный вес (5–25%) имеет тромбоз зоны реконструкции или дистально расположенных артерий [2,3,9,10], явившийся причиной выполнения нами 20 (11,3%) (11 после АБП) повторных вмешательств, в результате чего кровоток удалось восстановить у 14 больных, 2 больных умерли из-за сочетания тромбоза с забрюшинным кровоте-

чением, а у 4 (2 после АБШ) пришлось ампутировать конечность. В 12 наблюдениях тромбоз локализовался в зоне реконструкции, в 6 — в сосудах дистальнее АБШ реконструированного сегмента и в 2 — в артериях контрлатеральной конечности.

Несмотря на то, что в результате использования современных методов диагностики и совершенствования хирургической техники достигнуты удовлетворительные результаты лечения больных с ранними ретротромбозами, частота этих осложнений вызывает неудовлетворенность. Остаются нерешенными многие аспекты этиологии и способы профилактики ранних послеоперационных тромбозов.

Наиболее частой причиной раннего послеоперационного тромбоза после артериальных реконструкций была тактическая ошибка, связанная с неадекватной оценкой состояния дистального сосудистого русла пораженной конечности и, следовательно, с переоценкой показаний к реконструктивным вмешательствам (10). Второй причиной тромбоза в 6 случаях явились технические погрешности (повреждение и отслойка интимы при неадекватном выполнении эндалтерэктомии, сужение дистального анастомоза, перегибы ветвей эксплантата, неполностью удаленный проксимальный тромб, эмболия артерий контрлатеральной конечности фрагментами тромба при тромбэктомии из аорты и т.д.). В остальных случаях причиной тромботического осложнения оказались гемокоагуляционные нарушения и стойкая артериальная гипотония во время операции и ближайшие часы после нее. По данным ряда авторов, помимо вышеуказанных причин, иногда тромбозы развиваются идиопатично. Это связано с нарушением интимальных механизмов в зоне артериальной реконструкции и развивается даже в случаях, когда операция в техническом отношении выполнена безупречно и тромбогенез не может быть объяснен операционной травмой [5,13,15].

Учитывая вышесказанное, для профилактики раннего послеоперационного тромбоза необходимо тщательно соблюдать все правила реконструктивных операций, начиная от выбора тактики операций и заканчивая послеоперационным ведением больного. Для определения хирургической тактики необходима (по возможности) более точная оценка пораженности дистального артериального русла путем ангиографии. Выявлена зависимость между частотой ранних тромботических осложнений и исходным состоянием магистрального артериального русла на голени. Чем более выраженными были ангиографические признаки поражения дистального артериального русла (в том числе и ГБА) конечности, тем выше оказался риск раннего тромбоза после реконструкции. При восстановлении кровотока в глубокую артерию бедра мы считаем обязательным выделение и ревизию ее ствола, так как именно здесь часто локализуются атеросклеротические бляшки. Несмотря на достаточно хо-

рошо разработанную технику реконструктивных операций, для профилактики тромбозов имплантируемых эксплантатов необходимо соблюдать: точную ориентацию ветвей эксплантата по длине и оси для профилактики удлинения и перекручивания его; тщательное замачивание браншей протеза перед проведением их в забрюшинном пространстве; обязательное отсасывание тромбов и сгустков из просвета эксплантата перед формированием анастомозов с артериями; адекватное формирование анастомозов протеза с артериями.

Инфицирование сосудистых трансплантатов и анастомозов (глубокая раневая инфекция) в реконструктивной хирургии является самым грозным осложнением раннего послеоперационного периода. Она несет не только угрозу потери конечности, но и предопределяет высокую летальность из-за возможности возникновения аррозивного кровотечения. Сложность выбора хирургической тактики при данной патологии сопряжена с необходимостью удаления инфицированного трансплантата или его части и при возможности одномоментным восстановлением кровотока в конечности [8]. Число инфекционных осложнений, по данным литературы, колеблется от 2 до 10%. При этом частота ампутаций конечности крайне высока (до 79%) [6-8].

В наших наблюдениях в ближайший месяц после первичной операции нагноение послеоперационной раны с инфицированием протеза было отмечено у 10 больных (5,6%). Из них у 3 произошло инфицирование забрюшинного протеза (после подвздошно-бедренного шунтирования). А у остальных имелось нагноение дистальной части протеза. Клиническими особенностями раннего инфицирования протезов и анастомозов было наличие выраженных общих и местных признаков гнойного воспаления, склонность к развитию аррозивных кровотечений и сепсиса. Все пациенты были прооперированы после небольшой предоперационной подготовки, заключающейся в усилении защитных свойств организма и снижении гнойного воспаления в области раны. При нагноении забрюшинного эксплантата у 3 пациентов произвели его полное удаление и атипичное или экстраанатомическое (перекрестное бедрено-бедренное) шунтирование. Из них двое умерли из-за гнойной интоксикации вследствие генерализации инфекции. При частичном инфицировании в зоне дистального анастомоза у 7 больных была произведена резекция протеза или его бранши вне зоны инфицирования. Из них у 2 пациентов при нефункционирующем протезе и компенсации кровообращения кровотока в конечности не восстанавливался, а у 5, учитывая общее состояние и выраженность гнойного процесса, было выполнено частичное удаление протеза и наложение промывных дренажей без восстановления кровотока в конечности, которое привело к высокой ампутации конечности из-за острой ишемии. У 2 больных имело место аррозивное

кровотечение, которое прекратилось после вмешательства. Таким образом, результаты лечения не были обнадеживающими. Во всех случаях причинами нагноения являлись интраоперационное инфицирование при длительных и травматичных операциях и отсутствие достаточной предоперационной подготовки [9-12,14].

В профилактике гнойной инфекции мы главную роль отводим борьбе с внутригоспитальной инфекцией, строжайшему соблюдению асептики, сокращению длительности операции, использованию антибиотиков, отдавая предпочтение интраоперационному применению ударных доз антибиотиков широкого спектра действия. При нагноении брюшинной части эксплантата единственным методом лечения мы считаем полное удаление протеза и обходное или экстраанатомическое шунтирование с широким дренированием ложа и гнойных ран в сочетании с ирригационно-аспирационным методом ведения ран и направленной общей и местной антибактериальной и иммуностимулирующей терапией (УФО крови, фракционный плазмаферез, ГБО-терапия).

Кровотечение является сравнительно редким, но серьезным осложнением в раннем периоде после аорто-бедренных реконструкций. По разным литературным данным, оно составляет 2-7% всех случаев осложнений [2,3,9]. Нами наблюдалось 6 (3,4%) случаев послеоперационных первичных кровотечений. У 3 из них оно было умеренным, проявлялось брюшинной гематомой и закончилось выздоровлением. У 2 больных кровотечение в результате недостаточности швов дистальных анастомозов было остановлено укреплением анастомоза дополнительными швами и использованием пластического материала. Один больной умер на второй день после АБШ на фоне острой сердечной недостаточности. На аутопсии обнаружен массивный гемоперитонеум в результате недостаточности задней стенки проксимального анастомоза. В восьми

случаях кровотечения развивались вторично, на фоне тромбоза (6) и инфекции эксплантата (2). После проведения вторичной тромбэктомии у 4 больных кровотечение быстро купировалось, а 2 пациента умерли в результате диффузного кровотечения из брюшинной клетчатки в результате применения антикоагулянтов после тромбэктомии. Кровотечение, вызванное инфицированием эксплантата, было прекращено после удаления протеза и дистальной перевязки реконструированных артерий.

По нашим и литературным данным [1-4], основными причинами послеоперационных кровотечений являются хирургические ошибки: недостаточная герметичность швов анастомозов, травма сосудов брюшинной клетчатки при проведении ветвей эксплантатов, ранение сосудов (чаще венозных) при выделении аорты и артерий и другие. Имеет значение также применение антикоагулянтов, однако частота подобных случаев большинством авторов признается небольшой [2,3]. В предупреждении ранних послеоперационных кровотечений большое внимание мы придаем дальнейшему совершенствованию оперативной техники, сокращению длительности операции, использованию аппарата аутогемотрансфузии для адекватного возмещения интраоперационной кровопотери, строгому контролю уровня управляемой гемодилуции, применению антикоагулянтов в малых дозах с сочетанием с низкомолекулярными декстранами в первые сутки после операций.

Таким образом, непосредственные результаты аортоподвздошных реконструктивных операций могут быть значительно улучшены путем использования эффективных мер профилактики специфических осложнений, направленных на дальнейшее совершенствование хирургической тактики и техники оперативных пособий, коррекцию системы гемостаза, борьбу с инфекцией.

Поступила 30.06.03

Աորտա-ազդրային հատվածի վերակառուցողական վիրահատությունների վաղ շրջանի բարդությունների առաջացման պարզաբանները և դրանց կանխարգելումը

Վ.Ս. Աղաբեկյան

Չնայած աորտա-ազդրային հատվածի 176 վերակառուցողական վիրահատություններից հետո դրական արդյունք դիտվել է մոտավորապես 87% դեպքերում, այնուամենայնիվ վիրահատությունների վաղ շրջանում առաջացող սպեցիֆիկ բարդությունների (վերակառուցվող հատվածի կամ ծայրամասային զարկերակների բրոմբոզ, արյունահոսություն և սինթետիկ պրոթեզի թարախակալում) տոկոսը դեռևս

մնում է բարձր (20.4%), պատճառ դառնալով վերջույթների անդամահատման և երբեմն էլ՝ հիվանդների մահվան: Ուստի, հրատապ է դառնում դրանց կանխարգելումը և բուժումը: Աորտա-ազդրային վերակառուցողական վիրահատությունների անմիջական արդյունքները կարելի է գզալի կերպով բարելավել և կրճատել հետվիրահատական մահացությունը, կիրառելով սպեցիֆիկ բարդությունների կանխարգելման

արդյունավետ միջոցներ՝ ուղղված վիրաբուժական տակտիկայի և տեխնիկայի հետազոտ կատարելա-

գործմանը, հետազոտի կարգավորմանը, ինֆեկցիայի դեմ պայքարին:

Causes of the early specific complications of aorto-femoral reconstructions and prevention of their development

V.M. Aghabekian

Our experience of the surgical treatment of chronic aorto-iliac occlusions in 176 patients has shown high efficiency of these interventions. Positive results were obtained in 87% of the cases. The main causes of unfavorable outcomes were acute thrombosis of the arteries and reconstruction zone (11.4%), hemorrhages (3.4%), in-

fectured prosthesis (5.6%). The results of the surgical treatment can be improved by prophylactic measures against specific complications, including the search for methods of improvement of operative technique and surgical tactics, correction of the hemostasis system, prevention of infection development.

Литература

1. Белов Ю.В., Степаненко А.Б. Хирургия, 1988, 11, с. 4.
2. Вахидов В.В., Князев М.Д. и др. Хирургическое лечение осложнений реконструктивных операций на аорте и артериях нижних конечностей. Ташкент, 1985.
3. Гусак В.К., Иваненко А.А., Яловецкий Д.М. и др. Вестник хирургии, 1987, 2, с. 43.
4. Кохан Е.П., Пинчук О.В., Савченко С.В. Ангиология и сосудистая хирургия, 2001, 2, с. 83.
5. Погосян С.Ш. Роль гемо-эндотелиального дисбаланса в развитии ишемического синдрома при обструктивных поражениях артерий нижних конечностей. Автореферат докт. дис. Ереван, 1997.
6. Покровский А.В., Светухин А.М., Чутин А.В. и др. Ангиология и сосудистая хирургия, 1996, 2, с. 72.
7. Ратнер Г.Л., Слуцкар Г.Е. Ангиология и сосудистая хирургия, 1995, 3, с. 107.
8. Червяков Ю.В. Ангиология и сосудистая хирургия, 2002, 3, с. 96.
9. Щеглов В.И., Хорев Г.Н. Вестник хирургии, 1987, 9, с. 63.
10. Щербюк А.Н., Шишкин Е.К., Ельков А.Н. и др. Вестник хирургии, 1987, 9, с. 93.
11. Уханов А.П., Щеглов В.И. Вестник хирургии, 1992, 7, с. 160.
12. Хенн И., Эбер К. Ангиология и сосудистая хирургия. 1996, с. 74.
13. Braun J. Zentralbe chir., 1988, 113, 7, p. 423.
14. Hicks R.C.J., Greenhaingh R.M. J. Surg. Endovasc. Surg., 1997, 14, p. 5.
15. Najafi H., Dyc W.S. et al. Arch. Surg., 1975, 110, p. 409.

Ներգանգային հեմատոմաների ախտորոշման և բուժման առանձնահատկությունները համակցված գանգուղեղային վնասվածքներով երեխաների մոտ

Մ.Մ. Մարտիրոսյան

Շտապ օգնության մանկական կլինիկական հիվանդանոց

375039, Երևան, Արտաշեսյան 46ա

Բանալի բառեր. մանկական տրավմատիզմ, համակցված վնասվածքներ, ներգանգային հեմատոմաներ, ախտորոշման առանձնահատկություններ

Ներգանգային հեմատոմաները գանգուղեղային վնասվածքների (ԳՈՒՎ) ոչ հաճախ հանդիպող սակայն սպառնալից բարդություններից են հատկապես երեխաների մոտ [1,5,8]: Մեկուսացված ԳՈՒՎ-ի դեպքում ներգանգային հեմատոմաների կլինիկական ախտորոշման և վիրաբուժական տակտիկայի հարցերը քննարկվել և լուսաբանվել են հայրենական և արտերկրի բազմաթիվ հեղինակների կողմից [3,4,6,9,10]: Երեխաների մոտ այդ նույն հարցերը հանդիսանում են քիչ ուսումնասիրված և վիճահարույց՝ պայմանավորելով նրանց արդիականությունը [2,4,7,10]:

Ներկա հետազոտության նպատակն է երեխաների մոտ համակցված ԳՈՒՎ-րի դեպքում ներգանգային հեմատոմաների ընթացքի և ախտորոշման առանձնահատկությունների, դրանցից բխող վիրաբուժական տակտիկայի ուսումնասիրումը:

Նյութը և մեթոդները

Աշխատանքը հիմնվել է համակցված ԳՈՒՎ-ով 430 երեխաների հիվանդության պատմագրերի և մահացու ելքերի դատա-բժշկական ակտերի վերլուծության վրա, որոնք բուժվել են Երևանի Շտապ

օգնության մանկական կլինիկական հիվանդանոցում (392 հիվանդ), մայրաքաղաքի և հանրապետության մարզերի տարբեր հիվանդանոցներում (38 հիվանդ) 1994-2001 թթ ընթացքում:

Մեր նյութերում ներգանգային հեմատոմաներ հանդիպել են 19 տուժածների (4.4%)՝ 14 տղայի և 5 աղջկա մոտ: Տուժածների հասակային կազմը հետևյալն է. 1-3 տար. - 3 երեխա; 4-7տար. - 5; 8-11տար. - 7; 12-15 տար. - 3; 7 երեխա ԳՈՒՎ ստացել էին կատատրավմայի, 9-ը՝ ավտո-տրանսպորտային պատահարների հետևանքով, 3 երեխա վնասվածքը ստացել էին ակնակապճի միջով գլխաղեղի մեջ սրածայր մետաղական առարկայի անցման հետևանքով:

Կլինիկա ընդունվելիս ոչ մի երեխայի մոտ գիտակցության պարզ վիճակ չի արձանագրվել: Գիտակցության թեթև շրմառություն դիտվել էր 1 տուժածի մոտ, խորը շրմառություն՝ 5, սուսորոգ վիճակ՝ 6, տարբեր խորության կոմա՝ 7 տուժածի մոտ: Տարբեր տեսակի հեմատոմաների մասին տվյալները ներկայացված են թիվ 1, իսկ արտագանգային վնասվածքների տեղակայումն ու ծանրության աստիճանը գլխաղեղի ճնշում ունեցող հիվանդների մոտ՝ թիվ 2 աղյուսակներում:

Աղյուսակ 1

Ներգանգային հեմատոմաների բնույթը գանգուղեղային համակցված ծանր վնասվածքներով տուժածների մոտ

Տեսակը	Հիվանդների թիվը	% հեմատոմաներով հիվանդների ընդհանուր թվից	% համակցված ԳՈՒՎ-ով հիվանդների ընդհանուր թվից
Էպիդուրալ	5	26.3	1,2
Ներգանգային	4	21.1	0,9
Մուրդուրալ	2	10,5	0,5
Բազմակի	7	36,9	1,6
Մութրուրալ հիդրոմա	1	5,2	0,2
Ընդամենը	19	100%	4,4%

Մեր կողմից ստացված տվյալները համեմատելով երեխաների մոտ մեկուսացված ԳՌՎ-ի դեպքում տարբեր տեսակի հեմատոմաների հաճախականության և կառուցվածքի վերաբերյալ M.A. Егунян-ի [4] կողմից կատարված հետազոտության արդյունքների հետ պարզել ենք, որ մեր դիտարկումների համաձայն, համակցված ԳՌՎ-ի դեպքում ներգանգային հեմատոմաները գրեթե 2 անգամ ավելի հաճախ են զարգանում, ընդ որում համակցված ծանր ԳՌՎ-ի դեպքում հեմատոմաների ընդհանուր կառուցվածքից բազմակի հեմատոմաները հանդիպում են 3 անգամ ավելի հաճախ (1.6%), քան մեկուսացված ԳՌՎ-ի ժամանակ (0,5%): Մեծահասակների մոտ, ըստ B.Д. Бурнхус-ի (1985) տվյալների, համակցված ԳՌՎ-ի դեպքում ներգանգային հեմատոմաների հաճախականությունը աճում է մոտ 5 անգամ:

Աղյուսակ 2

Ներգանգային հեմատոմաներով տուժածների մոտ արտազանգային վնասվածքների տեղակայումը և ծանրության աստիճանը

Վնասվածքի տեղակայումը	Վնասվածքներ		Գիտարկումներ	
	ծանր	ոչ ծանր	թիվ	%
Դիմա-ծնոտային շրջան	1	4	5	26,3
Կրծքավանդակ	1	1	2	10,5
Որովայնի խոռոչ	5	2	7	36,8
Վերջույթներ և կոնք	4		4	21,1
Արտազանգային բազմակի վնասվածքներ				
Ընդամենը	12	7	19	
%	63.2	36,8	100	100

Հիմնվելով արտազանգային վնասվածքների բնույթից կախված ներգանգային հեմատոմաների հաճախականության վերլուծության տվյալների վրա կարելի է նշել, որ ներգանգային հեմատոմաներով հիմնականում բարդանում են դիմային կմախքի և վերջույթների վնասվածքներով համակցված գանգուղեղային տրավմաները, ընդ որում, վերջիններիս դեպքում ներգանգային հեմատոմաները ավելի հաճախ են ուղեկցվել արտազանգային ծանր վնասվածքներով:

Արդյունքները և նրանց քննարկումը

Համակցված գանգուղեղային վնասվածքներով երեխաների մոտ ներգանգային հեմատոմաների կլինիկական-նյարդաբանական ախտանշանների ուսումնասիրությունը ցույց է տվել, որ կանարխիոն-դիսլո-

կացիոն համախտանիշի զարգացումն ունի իր առանձնահատկությունները, որոնցով էլ պայմանավորված են ախտորոշման և բուժական տակտիկայի զգալի դժվարությունները:

Հեղինակների մեծամասնության կարծիքով առանձնացված ներգանգային վնասվածքային հեմատոմաների ամենաբնորոշ ախտանիշը հանդիսանում է գիտակցության խանգարման փուլայնությունը, այլ կերպ «զուսավոր շրջանի» առկայությունը: Երեխաների մոտ վերը նկարագրված ախտանիշը ներգանգային հեմատոմաներին բնորոշողներից նույնպես ամենատանգրայինն է ու դիտվում է հիմնականում էպիդուրալ հեմատոմաների ժամանակ [2,9]:

Մեր դիտարկումների վերլուծությունը ցույց է տալիս, որ համակցված ծանր ԳՌՎ-ից առաջացած գլխուղեղի տրավմատիկ ճնշմամբ բուրբ հիվանդները ստացելու են ընդունվել գիտակցության խանգարումներով, ընդ որում նրանցից 11-ը (57.9%) գտնվել են սպորոզ կամ կոմատոզ վիճակում: «Լուսավոր շրջան» դիտվել է մեր հիվանդներից միայն 4 երեխայի մոտ (21.1%), ընդ որում 1-ի մոտ այն ունեցել է «ծավալում», իսկ 3-ի մոտ «ջնջված» ընթացք: «Լուսավոր շրջանի» զարգացումը տեղ է գտել էպիդուրալ հեմատոմայով 3, և ներուղեղային հեմատոմայով 1 հիվանդի մոտ:

Այսպիսով, գիտակցության խանգարումը համակցված ծանր ԳՌՎ-ի դեպքում ևս գլխուղեղի տրավմատիկ ճնշմանը բնորոշ ամենահաճախ հանդիպող ախտանշանն է, սակայն արտազանգային վնասվածքների առկայության դեպքում այն ունի որոշակի առանձնահատկություններ: Մեր նյութերի տվյալները վկայում են, որ վերոհիշյալ տուժածների մոտ տրավմայից հետո առաջացած գիտակցության առաջնային խանգարման տևողությունն ու խորությունը առաջին հերթին պայմանավորված են եղել գլխուղեղի առաջնային վնասվածքի ծանրությամբ, սակայն որոշ դեպքերում նրա վրա իրենց ազդեցությունն են ունեցել արտազանգային վնասվածքները և նրանց հետ կապված ախտաբանական պրոցեսները (տրավմատիկ շոկ, հիպոօքսիա և այլն):

Մեկուսացված ԳՌՎ-ի դեպքում ներգանգային հեմատոմաների կազմակերպման հավաստի ախտանիշներից է համարվում անիզոկորիան (բբերի անհավասարությունը): Մեր դիտարկումներում հեմատոմայի տեղակայման կողմում բբի լայնացում միդրիազ, հանդիպել է միայն 4 հիվանդի մոտ (21.1%) և հանդիսացել է միջին ուղեղի կողմնային ճնշման արդյունք: Առավել հաճախ հանդիպել է խիստ արտահայտված անիզոկորիան՝ մեկ կամ երկու բբի լույսային ռեակցիայի բացակայությամբ:

Պիրամիդալ անբավարարությամբ հանդես եկող գլխուղեղի օջախային ախտահարման նշաններ, սկսած անիզոտեֆրեսիայից մինչև հեմիպարեզ, ընդհուպ մինչև հեմիպլեգիա, դիտվել են 7 տուժածների մոտ: Հարկ է նշել, որ 2 հիվանդի մոտ դեմքի շրջանի վնասվածքային այտուցը, իսկ 9 հիվանդի մոտ

վերջույթների վնասվածքների առկայությունը զգալիորեն դժվարացրել են զանգուղեղային ներվերի և շարժական ուղրտի հետազոտությունն ու ստացված տվյալների մեկնաբանումը: 14 հիվանդի մոտ հայտնաբերվել են երկկողմանի ախտաբանական ներքանային ռեֆլեքսներ: 9 հիվանդի մոտ դիտվել են ակնագնդերի լողացող շարժումներ, շլուքյուն: Նշված ախտանիշները զանազան կերպերով է որպես ուղեղաբնային համախտանիշի արտահայտություն և մեծ տեղազրական և ախտորոշիչ նշանակություն չի ունեցել:

15 հիվանդի մոտ (78,9%) երկու ստանդարտ պրոնկցիաներում կատարված ռենտգենաբանական հետազոտությամբ հայտնաբերվել են զանգուղեղների կառուցվածքներ: Էպիդուրալ հեմատոմաներով 4 հիվանդների մոտ հայտնաբերվել են այդ իսկ կողմի ոսկրային վնասվածքներ: Մուրդուրալ և բազմակի հեմատոմաների դեպքում մեծ օրինաչափություն չի դիտվել: այդպիսի հիվանդների մոտ հաճախ դիտարկվել են զանգաթաղի օղակաձև կոտրվածքներ՝ անցումով դեպի զանգի հիմք և ծանր կոմատոզ վիճակ:

Բոլոր հիվանդների մոտ կատարվել է ԷԷ-հետազոտություն, որոնցից 3-ի մոտ (15,8%) ստացված արդյունքները հիմք չեն հանդիսացել ախտորոշման հաստատման համար: Գանգուղեղի ՀՇ քննություն նախքան վիրահատության կատարումը հնարավոր է եղել անցկացնել միայն 3 հիվանդի մոտ:

Կլինիկական-ռենտգենաբանական և ԷԷ-հետազոտության տվյալների հիման վրա, հիվանդների ընդունումից 1-6 ժամ անց կենսական ցուցումներով վիրաբուժական միջամտություն հաջողությամբ իրականացվել է 6 տուժածի մոտ. 2-ի մոտ հեռացվել են մեկուսացված սուր էպիդուրալ հեմատոմաները, 2-ի մոտ՝ սուրդուրալ հեմատոման և զանգուղեղի ներքաված կոտրվածքը, մեկ հիվանդի մոտ՝ սուրդուրալ հիդրոմա, և մեկի մոտ՝ ոչ ծավալուն էպիդուրալ հեմատոմա, ներուղեղային հեմատոմայի և սալջարդի օջախի հետ:

Մեկ հիվանդի մոտ՝ ՀՇ քննության հիման վրա սուրդուրալ հեմատոմայի հեռացում և զանգուղեղի դեկոմպրեսիա կատարվել է տրավմայից 2.5 ժամ անց, սակայն հաջորդ օրը հիվանդը մահացել է առանց գիտակցության գալու:

Ենթասուր ընթացքով էպիդուրալ հեմատոմայով 2 հիվանդի մոտ վիրաբուժական բուժում հաջողությամբ իրականացվել է ընդունումից 2-2.5 շաբաթ հետո:

Մեկ հիվանդի մոտ ընդունման 3-րդ օրը, ելնելով զանգուղեղի սուր դիսոկցիոն համախտանիշի զարգացումից, կատարվել է շտապ տրեպանացիա, սակայն էպիդուրալ հեմատոմայի ոչ տիպիկ տեղակայման հետևանքով վերջինս բաց է թողնվել: Ներուղեղային հեմատոմաներով 3 հիվանդի մոտ անց է կացվել պահպանողական բուժում, որի արդյունավետությունը հսկվել է կլինիկական-նյարդաբանական դինամիկ հետազոտությամբ, ամենօրյա ԷԷ- և կրկնակի ՀՇ-հետազոտություններով: Պետք է նշել, որ վերոհիշյալ

10 վիրահատություններից 3 դեպքում՝ (1՝ սուրդուրալ հեմատոմայի, և 2 ենթասուր էպիդուրալ հեմատոմայի հեռացման) միջամտությունը կատարվել է լայնացված ֆրեզային անցքից, մնացած դեպքերում հիվանդների ծանր վիճակը, ոսկրային վնասվածքների առկայությունը պայմանավորել է ռեզեկցիոն տրեպանացիայի ընտրությունը:

Մնացած 6 հիվանդի մոտ՝ գլխուղեղի ծանր սալջարդի և արտազանգային ծանր վնասվածքների առկայությամբ պայմանավորված ընդհանուր ծայրահեղ ծանր վիճակի, ինչպես նաև ոչ հստակ կլինիկական պատկերի և ՀՇ- քննության տվյալներ չունենալու հետևանքով վիրաբուժական միջամտություն չի իրականացվել, նրանք բոլորը մահացել են առաջին ժամերի և օրվա ընթացքում: Նրանց մոտ, ըստ դիախեռման տվյալների հայտնաբերվել են զանգի հիմի կոտրվածքներ, գլխուղեղի ջնջխման տարածում օջախներ և տարբեր տեղակայման բազմաթիվ ներզանգային հեմատոմաներ:

Մյսայիսով, մեր աշխատանքի նյութերի վերլուծության հիման վրա, համակցված ԳՈՒՎ-ի դեպքում կարելի է նշել ներզանգային հեմատոմաների կլինիկական պատկերի և նրանց նկատմամբ վիրաբուժական տակտիկայի հետևյալ առանձնահատկությունները.

ա) Գանգուղեղի ճնշման համախտանիշի զարգացումը արտազանգային ծանր վնասվածքների դեպքում, ի տարբերություն առանձնացված ԳՈՒՎ-րի, բնութագրվել է կլինիկական ընթացքի առավել սրությամբ, գիտակցության խորը առաջնային խանգարմամբ, ուղեղաբնային ֆունկցիաների դեկոմպրեսացիայի արագ զարգացմամբ, «լուսավոր շրջանի» տիպիկ պատկերի հազվադեպ և «ջնջված» արտահայտությամբ, հաճախ երկկողմանի օջախային նկրոնգիական ախտանիշների առկայությամբ: Գանգուղեղի տրավմատիկ ճնշում ունեցող և արտազանգային ծանր վնասվածքներով բոլոր հիվանդները կլինիկա են ընդունվել շատ ծանր՝ կլինիկական դեկոմպրեսացիայի ֆազայում:

բ) Բազմակի հեմատոմաների զգալի հաճախացում (դիտարկումների 36,9%-ը), որն ուղեղի սալջարդի օջախների և զանգի ներքաված կոտրվածքների հետ զուգակցված լինելու դեպքում պայմանավորում է ուղեղի ճնշման օջախների և գործոնների բազմակիությունը, որոնց արդյունքում՝ հիվանդների վիճակի սրընթաց վատացումը:

գ) Վերոհիշյալ հանգամանքների, ինչպես նաև ընդհանուր ծանր վիճակի և հաճախ ուղեկցող արտազանգային վնասվածքների հետևանքով կլինիկական-նյարդաբանական հետազոտության և նրա արդյունքների մեկնաբանման զգալի դժվարացում, որը պայմանավորել է ախտորոշիչ տրեֆինացիայի մեթոդին առավել հաճախ դիմելու անհրաժեշտությունը և վիրահատությունների՝ ռեզեկցիոն տրեպանացիայի եղանակով կատարումը:

Особенности диагностики и лечения внутричерепных гематом у детей с сочетанными черепно-мозговыми травмами

М.М. Мартиросян

Изучены истории болезни 430 детей с сочетанными черепно-мозговыми травмами (ЧМТ), из них у 38 детей (8,8%) был вдавленный перелом черепа. Отмечается, что у половины пострадавших тяжесть общего состояния в большей степени обусловлена внечерепными повреждениями, травматическим шоком. Диагностика вдавленного перелома черепа (ВПЧ) при сочетанной ЧМТ не представляет особой трудности. Основные трудности были связаны с выбором объема и времени проведения операции. Последнее решалось, исходя из наличия синдрома сдавления головного мозга и необходимости профилактики инфекционных осложнений. Было отмечено, что при открытых мно-

гооскольчатых ВПЧ, вследствие травматической декомпрессии головного мозга, приблизительно у 60% больных развитие внутричерепной гипертензии и дислокационных признаков задерживается. Указанное обстоятельство дало возможность отсрочить оперативное вмешательство и "освободившееся время" использовать для выведения больного из шокового состояния, проведения неотложных диагностических и лечебных мероприятий, связанных с внечерепными повреждениями, перевода больных в специализированную клинику. Обязательным условием указанной лечебной тактики являлось проведение мощной антибактериальной и противовоспалительной терапии.

The peculiarities of the diagnostics and treatment of intracranial hematomas in children with combined cranio-cerebral injuries

M.M. Martirosyan

The case histories of 430 children with combined cranio-cerebral traumas (CCT) have been studied and analyzed. In 19 children intracranial hematomas were found out. The extracranial injuries in the patients of this group resulted in deep primary disorders of consciousness, acuteness of the course, fast decompensation of the trunkal functions, a rare and weak manifestation of the typical picture of "light gap", presence of often double-

sided focal neurologic symptoms. Parallely, a significantly increased frequency of multiple intracranial hematomas was found. All above mentioned created additional difficulties for clinical-neurologic examination, interpretation of the obtained data, which dictated the necessity of conduction of diagnostic trephination; cranial trepanation was mainly conducted by resection (62,5%); the mortality rate was rather high (31,6%).

Գրականություն

1. *Артарян А.А., Бродский Ю.С., Лихтерман Л.Б. и др.* В кн.: Клиническое руководство по ЧМТ, т. 1, М., 1998, с. 69.
2. *Бантин А.В.* Черепно-мозговая травма средней тяжести и тяжелой степени у детей. Автореф. докт. дис., М., 1993.
3. *Гайтур Э.И., Потапов А.А., Лихтерман Л.Б. и др.* В кн.: Острые сдавления головного мозга, М., 1998, с. 26.
4. *Егунян М.А.* Тяжелая черепно-мозговая травма у детей. Киев, 1998.
5. *Зотов Ю.В., Щедренок В.В.* Хирургия травматических внутричерепных гематом и очагов размножения головного мозга. Л., 1984.
6. *Лебедев В.В., Охотский В.П., Канишин Н.Н.* Неотложная помощь при сочетанных травматических повреждениях. М., 1980.
7. *Педаченко Г.А.* Курс избранных лекций по нейрохирургии. Киев, 1996.
8. *Cervantes L.A.* J. Neurosurg., 1983, 59, p. 351.
9. *Molloy C.J. et al.* Child's Nervous System, 1990, 6, p. 383.
10. *Reider-Groswasser I., Frishman E., Razon N.* Brain Inj., 1991, 5, p. 17.

Выбор режимов лечебного плазмафереза по показателям реологических свойств крови

М.К. Бахшиян

НИЗ им. С.Х. Авдалбекяна МЗ РА, кафедра клинической патофизиологии

375051 Ереван, пр. Комитаса, 49/4

Ключевые слова: лечебный плазмаферез, режим, реологические свойства крови

Лечебный плазмаферез (ПА) считается одной из самых распространенных операций экстракорпоральной гемокоррекции и применяется для лечения более чем 100 заболеваний и состояний как терапевтического, так и хирургического профиля [3, 5, 6]. Стремительное внедрение ПА в клиническую практику, разнообразие технических возможностей проведения этой лечебной процедуры породили множество методических приемов и вариантов плазмоизвлечения, интервалов между ними и продолжительности лечебного курса. Однако многие вопросы клинического применения ПА все еще нуждаются в изучении и уточнении, в частности выработка более четких критериев эффективности ПА [2, 4].

В доступной литературе работ, посвященных рандомизированному комплексному сравнительному изучению реологических свойств крови (РСК) под влиянием различных режимов проведения лечебного ПА, мы не обнаружили.

Целью настоящего исследования является комплексное изучение изменений РСК у больных с различными нозологическими формами для выработки объективных критериев при выборе режима проведения лечебного ПА.

Материал и методы

В открытое рандомизированное контролируемое испытание включено 139 больных с различными нозологическими формами (34 пациента с синдромом длительного сдавления, 50 – с аллергическими заболеваниями, 42 – системными заболеваниями соединительной ткани и 13 – заболеваниями почек, печени, сосудов, периферических нервов, эндокринных желез, гениталий), из них 46 пациентов составили контрольную группу.

Исследование агрегации эритроцитов (АЭ) и агрегации тромбоцитов (АТ) проводилось нефелометрическим методом при помощи анализатора агрегации

(СССР). Величины коллоидно-осмотического давления (КОД) рассчитывали по формуле Beshere G. A. et al [1]. Концентрацию фибриногена в плазме крови определяли по методу Rutberg R.A. Изучение вышеуказанных показателей проводилось до и после курса лечебного ПА. Сеансы дискретного ПА проводили в отделениях гравихирургической коррекции крови, реанимации и гемодиализа после получения информированного согласия пациентов.

Эксфузию крови производили в пластиковые контейнеры «Гемакон-500», «Baxter-450» или «Ravimed-500», содержащие гемоконсервант CPDA-1 (цитрат-фосфат-декстроза-аденин). После завершения эксфузии вводили плазмозамещающий раствор со скоростью 20–40 капель в мин. Центрифугирование осуществлялось в режиме 1700–2000 об/мин в течение 15–20 мин. После центрифугирования контейнер извлекали и помещали в плазмозэкстрактор (ПЭ-1). Аутоэритроцитарную массу ресуспензировали в 100–150 мл 0,9 % физиологического раствора.

В целом было проведено 217 сеансов лечебного ПА. У 28 больных ПА был проведен однократно, у 27 – дву-, у 19 – трех-, у 17 – четырех-, у 2 – пятикратно, ежедневно или с интервалами 1 – 6 дней. Для плазмозамещения применяли кристаллоидные (0,9 % физиологический раствор, раствор Рингера, 5% глюкоза) и коллоидные растворы (5, 10, 20% растворы альбумина, свежезамороженная плазма), а также их сочетания.

Анализ проведенных сеансов ПА показал, что на долю малых объемов (МО) плазмозамещения (до 999 мл плазмы) пришлось 206 сеансов ПА (94,93%), средних объемов (СО) (до 1999 мл плазмы) – 11 сеансов ПА (5,07%). Проведение 151 сеанса ПА (69,59%) сопровождалось плазмозамещением кристаллоидными растворами (КрПЗ), 6 сеансов (2,76%) – коллоидными растворами (КоПЗ) и 60 сеансов (27,65%) – сочетанным плазмозамещением (СПЗ).

Результаты исследований были подвергнуты математической обработке методами вариационной статистики с использованием парного критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Изучение динамики состояния РСК под влиянием различных режимов плазмоэкспфузии выявило, что у больных, в схему лечения которых включали ПА как в МО, так и СО режиме, в исходном состоянии отмечалось повышение степени АЭ (169,59 и 170,81% к уровню нормы соответственно; $p < 0,001$) и АТ (295,45%; $p < 0,001$ и 248,15% к уровню нормы;

$p < 0,01$). У больных, в комплексное лечение которых включали ПА в МО режиме, уровень фибриногена значительно превышал норму (162,23% к уровню нормы; $p < 0,001$), в то время как у больных, которым проводили ПА в СО режиме, наблюдалась лишь тенденция к повышению уровня фибриногена ($p > 0,05$). Уровень КОД у больных, в схему лечения которых включали ПА как в МО, так и СО режиме, был ниже нормы (89,78 и 78,81% к уровню нормы соответственно; $p < 0,01$) (табл. 1, 2).

Таблица 1

Показатели РСК при проведении плазмафереза в малообъемном режиме плазмоэкспфузии

Этапы исследования	АЭ (%)	АТ (%)	Фибриноген (мг%)	КОД (мм рт.ст.)
До курса ПА	29,17 ± 1,56 *	17,55 ± 1,85 *	470,47 ± 30,79 *	22,07 ± 0,4 *
После курса ПА	19,17 ± 0,65	11,37 ± 0,88 *	419,32 ± 35,07 *	20,59 ± 0,41 *
Достоверность различий между этапами				
	P < 0,001	P < 0,01	P > 0,05	P < 0,05

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3, 5 * – данные, достоверно отличающиеся от нормы ($p < 0,05$).

В результате проведенного курса лечебного ПА у больных, в схему лечения которых включали проведение сеансов ПА в МО режиме, степень АЭ снизилась до нормальных величин ($p > 0,05$), в то время как у больных, которым сеансы ПА проводили в СО режиме, степень АЭ хоть и снижалась, однако в конце курса ПА все еще превышала уровень нормы (126,97% к уровню нормы; $p < 0,05$).

Показатели АТ у больных, которым ПА проводили в МО режиме, достоверно снизились, в то время как у больных, которым плазмоэкспфузия проводилась в СО

режиме, отмечалась лишь тенденция к снижению степени АТ. Необходимо отметить, что к концу курса лечебного ПА как в МО, так и в СО режиме, показатели АТ все еще превышали нормальные величины (191,41 и 190,91% к уровню нормы соответственно; $p < 0,001$). На наш взгляд, сохранение высокой АТ к концу курса ПА объясняется тем, что при нахождении крови в экстракорпоральном контуре происходит активация тромбоцитов, обусловленная контактом с большой площадью чужеродной поверхности.

Таблица 2

Показатели РСК при проведении плазмафереза в среднеобъемном режиме плазмоэкспфузии

Этапы исследования	АЭ (%)	АТ (%)	Фибриноген (мг%)	КОД (мм рт.ст.)
До курса ПА	29,38 ± 0,87 *	14,74 ± 2,31 *	398,5 ± 40,21	20,08 ± 0,91 *
После курса ПА	21,84 ± 1,37 *	11,34 ± 0,62 *	269,6 ± 29,09	24,08 ± 0,72
Достоверность различий между этапами				
	P < 0,001	P > 0,05	P < 0,05	P < 0,01

К концу курса лечебного ПА, проводимого в МО режиме, отмечалась тенденция к снижению уровня фибриногена, однако его показатели все еще превы-

шали уровень нормы (144,59 % к уровню нормы; $p < 0,01$), в то время как при проведении ПА в СО режиме у больных отмечалось снижение уровня фибрино-

гена до уровня нормы ($p > 0,05$).

У больных, сеансы ПА которых проводили в режиме МО, показатели КОД к концу курса ПА еще более понизились (80,81 % к уровню нормы; $p < 0,05$). У больных же, у которых ПА проводился в СО режиме, показатели КОД повысились и к концу курса достигли уровня нормы ($p > 0,05$). Снижение уровня КОД после проведенного ПА в МО режиме, на наш взгляд, связано с проводимой избыточной гемодилюцией с использованием преимущественно кристаллоидных растворов. Повышение же уровня КОД в процессе ПА в режиме СО указывает на адекватность проводимой заместительной терапии.

До проведения курса ПА у больных, в схему лечения которых включали ПА в режимах КрПЗ и СПЗ, отмечалось повышение степени АЭ (166,28 и 155,52% к уровню нормы соответственно; $p < 0,001$) и АТ

(377,77 % к уровню нормы; $p < 0,001$ и 160,44 % к уровню нормы; $p < 0,05$). У больных же, в схему лечения которых включали ПА в режиме КоПЗ, отмечалась лишь тенденция к повышению показателей АЭ и АТ ($p > 0,05$). У больных, которым ПА проводился в режимах КрПЗ и СПЗ, в исходном состоянии отмечалось повышение уровня фибриногена (158,0 % к уровню нормы; $p < 0,001$ и 131,58 % к уровню нормы; $p < 0,05$). У больных же, которым ПА проводился в режиме КоПЗ, отмечалась лишь тенденция к повышению уровня фибриногена ($p > 0,05$). У больных, которым проводился ПА в режимах КрПЗ и СПЗ, уровень КОД в исходном состоянии был ниже уровня нормы (88,26 % к уровню нормы; $p < 0,05$ и 78,73 % к уровню нормы; $p < 0,001$). У больных же, которым ПА проводился в режиме КоПЗ, уровень КОД находился в пределах нормальных величин ($p > 0,05$) (табл. 3, 4, 5).

Таблица 3

Показатели РСК при проведении плазмафереза с кристаллоидным плазмозамещением

Этапы исследования	АЭ (%)	АТ (%)	Фибриноген (мг%)	КОД (мм рт.ст.)
До курса ПА	28,6 ± 1,78 *	22,44 ± 2,44 *	458,41 ± 32,51 *	22,49 ± 0,42 *
После курса ПА	19,08 ± 0,71	11,32 ± 1,17 *	428,31 ± 37,68 *	20,89 ± 0,47 *
Достоверность различий между этапами				
	P<0,001	P<0,001	P>0,05	P<0,05

После курса лечения ПА в режимах КрПЗ и СПЗ у больных происходило достоверное снижение степени АЭ до практически нормальных величин ($p > 0,05$), в то время как при проведении ПА в режиме КоПЗ отмечалась лишь тенденция к снижению степени АЭ. Снижение АЭ в группах больных, получавших КрПЗ

и СПЗ при проведении ПА, возможно, объясняется более эффективным удалением с поверхности клеток патологических продуктов обмена, крупномолекулярных белковых соединений, чем в группе больных, у которых сеансы ПА сопровождалась КоПЗ.

Таблица 4

Показатели РСК при проведении плазмафереза с коллоидным плазмозамещением

Этапы исследования	АЭ (%)	АТ (%)	Фибриноген (мг%)	КОД (мм рт.ст.)
До курса ПА	28,16 ± 4,09	11,67 ± 3,08	320,9 ± 51,88	23,48 ± 2,81
После курса ПА	20,86 ± 1,39	10,55 ± 1,40	273,5 ± 58,47	23,73 ± 0,71
Достоверность различий между этапами				
	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05

Таблица 5

Показатели РСК при проведении плазмафереза со смешанным плазмозамещением

Этапы исследования	АЭ (%)	АТ (%)	Фибриноген (мг%)	КОД (мм рт.ст.)
До курса ПА	26,75 ± 0,96 *	9,63 ± 1,23 *	381,59 ± 23,92 *	20,06 ± 0,61 *
После курса ПА	18,98 ± 0,79	10,53 ± 0,46 *	280,62 ± 16,16	20,49 ± 0,74 *
Достоверность различий между этапами				
	P<0,001	P>0,05	P<0,05	P>0,05

К концу курса лечебного ПА в режиме КрПЗ наблюдалось достоверное снижение степени АТ, которая, однако, все еще превышала уровень нормы (190,57 % к уровню нормы; $p < 0,001$). При ПА, проводимом в режиме КоПЗ отмечалась лишь тенденция к снижению степени АТ. Показатели же АТ при проведении ПА в режиме СПЗ, напротив, характеризовались тенденцией к повышению (177,27 % к уровню нормы; $p < 0,001$).

Применение ПА в режиме КрПЗ и КоПЗ сопровождалось лишь тенденцией к снижению уровня фибриногена, при режиме же СПЗ это снижение было достоверным ($p < 0,05$).

Проведение сеансов ПА в различных режимах плазмозамещения показало, что при режиме КрПЗ показатели КОД еще более снижались (81,98 % к уровню нормы; $p < 0,001$), при режимах же КоПЗ и СПЗ показатели КОД практически не изменялись ($p > 0,05$). Та-

ким образом, сравнительный анализ показывает, что лишь при сеансах ПА, проводимых в режиме КоПЗ уровень КОД удерживается в пределах физиологических колебаний, что свидетельствует о безопасности режимов удаления - замещения. При проведении же ПА в режимах КрПЗ и СПЗ уровень КОД остается ниже нормы, хоть и не достигает критических значений.

Таким образом, показатели агрегации эритроцитов и тромбоцитов, уровней фибриногена и коллоидно-осмотического давления могут служить в качестве объективных критериев адекватности режимов плазмафереза. При расчете объемов плазмозамещения следует учитывать динамику показателей агрегатного состояния клеток крови и уровня фибриногена, при выборе варианта плазмозамещения необходимо ориентироваться на показатели коллоидно-осмотического давления.

Поступила 30.05.03

Բուժական պլազմաֆերեզի ռեժիմի ընտրությունը ըստ արյան ռեոլոգիական հատկությունների ցուցանիշների

Մ. Կ. Բախչինյան

Պատահական բաշխմամբ վերահսկվող հետազոտության նպատակն է տարբեր նոզոլոգիական ձևերով հիվանդների արյան ռեոլոգիական հատկությունների փոփոխությունների համալիր ուսումնասիրությունը՝ բուժական պլազմաֆերեզի անցկացման եղանակի ընտրության ժամանակ օբյեկտիվ չափանիշների մշակման համար:

Երիթրոցիտների և թրոմբոցիտների ագրեգացիայի, ֆիբրինոգենի և կոլոիդ-օսմոտիկ ճնշման մակարդակների ցուցանիշները կարող են ծառայել

որպես պլազմաֆերեզի ռեժիմի ադեկվատության օբյեկտիվ չափանիշներ: Պլազմահեռացման ժամկետների հաշվարկման ժամանակ անհրաժեշտ է հաշվի առնել արյան բջիջների ագրեգատային վիճակի և ֆիբրինոգենի մակարդակի ցուցանիշների դինամիկան: Պլազմափոխարինման տարբերակի ընտրության ժամանակ անհրաժեշտ է կողմնորոշվել կոլոիդ-օսմոտիկ ճնշման ցուցանիշներով:

Selection of therapeutic plasmapheresis regimens on the basis of parameters of blood rheological properties

M.K. Bakhshinyan

A randomized controlled clinical trial was designed for investigation of hemorheological parameters changes in patients with different nosology, to develop objective criteria for plasmapheresis regimens.

The results of the trial suggest that the parameters of erythrocyte and thrombocyte aggregation, the levels of colloid osmotic pressure and fibrinogen can serve as ob-

jective criteria for the assessment of adequacy of the plasmapheresis regimen. It is necessary to take into account the dynamics of parameters of aggregational state of blood cells and fibrinogen level when the volume of plasma removal is calculated. It is also necessary to be guided by parameters of colloid osmotic pressure while choosing the variant of plasma substitution.

Литература

1. *Beshere G.A., Camerlengo L.J., Dearing J.P.* J. Extra Corpor. Technol., 1982, 14, 3, p. 381.
2. *Isbister J.P.* Indian J. Pediatr., 2001, 68, 1, p. 61.
3. *Kaplan A.A.* Ther. Apheresis, 2001, 5, 2, p. 134.
4. *Teruya J.* Ther. Apheresis, 2002, 6, 4, p. 288.
5. *Tsuda H., Kanai Y., Takasaki Y., Hashimoto H.* Nippon. Rinsho, 1999, 57, 2, p. 445.
6. *Von Baeyer H.* Ther. Apheresis and Dialysis, 2003, 7, 1, p. 127.

HLA В-27-ассоциированные увеиты

А. С. Малаян, А. В. Овакимян, Ш. Г. Джанджугазова

ЕрГМУ им. М. Гераци, кафедра офтальмологии

375108 Ереван, ул. Фучика, 30

Ключевые слова: передний увеит, HLA В-27-антиген, анкилозирующий спондилит, синдром Рейтера

Воспалительные заболевания сосудистой оболочки глаза встречаются довольно часто. Если причины возникновения экзогенных увеитов ясны (проникающие ранения глазного яблока, операции, прободная язва роговицы), то этиология эндогенных увеитов (в дальнейшем термин эндогенный будет опускаться) изучена недостаточно. Ряд исследований были направлены на выявление различных случаев увеитов, результаты которых показали, что передний увеит встречается в 4 раза чаще, чем задний [5]. Несмотря на то, что в дифференциальной диагностике этиологических факторов увеитов различают инфекции, системные заболевания, различные синдромы, большинство случаев переднего увеита составляют увеиты, ассоциированные с комплексным антигеном гистосовместимости HLA В-27.

Цель работы состоит в выявлении роли и места HLA В-27-ассоциированных увеитов как во всей клинической офтальмологии, так и в ряду воспалительных состояний увеального тракта, а также в установлении новых возможностей диагностики увеита в РА.

Материал и методы

В данном исследовании изучались больные (34) с установленным диагнозом переднего увеита. Диагноз HLA В-27-ассоциированного переднего увеита ставился на основании клинических проявлений и сочетания с признаками анкилозирующего спондилита или синдрома Рейтера, т.к. установлена прямая связь между этими заболеваниями, а тест, определяющий HLA В-27-антиген, в Армении пока отсутствует. Таким образом, диагноз HLA В-27-ассоциированного переднего увеита был поставлен 14 пациентам. Предполагаем, что при использовании теста число больных с HLA В-27-ассоциированным передним увеитом будет больше, т.к. в некоторых случаях клинические проявления сопутствующих поражений позвоночника выражены неярко, а в некоторых случаях отсутствуют.

Результаты и обсуждение

HLA В-27 – это комплексный антиген I класса, который презентуется на поверхности всех ядродержащих клеток. Аминокислоты и их последовательность в составе HLA В-27 определены. Функция молекул I класса частично заключается в презентации антигена Т-клеточным рецепторам на CD-8+супрессорцитотаксических Т-лимфоцитах. Различные исследования смогли лучше понять патогенез HLA В-27-ассоциированного заболевания, однако механизм, которым HLA В-27 предрасполагает к возникновению заболевания, остается неясным. Если молекулы функционируют в качестве антигенпрезентирующего фактора, то необходимо объяснить, почему разнообразные инфекции провоцируют воспаления глаза и кишечника.

Показано, что 52% больных острым передним увеитом были HLA В-27-антиген позитивны [3]. HLA В-27 еще более ассоциативен в случаях монолатерального острого переднего увеита с внезапным началом [21].

Очень часто пациенты с HLA В-27-ассоциированным передним увеитом страдают также такими системными заболеваниями, как анкилозирующий спондилит, синдром Рейтера, псориатический артрит, воспалительные кишечные заболевания или ювенильные формы анкилозирующего спондилита и синдрома Рейтера. Риск заболевания иритом в течение жизни у индивидуумов с HLA В-27-ассоциированными серонегативными спондилоартропатиями (т.е. с анкилозирующим спондилитом или синдромом Рейтера) составляет 20–40% [2, 9, 12, 14, 15, 20, 28]. Согласно данным исследований в США, HLA В-27-ассоциированный передний увеит приблизительно в три раза чаще встречается у мужчин. В данном исследовании из 14 предполагаемых случаев HLA В-27-ассоциированного переднего увеита было 8 женщин и 6 мужчин. Заболевание особенно распространено среди взрослых в возрасте 20–40 лет, по данным зарубежных источников [22, 27], и 20–50 лет в изучаемой нами группе.

Относительно факторов риска можно сказать, что у большинства больных провоцирующие факторы не определяются. Некоторые пациенты отмечают сезонность заболевания, которая имеет тенденцию к возникновению в осенний период [22]. Синдром Рейтера может быть спровоцирован грамотрицательными инфекционными агентами, включая сальмонеллы, шигеллы, иерсинии, кампилобактерии и хламидии. У пациентов с анкилозирующим спондилитом, у которых развивается предрасполагающая инфекция, часто наблюдаются проявления синдрома Рейтера. У родственников первой степени больных синдромом Рейтера вероятность заболевания этим синдромом намного выше. Аналогично у родственников первой степени больных анкилозирующим спондилитом вероятнее развитие данного синдрома [11]. Объяснением этого является то, что заболевание определяется более чем одним генетическим фактором в дополнение к антигену HLA В-27. Ясно и то, что факторы окружающей среды также способствуют развитию синдрома Рейтера, а также, возможно, и анкилозирующего спондилита.

Страдает ли больной синдромом Рейтера или анкилозирующим спондилитом, клиника HLA В-27-ассоциированного ирита аналогична и имеет острое начало [21]. Возможен небольшой продромальный период в течение 1–2 дней в виде чувства дискомфорта в глазу, светочувствительности, обычно сопровождающейся ограниченным покраснением, болью и миозом. Внутриглазное давление в пораженном глазу обычно ниже чем в здоровом [6]. Приступы односторонние либо альтернирующие [6, 21]. Отмечается определенная тенденция к формированию задних синехий, нередко возникает кистозный отек макулы. Эпизоды обычно длятся 6–8 недель, а затем имеют тенденцию к рецидивам. В некоторых случаях у больных наблюдается наличие гипопиона [4]. В редких случаях у пациентов с синдромом Рейтера или с анкилозирующим спондилитом наблюдается билатеральный хронический задний увеит. Такие случаи обычно наблюдаются у пациентов с историей многочисленных случаев односторонних острых увеитов или у больных, не получавших адекватного лечения. Группа исследователей изучили вероятность сочетания HLA В-27-ассоциированного переднего увеита и серонегативных спондилоартропатий. Согласно данным этого исследования, эта цифра доходит до 90%. Ниже приведены характеристики HLA В-27- ассоциированного увеита

- Передний
- Внезапное начало
- Монолатеральный
- Недолгое течение (обычно менее 3 месяцев)
- Рецидивирующий, иногда в противоположном глазу

- Пониженное внутриглазное давление
- Частое образование задних синехий
- Иногда присутствуют фибрин и гипопион
- Негрануломатозный
- Обычно сочетается с системным заболеванием суставов

Симптомы, характерные для сопутствующих HLA В-27-ассоциированному переднему увеиту заболеваний и выявленные у наших пациентов, приведены в табл. 1.

В данном исследовании из осложнений у 14,3% больных наблюдалось формирование задних синехий, у 21,4% – гипопион, у 7,1% – катаракта и у 14,3% – кистозный отек макулы. Ирит как осложнение псориатического артрита или воспалительного кишечного заболевания встречается реже. Ирит развивается приблизительно у 2% больных воспалительным кишечным заболеванием [1,8]. Одно исследование, однако, показало, что у 11,8% больных язвенным колитом наблюдался передний увеит, который в основном сочетался с сакроилеитом [29]. В этой группе у 17,4% больных язвенным колитом был сакроилеит, а у 52% пациентов с сакроилеитом отмечался передний увеит, случаи же переднего увеита без сакроилеита встречались исключительно редко. Хотя HLA В-27-тестирование не проводилось в этом исследовании, антиген HLA В-27 является наиболее вероятным фактором сочетания сакроилеита и переднего увеита.

Взаимосвязь между В-27 и иритом в сочетании с псориазом изучена недостаточно. Только у 7% пациентов с псориатическим артритом развивается ирит [13]. Пациенты с псориатическим артритом, выраженным сакроилеитоспондилитом, составляют группу с наибольшей вероятностью развития ирита.

Механизм, которым HLA В-27 предрасполагает к заболеванию, неизвестен, однако многочисленные

Таблица 1

Клиническое проявление	Число больных в %
Боли в пояснице	50
Анкилозирующий спондилит (уточненный диагноз)	14,3
Дактилит	7,1
Ригидность шейных мышц	21,4
Головные боли	14,3
Суставные боли	35,7
Спондилоартроз	7,1
Полиартрит	14,3
Псориатический артрит	7,1

биохимические и эпидемиологические наблюдения помогают определить роль HLA В-27 в процессе заболевания. Во-первых, несомненно, что синдром Рейтера или реактивный артрит может быть запущен инфекционным процессом [25]. Эти процессы включают грамотрицательные дизентерии, вызванные шигеллами, сальмонеллами, кампилобактериями, иерсиниями и хламидиями.

Исследованиями по выяснению патогенеза HLA В-27-обусловленных заболеваний [10] была выведена линия HLA В-27-позитивных крыс. В этой линии крысы обладали и человеческим антигеном гистосовместимости HLA В-27, и бета-2-микроглобулином (кофактор, необходимый для организации HLA молекул на поверхности клеток). У многих из этих крыс развились спонтанные заболевания, которым предшествовали воспаления кишечника и диарея. Впоследствии у этих крыс развивались поражения позвоночника, а также периферический артрит. Эти исследования показали, что сам HLA В-27-антиген, а не кофактор, наследуемый вместе с антигеном, обуславливает предрасположенность к заболеванию.

Нормальная кишечная флора имеет критическое значение в развитии заболевания. Крысы, которые выращивались в стерильной среде, избегали поражения суставов и кишечного воспаления [26].

Некоторые наблюдения способны помочь в объяснении HLA В-27-ассоциированного воспаления. Во-первых, колоноскопические обследования с биопсией показали, что у многих пациентов с синдромом Рейтера или анкилозирующим спондилитом обнаружилось скрытое кишечное воспаление [18]. Это открытие является аналогичным роли инфекции в заболеваемости трансгенетических крыс. Во-вторых, HLA В-27 обладает перекрестной реактивностью с грамотрицательными бактериями [19, 24]. Исследования показали, что HLA В-27 является уникальным антигеном, т.к. обладает множеством схожих последовательностей пептидов с протеинами различных грамотрицательных бактерий. Так, антитела к HLA В-27 перекрестно реагируют с грамотрицательными бактериями, а антитела к некоторым грамотрицательным бактериям перекрестно реагируют с HLA В-27 [30, 31]. В суставной ткани больных с реактивной артропатией также обнаруживаются фрагменты грамотрицательных бактерий. Так, у больных с синдромом Рейтера, который развился после соответствующего инфекционного процесса, в нейтрофилах суставной ткани обнаруживаются фрагменты клеточной стенки соответствующего инфекционного агента (сальмонелл, иерсиний, хламидий и т.д.) [7].

Ниже приводятся наблюдения, свидетельствующие о связи кишечной патологии и HLA В-27-обусловленных заболеваний:

- у HLA В-27-трансгенетических крыс перед

тем как поражаются суставы, развивается кишечное воспаление;

- у пациентов с синдромом Рейтера или анкилозирующим спондилитом обнаруживается скрытое кишечное воспаление;
- у пациентов с воспалительными кишечным заболеванием развиваются поражения глаз и суставов, схожие с синдромом Рейтера.

Наблюдения, свидетельствующие о связи грамотрицательных бактерий с HLA В-27-ассоциированными заболеваниями:

- определенные грамотрицательные бактерии, такие как сальмонеллы, провоцируют синдром Рейтера;
- у HLA В-27-трансгенетических крыс, выращенных в стерильных условиях, поражения суставов развиваются намного реже;
- антигены грамотрицательных бактерий присутствуют в синовиальной жидкости пациентов с постдизентерическим артритом;
- HLA В-27 обладает пептидными последовательностями, гомологичными протеинам грамотрицательных бактерий;
- моноклональные антитела к определенным грамотрицательным бактериям перекрестно реагируют с HLA В-27, и наоборот;
- эндотоксин грамотрицательных бактерий вызывает ирит у экспериментальных животных.

На основании проведенных наблюдений нами предлагается следующая терапия. Вначале всем больным назначалась инстиляция в конъюнктивальный мешок мидриатиков (атропин) для расширения зрачка и предупреждения образования, а в случае образования разрыва задних синехий и в качестве активной местной противовоспалительной терапии – закапывание кортикостероидных капель (преднизолон форте), что в большинстве случаев давало положительную динамику. В случаях, когда данного лечения оказывалось недостаточно, больным назначались инъекции кортикостероидов в переднее субтенозное пространство. Больным, у которых при помощи FAG - исследования был выявлен кистозный отек макулы, назначались также инъекции кортикостероидов в заднее субтенозное пространство. Нами использовался препарат кеналог. Можно использовать и дексазон, но при использовании дексазона, длительность действия которого составляет 24 часа, необходимы многочисленные инъекции, тогда как длительность действия кеналога составляет 2 месяца, что является несомненным преимуществом. В тяжелых случаях также назначаются пероральные кортикостероиды. При проведении соответствующего лечения положительная динамика наблюдалась у всех пациентов (табл. 2).

Таблица 2

Показатели визуса при поступ- лении	Данные пос- леднего осмотра	Длительность проводи- мого лечения к момен- ту последнего осмотра в днях
0,05	0,1	10
0,2	0,3	7
0,5	0,8	32
0,4	0,9	29
0,2	0,7	15
0,4	0,7	14
0,3	0,6	18
0,1	0,6	21
0,5	0,8	13
0,3	0,8	16
0,2	0,7	11
0,1	0,7	15
0,4	0,9	17
0,2	0,8	14

Что касается побочных эффектов, то в данной группе больных они наблюдались у одного больного. Данный пациент поступил с остротой зрения счета пальцев у лица и наличием гипопиона. Ему были назначены мидриатики, глазные капли преднизолон форте и инъекция кеналога в переднее субтенозное пространство, после чего острота зрения поднялась до 0,5. Затем при FAG-исследовании у больного был обнаружен кистозный отек макулы, из-за чего больному была произведена инъекция кеналога в заднее субтенозное пространство. Кистозный отек макулы рассосался, а острота зрения поднялась до 0,8. Однако данная инъекция вызвала подъем внутриглазного давления до 32 мм.рт.ст. В настоящее время больному назначены глазные капли S. Timoptic 0,5 % 2x и S. Trusopt 2x. Больной находится под наблюдением.

На основании вышесказанного можно утверждать, что HLA B-27-ассоциированный передний увеит является весьма актуальным увеальным заболеванием в РА и что для наших больных наиболее характерно сочетание переднего увеита и анкилозирующего спондилита (случай ассоциирования с псориатическим артритом наблюдался лишь у одной больной). Лечение данных больных – капельное кортикостероидными препаратами и мидриатиками, и только в случае осложнений в виде кистозного отека макулы назначаются инъекции кортикостероидов, в частности кеналога в заднее субтенозное пространство. При тяжелом течении заболевания целесообразно пероральное применение кортикостероидов.

Поступила 18.04.03

HLA B-27 ասոցացված ուլեիտներ

Մ.Ս. Մարայան, Ա.Վ. Նովակիմյան, Շ.Գ. Զանցուգազովա

Ս. Վ. Մարայանի անվան Ակնաբուժական կենտրոնի վերջին 9 ամսվա կլինիկական տվյալները ուսումնասիրելուց հետո 34 հայտնաբերված առաջնային ուլեիտների դեպքերից, կլինիկական արտահայտումների հիման վրա ախտորոշվեցին HLA B-27 համակցված ուլեիտի 14 դեպք:

Ախտորոշումը հիմնվում էր անկիլոզող սպոնդիլիտի և Ռ-էյտերի համախտանիշի հետ համատեղ ամկայության փաստի վրա, քանի որ հաստատվում է նրանց մեջ եղած անմիջական կապը:

HLA B-27 համակցված առաջնային ուլեիտի համար բնորոշ են սուր սկիզբը, ցածր ներակնային ճրնշումը ախտահարված աչքում մոնոլատերությունը, կարճատև տևողությունը: Դիտվում են նաև ռեցիդիվներ, երբեմն հակառակ աչքում, հաճախակի մակու-

լայի կիստոզ այտուց, հետին սինեխիաների կազմավորում:

Հետազոտությունը բացահայտեց, որ HLA B-27 համակցված առաջնային ուլեիտը հանդիսանում է ակտուալ ուլեալ հիվանդություն ՀՀ համար: Այստեղ այն ավելի հաճախ համակցվում է անկիլոզող սպոնդիլիտի հետ: Այս հիվանդության բուժումը կատարվում է կաթիլային եղանակով կորտիկոստերոիդ պրեպարատներով և միոդրիատիկներով, և միայն բարդ դեպքերի դեպքում (մակուլայի կիստոզ այտուց) կիրառում են կորտիկոստերոիդների, մասնավորապես կենալոգի ներարկումներ հետին սուպտենոնային տարածություն: Ծանր ընթացքի դեպքում կիրառում են կորտիկոստերոիդների պերորալ ընդունում:

HLA associated uveitis

A.S. Malayan, A.V. Hovakimyan, ShG. Janjugazova

The study of uveitis cases at Ophthalmologic Center after S.V. Malayan showed 34 cases of anterior uveitis for the last 9 months. On the basis of the clinical features 14 patients were diagnosed with HLA B-27 associated anterior uveitis. The diagnosis was based on the fact of association with ankylosing spondylitis and Reiter syndrome, as there is a certain association of HLA B-27 related anterior uveitis with seronegative spondyloarthropathies.

The typical clinical features for HLA B-27 associated anterior uveitis are a sudden onset, unilateral character, brief duration, reduced intraocular pressure. The disease has recurrent or alternating nature, often resulting in for-

mation of posterior synechiae. Cystoid macular edema is common.

Our study has shown that HLA B-27 associated anterior uveitis is rather common for Armenia. We have also revealed that for our patients association with ankylosing spondylitis is more frequent. The treatment of these patients consists of corticosteroid and mydriatic eye-drops. We recommend periocular corticosteroid injection in cases when cystoid macular edema is present. Brief courses of oral corticosteroids can also be used sparingly for the most severe forms of this inflammation.

Литература

1. Billison F.A., De Dombal F.T. Watkinson G., Goligher J.C. Gut, 1967,8:102.
2. Birkbeck M.Q., Buckler W.S., Mason R.M., Tegner W.S. Lancet, 1951, 2:802.
3. Brewerton D.A., Caffrey M., Nicholls A. et al. Lancet, 1973, 2:994.
4. D'Alessandro L.P., Foster D.J., Rao N.A. Am.J. Ophthalmol., 1991,112:317.
5. Darrell R.W., Wagener H.P., Kurland L.T. Arch. Ophthalmol., 1962, 68:100.
6. Feltkamp T.E.W. Curr. Eye. Res., 1990,9:213.
7. Granfors K., Jalkanen S., Lindberg A.A. et al. Lancet, 1990,335:685.
8. Greenstein A.J., Janowitz H.D., Sacher D.B. Medicine, 1976,55:401.
9. Harr M. Acta Ophthalmol., 1960,38:37.
10. Hammer Re., Maika S.D., Richardson J.A. et al. Cell, 1990,63:1099.
11. Hochberg M.C., Bias W.B., Arnet F.C. Jr. Family studies in HLA-B27 associated arthritis, Medicine, 1978, 57:463.
12. Horvath G., Fajnor K.I. Acta Rheum. Scand., 1974,14:1.
13. Lambert J.R., Wright V. Ann Rheum. Dis., 1976,35:354.
14. Lehtinen K. Scand. J. Rheumatol., 1983,12:5.
15. Lench F., Kralik V., Bartos J. Ann. Rheum. Dis., 1959,18:45.
16. Linssen A., Rothova A., Valkenburg H.A. et al. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 1991, 32:2568.
17. Maier G., Miller B., Freedman J., Baumgarten I. Br. J. Ophthalmol., 1980,64:329.
18. Mielantes H., Erik M., Veys R.J. et al. J. Rheumatol., 1987,14:456.
19. Raybourne R.B., Bunning V.K., Williams K.M. J. Immunol., 1988,140:3489.
20. Romanus H. J. Acta Med. Scand., 280 (suppl), 1953.
21. Rosenbaum J.T. Rheumatol., 1989,16:792.
22. Rothova A., van Veenedaal M.S., Linessen A. et al. Am.J. Ophthalmol., 1987,103:137.
23. Sasaki T., Kusaba Y., Yamamoto et al. Jpn. J. Ophthalmol., 1979,23:374.
24. Scofield R.H., Warren W.L., Koelsch G., Harley J.B. Proc. natl. acad. Sci. USA, 1993, 90:9330.
25. Simon D.G., Kasilow R.A., Rosenbaum J.T. et al. J. Rheumatol., 1981,8:6.
26. Taugros J.D., Hammer R.E., Montafiez S. et al. Arthritis Rheum., 1993,36 (suppl):546.
27. Wilkinson M., Bywaters E.G.L. Ann. Rheum. Dis., 17:209, 1958.
28. Wright R., Lumsden K., Luntz M.H. et al. Aust. J. Ophthalmol., 1983,11:15.
29. Abnormalities of the sacroiliac joints and uveitis in ulcerative colitis, Q. J. Med., 34:229, 1965.
30. Yu. D., Choo S.Y., Schaack T. Ann. Intern. Med., 1989,111:581.
31. Zhang J.J. Hamachi M., Hamachi T. et al. J. Immunol., 1989,143:2955.

Факторы риска флеботромбозов сетчатки: сравнительный анализ при различной локализации окклюзионного процесса

М.Л. Шахсуварян

Офтальмологический центр им. С.В. Маляна

375108 Ереван, ул. Фучика, 30

Ключевые слова: центральная вена сетчатки, ветвь центральной вены сетчатки, флеботромбоз, факторы риска

В современной офтальмологии, как в отечественной, так и зарубежной, лидирующее место занимают основные формы патологии сетчатки, обусловленные общими и местными нарушениями кровообращения. Несмотря на несомненные успехи, достигнутые за последние десятилетия в диагностике и лечении офтальмологических заболеваний, число больных с поражением сетчатки сосудистого генеза продолжает увеличиваться.

Большое внимание, уделяемое такому заболеванию, как тромбоз ретинальных вен, впервые описанный Лебером в 1857 г., объясняется тем, что данный вид поражения составляет 60% всей острой сосудистой патологии органа зрения и занимает второе место после диабетической ретинопатии по тяжести поражения сетчатки и прогнозу [1].

Несмотря на то, что заболевание известно уже более 140 лет, в настоящее время проводятся многочисленные исследования, посвященные патогенезу, клинике окклюзий ретинальных вен. Однако вопросам эпидемиологии уделяется недостаточно внимания, отсутствует стандартный подход к ее изучению, в связи с чем имеющиеся сведения недостаточны и во многом носят противоречивый характер.

Так в современной офтальмологии отсутствует единое мнение относительно общности факторов риска при развитии тромбоза центральной вены сетчатки (ЦВС) и ее ветвей. По мнению E.Z. Rath с соавт. [2], факторы риска при тромбозе сосудистых аркад и тромбозе ЦВС идентичны. Однако другие авторы [4, 5] придерживаются противоположного мнения. Данные литературы [4, 5] свидетельствуют о проведении исследований по выявлению возможных факторов риска при тромбозе ЦВС и тромбозе ветви ЦВС.

Все вышеизложенное послужило основанием для проведения собственных исследований по эпидемиологии флеботромбозов сетчатки, в частности поиска факторов, предрасполагающих к развитию данного заболевания, так называемых факторов риска.

Целью настоящей работы явилось проведение

сравнительного анализа факторов риска при тромбозе сосудистых аркад и тромбозе ЦВС.

Материал и методы

Аналізу были подвергнуты данные 408 больных с тромбозом ЦВС и 158 больных с тромбозом ветви ЦВС.

Для выявления статистически достоверных различий вычислялись: отношение шансов – OR; доверительные границы при надежности в 95%; показатели достоверности (P).

В качестве многофакторной модели была использована логистическая регрессия, в основе которой лежит теория функции правдоподобия, широко применяемая в практике медицинских исследований [3].

Результаты и обсуждение

Первоначально был проведен монофакторный анализ факторов риска.

При исследованиях по половому признаку большая предрасположенность к флеботромбозу сетчатки независимо от локализации окклюзионного процесса выявлена у больных женского пола.

Изучение влияния возрастного фактора на заболеваемость тромбозом вен сетчатки показало, что возраст является фактором риска развития как стволового, так и тромбоза сосудистых аркад.

При изучении влияния географического фактора оказалось, что жизнь в городе, и в частности в столице, является фактором риска как стволового тромбоза, так и тромбоза сосудистых аркад.

При изучении сопутствующей офтальмопатологии как фактора риска, представленной глаукомой, частота последней при стволовом флеботромбозе и тромбозе сосудистых аркад была одинаковой. Умеренно повышенный офталмотонус (27–32 мм рт. ст.) наблю-

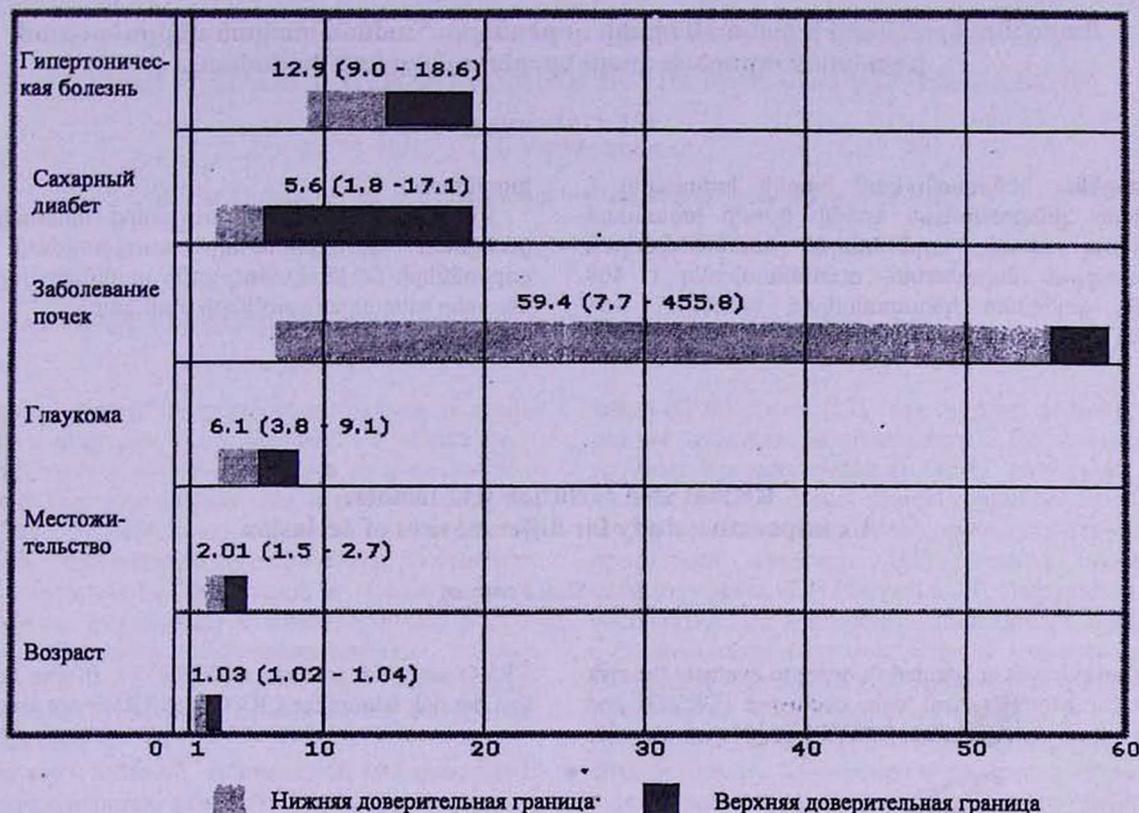


Рисунок. Факторы риска тромбозов вен сетчатки по данным многофакторного анализа

дался с одинаковой частотой, не зависящей от локализации окклюзионного процесса.

При анализе сопутствующей соматической патологии выявлено, что гипертоническая болезнь, заболевание почек, сахарный диабет являются факторами риска как тромбоза ЦВС, так и тромбоза ветви ЦВС. Давность заболевания гипертонической болезнью не отличалась у больных стволовым флеботромбозом и тромбозом сосудистых аркад.

Повышенное артериальное давление, как систолическое, так и диастолическое, сопутствовало тромбозу ЦВС и тромбозу ветви ЦВС с одинаковой частотой.

Анализ коагуляционного звена гемостаза выявил, что гиперкоагуляция является фактором риска развития тромбоза независимо от локализации окклюзионного процесса.

Резюмируя все вышеизложенное по монофакторному анализу факторов риска, можно заключить, что факторы риска тромбоза ЦВС и тромбоза ветви ЦВС идентичны.

Несмотря на то, что ассоциации между факторами риска при тромбозе ЦВС и тромбозе ветви ЦВС имели одинаковый характер при монофакторном анализе, было принято решение проверить достоверность этого

наблюдения в многофакторной модели с целью обнаружения возможных существующих причинно-следственных связей между различными факторами риска при стволовом флеботромбозе и тромбозе сосудистых аркад. Многофакторное сравнение тромбоза ЦВС и тромбоза ветви ЦВС не выявило достоверных различий по ряду известных факторов риска: полу, возрасту, месту жительства, а также по спектру сопутствующих заболеваний.

Множество других многофакторных моделей с использованием различных сочетаний факторов риска при тромбозе вен сетчатки независимо от локализации окклюзионного процесса, т.е. сравнение соответственно случаев стволового флеботромбоза и случаев флеботромбоза сосудистых аркад, были протестированы на предмет значимых достоверных ассоциаций.

В результате было выявлено, что факторами риска флеботромбозов сетчатки являются возраст, место жительства, глаукома и сопутствующие заболевания: гипертоническая болезнь, сахарный диабет, заболевания почек (рис.).

Проведенный многофакторный анализ выявил, что факторы риска тромбоза ЦВС и тромбоза ветви ЦВС идентичны.

Поступила 23.07.03

Ցանցենու երակների խցանման ռիսկի գործոնները. Համեմատական վերլուծություն խցանման պրոցեսի փարբեր տեղայնացման ժամանակ

Մ.Լ. Շահսուվարյան

Ցանցենու կենտրոնական երակի խցանման և ցանցենու կենտրոնական երակի ճյուղի խցանման ժամանակ ռիսկի գործոնների համեմատական վերլուծության նպատակով ուսումնասիրվել է 408 հիվանդ ցանցենու կենտրոնական երակի և 158 հիվանդ ցանցենու կենտրոնական երակի ճյուղի

խցանումով:

Կատարված հետազոտությունից հիմնավորվել է ցանցենու ֆլեբոթրոմբոզի առաջացման ռիսկի գործոնների նույնականությունը ցանցենու խցանման տարբեր տեղադրությունների ժամանակ:

Retinal vein occlusion risk factors: A comparative study for different sites of occlusion

M.L. Shahsuvaryan

A research was conducted in order to evaluate the risk factors for central retinal vein occlusion (CRVO) and branch retinal vein occlusion (BRVO) in 408 patients with

CRVO and 158 patients with BRVO. It was concluded that the risk factors for CRVO and BRVO are similar.

Литература

1. *Танковский В.Э.* Тромбозы вен сетчатки. М., 2000.
2. *Rath E.Z., Frank R.N., Shin D.H., Kirn C.* Ophthalmology., 1992, 99, 5, p. 509.
3. *Schlesselman J.J.* Case-Control Studies. Design Conduct Analysis. New York, Oxford, 1982.
4. The Eye Disease Case-Control Study Group. Am. J. Ophthalmol., 1993, 116, 2, p. 286.
5. The Eye Disease Case-Control Study Group. Arch. Ophthalmol., 1996, 114, 5, p. 545.

Новый подход в психотерапии аутистических расстройств

Г.Б.Аракелова

Кафедра психиатрии, психотерапии и медицинской психологии НИЗ МЗ РА

375051 Ереван, пр.Комитаса, 49/4

Ключевые слова: психиатрия, психотерапия, аутизм, самовосприятие

Термин “аутизм” впервые был предложен швейцарским психиатром Э.Блейлером [3] в начале прошлого столетия и обозначал “отрыв от реальности с относительным или абсолютным перевесом внутренней жизни”. Однако до сих пор проблема лечения и, тем более, психотерапии аутистических расстройств остается чрезвычайно актуальной и малоизученной. Недостаточно разработаны и концептуальные подходы при определении психотерапевтических целей и мишени воздействия при лечении аутистических расстройств, что обусловлено, на наш взгляд, следующими причинами:

1) наряду с высокой клинической значимостью и распространенностью феномена аутизма, клиническая идентификация его крайне затруднена;

2) спорной остается психопатологическая природа аутизма – является ли этот феномен патологией функции мышления [3], аффективной сферы [19] или внешнего поведения [7];

3) дискуссионной представляется нозологическая специфичность аутизма. Одни авторы, рассматривают его почти исключительно в структуре шизофренического дефекта, другие – в качестве “аутистических проявлений у невротиков” [5], “защитной скорлупы” [21] или специфических конституциональных особенностей у здоровых людей.

В связи с этим, в последние десятилетия аутизм стал преимущественно оценочной категорией, и употребляется психотерапевтами и психиатрами чаще при описании явлений замкнутости, социальной изоляции, то есть сводится к поведенческому аспекту, а в зарубежной литературе даже наблюдается тенденция к отказу от употребления во “взрослой” психиатрии термина “аутизм”, он стал чаще ассоциироваться с инфантильным аутизмом – болезнью Каннера, Аспергера. Однако насущные потребности клинической психиатрии и психотерапии возвращают исследователей к изучению этого важнейшего и сложного феномена.

Особое место в изучении проблемы занимали исследования особенностей самовосприятия как одной из функций самосознания со времен определения ау-

тизма К. Ясперсом [17] как “утраты видения себя в рамках собственной реальности”. По мнению ряда крупных исследователей [8,16,18], ключевую роль в самовосприятии играет самовосприятие тела. Однако они не связывали проблему самовосприятия тела с проблемой аутизма. По мнению психиатра-психотерапевта Г.М.Назлюяна [9], нарушение самовосприятия тела и, особенно, лица неразрывно связано с формированием аутизма, основой которого является нарушение диалогической природы мышления. Эти идеи нашли практическое применение в созданном Г.М.Назлюяном направлении в психотерапии – портретном методе. К техникам портретного метода относятся: скульптурный портрет, скульптурный автопортрет, бодиарттерапия, “лепка по - живому” и др. [10].

На наш взгляд, несмотря на противоречия вышеизложенных подходов, почти все авторы сходятся в мнении, что аутизм тесно связан с процессами дезинтеграции личности, следовательно, нарушениями отображающей, оценивающей и корригирующей функциями самосознания. Следовательно, аутизм представляется нам трехкомпонентной структурой, состоящей из аффективного, когнитивного и поведенческого компонентов. При использовании данного подхода, все клиническое многообразие аутистических расстройств в зависимости от преобладания того или иного компонента поддается систематизации и более четкой клинической идентификации. При таком подходе, аутистические расстройства, выявляемые при различных нозологиях, можно дифференцировать не только количественно (по степени выраженности), но и качественно (по ведущему характеру когнитивного, аффективного или поведенческого компонента в клинической картине каждого конкретного клинического случая). Об этом мы подробно упоминали в предыдущих публикациях [1]. Используя наиболее ценные, на наш взгляд, теоретические и практические идеи Г.М.Назлюяна, мы, в отличие от него, предполагаем, что аутизм – это, скорее всего, нарушение самовосприятия как функции самосознания, что приводит к дезинтеграции всей психической деятельности, в том

числе и нарушению диалогической природы мышления. Поскольку самовосприятие тела – основа самовосприятия вообще, то нарушения самовосприятия тела играют важнейшую, возможно, ключевую роль в формировании аутизма. Телесное “Я” уникально потому, что имеет отношение как к внутренней, так и к внешней реальности, то есть является своеобразным “стыком” между внешним и внутренним миром. Комплекс переживаний, мнений, оценок и поведенческих паттернов, связанных со своим телесным “Я” – важнейшая часть структуры личности, интегрированная часть самосознания, один из наиболее ранних идентификаторов личности. Совершенно специфическую роль в самовосприятии тела играет самовосприятие лица. Эта точка зрения совпадает с точкой зрения не только Г.М.Назлюяна, но и других психиатров [9–12,15]. Расстройство самовосприятия тела ведет к нарушению связи между внутренним и внешним “Я”, нарушению двоичной структуры личности с последующей дезинтеграцией ее и нарушением субъект-объектных отношений. По нашим представлениям, так же как и аутизм, самовосприятие тела можно представить в трехкомпонентной структуре (по аналогии с “Я-концепцией” Э.Бернса[4]) – когнитивный, аффективный, поведенческий аспекты.

Все вышеизложенное позволяет в новом свете увидеть и оценить психотерапевтические техники скульптурного автопортрета (АП) и бодидарттерапии (БАТ) как наиболее соответствующих, по нашим соображениям, практической реализации вышеизложенных идей – восстановлению адекватного самовосприятия, реконструкции здоровой рефлексии, восстановлению субъект-объектных отношений, двоичной природы самосознания. Эти техники имеют конкретную психотерапевтическую цель – восстановление адекватного самовосприятия через реконструкцию самовосприятия телесного “Я” во всех трех аспектах: когнитивном, аффективном и поведенческом. Психотерапевтический процесс непосредственно обращен к личности и лицу пациента и, вследствие этого, широко применим в психотерапевтической практике. Так же как и другие техники портретного метода, АП и БАТ представляют собой определенный ритуал, который сам по себе имеет лечебное значение [2,6]. С другой стороны, АП и БАТ в отличие от техники портрета являются, по существу, арттерапевтическими техниками со всеми свойственными арттерапии лечебными факторами воздействия [14].

Как БАТ, и так и скульптурный АП использовались в структуре арттерапии [13,20], однако в русле концепции восстановления адекватного самовосприятия как части самосознания эти техники используются впервые.

Целью нашего исследования стало описание опыта применения психотерапевтических техник АП и БАТ у больных шизофренией и неврозами.

Материал и методы

Обследовались 37 больных двух нозологических групп (10 пациентов, страдающих неврозоподобной формой шизофрении, и 27 – различными формами неврозов). Отбор пациентов проводился из числа лечившихся стационарно в РБН (1996–1998гг.) и амбулаторно посещающих ГПНД (1998–2002). Критериями для отбора пациентов были:

- возраст пациентов (18–65 лет);
- верифицированный диагноз пациентов вышеуказанных нозологических групп;
- наличие минимального уровня контакта;
- свободный выбор и желание пациента лечиться портретным методом;
- для больных шизофренией – отсутствие острых психотических расстройств.

Под, образование, наличие склонности к изобразительному творчеству, специфика клинической картины, ведущий психопатологический синдром, длительность заболевания, возраст начала заболевания и др. не учитывались при отборе.

Курс лечения в технике БАТ составил 12–36 процедур. Курс сочетанного лечения АП и БАТ составил от 24 (один этап) до 96 посещений (4 этапа с перерывами по 2–3 месяца). С 1996 по 1998 г. работа велась в специально оборудованном кабинете-мастерской в РБН, а с 1998 по 2002 г. на нашей кафедре также в специально оборудованном кабинете-мастерской. У пациентов, получавших психофармакотерапию, дозы препаратов не увеличивались в течение лечения. В случае необходимости при снижении доз и отмене препаратов в процессе лечения и после него пациенты консультировались лечащими врачами диспансера, старшими сотрудниками кафедры и РБН.

Оценка результатов проведенного лечения проводилась клиническим методом как в процессе лечения, так и после него (катамнез от 6 месяцев до 6 лет). Оценивалась динамика аутистических расстройств в контексте вышеприведенной трехкомпонентной структуры, то есть учитывалась динамика всех трех аспектов аутизма: аффективного, когнитивного и поведенческого. Кроме того, для объективизации результатов лечения больные обследовались по опроснику “Методика исследования социально-психологической адаптации К.Роджерса и Р.Даймонда” до и после лечения. Полученные коэффициенты были подвергнуты вариационному анализу. Полученные среднестатистические величины коэффициентов опросника были сравнены с использованием формулы для парных результатов при помощи t -критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Опыт работы в технике АП и БАТ на протяжении более 6 лет позволил точнее определить как теоретические, так и практические подходы в психотерапии аутистических расстройств. Как БАТ так и скульптурный АП основываются на главном принципе – восстановление адекватного самовосприятия через реконструкцию телесного “Я”, способствование восстановлению интегративных функций самосознания. Однако и АП и БАТ имеют свои специфические особенности. Рассмотрим отличительные особенности техники АП.

1. Пациент занимает активную позицию в процессе лечения, в психотерапевтическом процессе работает майевтический принцип самостоятельного “рождения истины”. Таким образом, пациенту возвращается ответственность за свои действия и поступки, высказывания и, что самое главное, за результат лечения. Кроме того, работа над АП, по признанию многих пациентов, сопровождается своеобразным освобождением от роли больного.

2. Трансформируется форма диалога “врач-больной”, приобретающего черты равного сотрудничества, и в этом случае идея неумения лепить замещает собой идею болезни, которая в данном контексте трансформируется в идею “неумения” быть здоровым. Это положение часто подтверждается высказываниями пациентов на первых же занятиях. Преодоление творческой проблемы способствует преодолению проблем, связанных с душевной болезнью. А врач представляется не столько “спасителем”, сколько “проводником” в поисках себя.

3. Видоизменяется форма групповой работы. Конкуренция между пациентами идет уже не только и не столько за степень привлечения внимания врача, а, наоборот, лидерство достигается заслуженным трудом и степенью самостоятельности работы. У врача появляется хороший помощник в работе, так как лидер, развиваясь и как скульптор и как личность, “тянет за собой остальных”. Значительно облегчается работа с трансфером и контртрансфером, поскольку АП становится своеобразным громоотводом неотрагированных эмоций с обеих сторон.

4. В АП открываются дополнительные возможности для диагностических и прогностических заключений за счет длительного (2–6 часов) наблюдения за пациентом, находящимся в условиях спонтанного самовыражения и, по существу, трудового процесса. Кроме того, значительную клиническую ценность представляют созданные образы – отношение пациента к своему пластилиновому двойнику. В полной мере реализуется индивидуальный подход при клиническом исследовании пациентов.

5. В АП, в отличие от портрета, реализуется реабилитационный принцип – опора на сохраненные струк-

туры психики. Этот принцип, по нашим наблюдениям, чаще работал в случаях больных шизофренией. За счет стимуляции творческого начала личности реализуются здоровые защитные механизмы. Неоднократно наблюдаемые в работе отношения взаимопомощи и взаимовыручки между пациентами определялись именно развитием личностного и творческого потенциала, позитивными переживаниями, связанными с творческим процессом. Это своеобразный тренинг, где пациент постепенно учится усидчивости, терпению, трудолюбию, развивается гибкость мышления, преодолевается его стереотипность, вязкость, улучшается координация движений, способность к ручному труду. В сфере эмоций работа над АП способствует развитию самоконтроля, форма проявления эмоций также приводится к социально приемлемым нормам.

6. В отличие от других форм арттерапии, более четко определено завершение лечения – оно совпадает с завершением работы над АП. Причем, по нашему мнению, решение о завершении портрета, а следовательно, ответственность за решение о завершении лечения полностью лежит на самом пациенте, и здесь мы расходимся с позицией Г.М. Назлояна, считающего, что АП должен быть завершён психотерапевтом. По нашим наблюдениям, по окончании портрета пациенты отмечают чувство завершения работы, особое “радостно-просветленное” и в то же время грустное, взволнованное состояние, знакомое каждому художнику при окончании произведения.

БАТ также имеет только ей присущие особенности.

1. Праздничная, карнавальная атмосфера, связанная с самим ритуалом раскрашивания лица, почти мгновенно переводит пациента из будничного состояния в состояние празднично-карнавальное. Это, по словам пациентов, часто сопровождается ощущением свободы, повышением настроения, вместе с тем, вызывает состояние приятной сонливости и ощущения полусна-полубодствования. Об этом свидетельствуют: углубление и замедление ритма дыхания, урежение пульса, своеобразная “отрешенность” при полном сохранении контакта с врачом. По нашим наблюдениям, в состоянии грима повышается внушаемость. В нашей работе БАТ разрушающего, “карнавального” стиля чаще применялась для самостоятельного лечения, а подчеркивающая, выделяющая черты лица, “созидающая”, “конструирующая”, как правило, – в комбинации с АП. Конструирующая БАТ, наоборот, создает состояние большей сосредоточенности, бодрости, “ясности восприятия” (по выражению пациентов), уравновешенности, способствует созданию “рабочего настроения”.

2. Постоянный тактильный контакт, большая интимность в работе с пациентами, техническая простота, быстрота изменения образа, игровая природа

исполнения способствуют успешному преодолению психологического барьера, формируется новая форма диалога "гример-актер". В комбинации с АП БАТ используется чаще на начальных этапах создания АП, чтобы "вовлечь" пациента в творческий процесс, снизить напряжение и неуверенность перед предстоящей работой, облегчить контакт с пациентом, создать оптимальные условия для работы.

3. Процессу БАТ свойственна двойственность в смысле активности в позициях врача и пациента. В начале, когда образ создается, психотерапевт берет всю инициативу на себя, поскольку является творцом образа, который рождается спонтанно, хотя источником вдохновения служит личность самого пациента, а не фантазия художника (как в случае чистого, нелечебного бодиарта). Затем, после окончания работы, начинается обсуждение созданного образа – передача инициативы в лечебном процессе пациенту. Обычно разговор идет на темы сходства и отличия образа и модели, обсуждается характер образа, его привычки, положительные и отрицательные качества, отношение к людям, предположительное отношение людей к "новому" лицу и многие другие вопросы в русле проблем данного пациента. Надо сказать, что зачастую такая иносказательность позволяет наименее травматично говорить о самых интимных переживаниях. Обсуждение образа одновременно и проективно (то есть это другое лицо, на которое проецируются все чувства и переживания), и максимально личностно, т. е. пациент "защищен" маской и именно поэтому максимально открыт.

4. Специфически изменяется внутригрупповая динамика – восприятие друг друга в новых образах ведет к разрушению стереотипного представления пациентов друг о друге и, как следствие, к разрушению его собственного представления о себе (эффект "рикошета"), то есть мнение "другого" значительно облегчает процессы идентификации ("созидательное разрушение"). Зачастую в обсуждение нового образа вовлекается вся группа. Кроме того, обстановка карнавала-праздника и совместный опыт перевоплощения консолидирует группу и облегчает коммуникацию пациентов с самыми разными привычками, характером, темпераментом и уровнем образованности.

5. В наиболее успешных и эффективных случаях процедуры БАТ пациенты признаются, что этот новый образ отражает их внутреннее состояние, т. е. "болезнь как бы выходит наружу, превращаясь из невидимки во что-то реальное, осязаемое". В этих случаях снятие грима сопровождается чувством избавления от болезненных переживаний, ощущением легкости и повышенного настроения. В других случаях, наоборот, лицо в гриме воспринимается как "идеальное "Я", "Я-здоровое". Интересно, что нередко это ощущение сохраняется и после снятия грима. Многочисленные процедуры БАТ способствуют за-

Больные при поступлении	Первичные		Повторные	Всего
	БАТ	БАТ+АП	БАТ+АП+ПФТ	
Методы лечения				
Выздоровление	5(2ист., 1депр., 2невраст.)	2(1невр., 1фоб.)	4 (2депр., 2фоб.)	11
Значительное улучшение	3 ист.	1ист.	9(2ипох., 1д., 2фоб., 4ш.)	13
Незначительное улучшение	1ист.	–	8(4ш., 2ипох., 2ист.)	9
Без результата	1ист.	–	3(2ш., 1ист.)	4
Всего	10	3	24	37

креплению позитивных изменений. В некоторых случаях несколько циклов процедур БАТ (по 12 занятий каждый) привели к выздоровлению.

В таблице приведены краткие статистически достоверные данные о результатах лечения АП и БАТ больных двух нозологических групп (10 пациентов, страдающих невротоподобной формой шизофрении, и 27 – различными формами невротозов).

В группу "выздоровление" включены больные, у которых клинически отмечались не только полная редукция и исчезновение симптомов болезни, а в случаях повторных больных полный отказ от психофармакотерапии после лечения, но и значительные изменения в тенденциях личностного развития. У этих пациентов в процессе лечения формировалась адекватная внутренняя картина болезни, осознание связи невротических симптомов с психогенным фактором, развивалась адекватная рефлексия и повышалась способность к эмпатии, изменялась личностная самооценка и иерархия жизненных ценностей. После лечения у этих больных формировался творческий подход к решению социальных и личностных проблем, успешная самореализация в социальной среде, значительное улучшение коммуникативных возможностей и адаптивные поведенческие паттерны. К этой группе относились пациенты, которые после лечения самостоятельно изменили весь образ жизни, добились нового более высокого качества жизни, овладели новыми профессиями (дизайнер, бухгалтер) и знаниями (иностранный язык, информатика), расширили сферу интересов (посещение выставок, музеев, театров и т.д.), стали посещать оздоровительные спортивные занятия, т.е. эти больные, по их выражению, "открыли для себя новый мир, а в себе новые способности и качества"(катамнез от 1года до 6 лет.)

В группу "значительное улучшение" вошли

больные, у которых наблюдались значительная редукция симптоматики с сохранением "остаточных", часто вегетативных, расстройств, снижение ипохондрической фиксированности, отказ от "падающего" образа жизни, появление большей самостоятельности и снижение психологической зависимости от врача и поддерживающих, ободряющих слов окружающих. Повысился уровень коммуникативных навыков, отмечались тенденции к саморазвитию и стремление к продуктивной трудовой деятельности. У 8 из них (неработающих до лечения) вновь появился интерес к работе, 6 из них нашли работу по специальности (катамнез от 6 месяцев до 4 лет). Интересно, что у 3 больных, получавших только БАТ, хотя и сохранялись определенные жалобы (больше вегетативного характера), однако осознание психогенной природы этих явлений удерживало их от стремления к применению психотропных препаратов, т. е. прогресс в осознании болезненных явлений сопровождался большей самостоятельностью и спокойствием в борьбе с болезненными проявлениями: "Раньше я ужасно боялся сердцебиений, одышки, онемения в руках. Теперь, когда изредка чувствую нечто подобное, спокоен, знаю, что это не страшно и состояние улучшается значительно быстрее, чем раньше". В этой группе у 10 пациентов из 13 удалось безболезненно снизить до минимальных дозы психотропных препаратов.

В группу "незначительное улучшение" вошли пациенты, у которых лечение сопровождалось незначительным, но стойким эффектом как в смысле редукции психопатологической симптоматики, так и в смысле восстановления адекватного самовосприятия по всем трем аспектам. В этой группе личностная реконструкция была минимальной, то есть сохранялось ядро аутистических личностных расстройств, однако лечение способствовало повышению адаптации как к симптомам болезни, так и к социальной среде, причем позитивные изменения происходили по принципу реабилитации за счет активизации сохранных структур (катамнез от 6 месяцев до 2 лет).

В группу больных "без результата" включены случаи, когда эффект был незначительным и временным, не затрагивал личность пациента и сопровождался дальнейшими поисками "чудодейственного исцеления". У этих больных изначально определялось установочное поведение, они посещали мастерскую преимущественно под давлением родственников, хотя формально изъявляли желание "вылечиться любой ценой". К сожалению, такая позиция как со стороны опекунов, так и со стороны самих пациентов не является продуктивной в терапевтическом плане.

Сравнение средних величин показателей социально-психологической адаптации, полученных у больных по опроснику "Методика исследования социально-психологической адаптации К.Роджерса и Р.Даймонда" до и после проведенного лечения, свидетельствует о достоверном ($t > 3,65$) повышении следующих коэффициентов: "адаптация" – $\Delta \text{Аср.} = 15.4\%$, "самопрятие" – $\Delta \text{Ср.} = 16.02\%$, "прятие других" – $\Delta \text{Лср.} = 14.04\%$, "эмоциональный комфорт" – $\Delta \text{Еср.} = 17.53\%$.

Таким образом, в статье приведены основные положения о нашем представлении аутизма, его трехкомпонентной структуре и тесной взаимосвязи с расстройствами самовосприятия вообще как части самосознания и самовосприятия телесного "Я". Психотерапия психических расстройств психогенной и эндогенной природы также проводилась в русле нового вышеизложенного подхода. Мишенью психотерапии явилось аутистическое личностное расстройство, а целью – восстановление адекватного самовосприятия. Опыт самостоятельной работы с пациентами с использованием психотерапевтических техник АП и БАТ с пациентами двух нозологических групп (невроты и неврозоподобная форма шизофрении) в течение более 6 лет, результаты лечения и их статистическая достоверность убедительно доказывают достаточно высокую эффективность этих оригинальных психотерапевтических методов.

Поступила 09.07.03

Նոր մուրեցում աուտիստիկ խանգարումների հոգեթերապիայում

Գ.Ռ. Առաքելովա

Հոդվածում ներկայացված են հիմնական դրույթները աուտիստիկ մեր պատկերացումների վերաբերյալ, կապված նրա եռակուսյունե կառուցվածքի հետ, ինչպես նաև փոխադարձ և սերտ կապի ինքնընկալման և հատկապես մարմնական "Ես"-ի ինքնընկալման խանգարումների հետ: Հոգեթերապիայի հիմնական թիրախն է դառնում աուտիստիկ, որպես անձնային

պաթոլոգիա, իսկ նպատակը հիվանդի ադեկվատ ինքնընկալման վերականգնումը:

Հեղինակի ինքնուրույն աշխատանքի փորձը ինքնաքանդակի և բողիարաթերապիայի տեխնիկաներով 2 նոզոլոգիական խմբերի հիվանդների հետ (շիզոֆրենիայի ներդանման ձև և ներդներ) ավելի քան 6 տարվա ընթացքում, ինչպես նաև բուժման

արդյունքների օրյեկտիվ հետազոտումը և ստացված արդյունքների վիճակագրական հավաստիությունը համոզիչ կերպով ապացուցում են օրիգինալ

հոգեթերապևտիկ մեթոդների բավական բարձր արդյունավետությունը:

A new approach in psychotherapy of autistic disorders

G.B. Arakelova

The basic ideas concerning the psychopathological nature of autism are presented. We confirm that autistic disorders and self-perception (as part of self-consciousness) are in close interrelation. That is why autism, like self-perception, has a three-component structure: affective, cognitive, behavioral. The self-perception of body is an important part of self-perception in general and it is connected with autism too. The autistic disorders have been revealed in the neurotic, as well as in the endogenous cases. It has been established the target of psychotherapy is the autistic disorders of personality, and the main aim is to reconstruct self-perception by means of reconstruction of body's self-perception. These main

principles underlie in psychotherapy of endogenous and psychogenic autistic disorders.

37 patients with autistic disorders (10 cases pseudoneurotic schizophrenia, 27 cases of different types of neurosis) have been treated using psychotherapeutic techniques, which is called sculptural self-portrait and body-art-therapy. The results of treatment have been investigated by means of clinical and objective methods ("Rogers Inquirer"). The clinical results and reliable statistics brought testify to the high effectiveness of above mentioned new psychotherapeutic techniques in the autistic disorders treatment.

Литература

1. *Абрамян Л.А.* Первобытный праздник и мифология. Ереван, 1983.
2. *Аракелова Г.Б.* Аутистические расстройства при шизофрении и неврозах: клинические, психопатологические и психологические аспекты и методы лечения. Сборник научных трудов и сообщений, НИЗ МЗ РА, 2003.
3. *Блейлер Е.* Руководство по психиатрии (пер. с нем.), М., 1993.
4. *Бернс Р.* Я-концепция и воспитание. М., 1986.
5. *Вертманн Ганс-Фолькер.* Российский психоаналитический вестник, 1993-1994, 3, с.192.
6. *Давиденков С.Н.* Эволюционно-генетические проблемы в невропатологии. Л., 1947.
7. *Кречмер Э.* Строение тела и характер (пер. с нем.) Гос. изд-во Украины, 1924.
8. *Лоуэн А.* Предательство тела (пер. с англ.). Екатеринбург, 1999.
9. *Назляян Г.М.* К концепции патологического одиночества. М., 2000.
10. *Назляян Г.М.* Концептуальная психотерапия: портретный метод. М., 2002.
11. *Назляян Г.М., Аракелова Г.Б.* Таврический психиатрический журнал, 1998, 2(5) - 3(6).
12. *Назляян Г.М., Аракелова Г.Б., Александрович А.В. и др.* Таврический психиатрический журнал, 1998, 2(5) - 3(6).
13. Практикум по арттерапии (под ред. Копытина А.И.) СПб, 2001.
14. Психотерапия, под ред. Карвасарского Б.Д. СПб. 2000.
15. *Самохвалов В.П.* История души и эволюция помешательства (начала эволюционного психоанализа). Сургут, 1994.
16. *Фрейд З.* Избранное, М., 1990.
17. *Ясперс К.* Общая психопатология (пер. с нем.) М., 1997.
18. *Fisher S., Cleveland S.* Body image and personality. Revised ed., New York, 1968.
19. *Minkowsky E.* "La schizophrénie. Psychopathologie des schizoïdes at des schizoïdés" Paris, 1927.
20. *Murphy J.* Art Therapy with Sexually Abused Children and Young People, Inscape, 3, 1, p. 10.
21. *Tustin F.* (1990): The Protective Shell in Children and Adults. London-New York, 1990.

Վիրավորների ներքին օրգանների կողմից առաջացած փոփոխությունների հնարավոր մաթեմատիկական մոդելավորման մասին

Ա.Գ. Աղայան, Ս.Գ. Գալստյան, Զ.Մ Մահակյան, Ն.Լ. Առաքելյան, Գ.Ա. Դուկասյան

ՀՀ ՊՆ Ռազմարժևանակալական վարչություն, ԵՊԲՀ ՌԲԾ
ռազմադաշտային բերապայի ամբիոն
Երևան, Մուրացանի 113

Բանալի բառեր՝ պատերազմ, վիրավորներ, ներքին օրգաններ, հիվանդություններ, թոքերի և այլևայլի հիվանդություններ, մաթեմատիկական մոդելավորում

Պատմության զարգացման ներկա ժամանակահատվածը բնորոշվում է երկրագնդի տարբեր կողմերում ռազմական հակամարտությունների, տեղային պատերազմների աճով, կրոնական ֆանատիզմի դրսևորումներով, բնական աղետներով և այլն:

Առաջին և երկրորդ համաշխարհային պատերազմների ժամանակ ռազմական բժշկության կողմից կիրառվող սկզբունքների շնորհիվ փրկվել է բազմաթիվ վիրավորների և հիվանդների կյանքը: Մակայն դրանք այսօր չեն արտացոլում փոքր պետությունների բանակների ռազմական բժշկության իրական վիճակը, չեն տալիս գոյություն ունեցող հիմնահարցերի լուծման մեթոդաբանությունը [1,2]:

Բանակաշինությունը բավականին բարդ պրոցես է, որն իր մեջ ընդգրկում է նաև անձնակազմի բուժապահովմանը վերաբերող խնդիրներ՝ խաղաղ և պատերազմի ժամանակ: Հայաստանի Հանրապետության անկախացումից հետո կուտակված փորձը և հատկապես Դարաբաղյան պատերազմի վերլուծությունը ապացուցում է, որ նորաստեղծ հայկական ռազմական բժշկությունը ունի մի շարք առանձնահատկություններ:

Անշուշտ, ճիշտ չէ անտեսել նախկին պատերազմների բուժապահովման փորձը, առավել ևս, որ այն իրականում բավականին մեծ է, իսկ վիրավորների ներքին օրգանների հիվանդություններին, դրանց կանխարգելմանն ու բուժմանը վերաբերող տվյալները բացառիկ են, խիստ արժեքավոր և առ այսօր կիրառելի:

Դեռևս Ն.Ի. Պիրոգովը իր ժամանակին նշել է, որ հրազենային վիրավորումները և վնասվածքները ներքին օրգանների՝ հատկապես թոքերի, աղետաամոքսային համակարգի և երիկամների կողմից, որպես օրինակալիություն առաջացնում են տարբեր շեղումներ, որոնք հաճախ կարող են հանգեցնել բավականին լուրջ և անցանկալի բարդությունների: Այս խնդրի վերաբերյալ ուսումնասիրությունները ամփոփվել են «1941-1945 թթ. Հայրենական Մեծ պատերազմում խորհրդային բժշկության փորձը» մատենաշարի 29րդ հատորում [4]: XX դարի 60ական թվականներից ի վեր

մեծ ուշադրություն է դարձվել նաև խաղաղ պայմաններում ստացած վնասվածքների և այրվածքների ժամանակ ներքին օրգանների կողմից առաջացած փոփոխություններին, անշուշտ օգտվելով ռազմական բժշկության հսկայական փորձից [2-4]:

Տվյալ աշխատանքի նպատակն է եղել տալ վիրավորների թոքերի և այլևայլ ախտահարումների համալիր գնահատականը տեղային բնույթ կրող ռազմական ընդհարումների ժամանակ և մշակել դրանց ուսումնասիրման մեթոդաբանությունը:

Նյութը և մեթոդները

Նպատակների իրականացման համար մեր կողմից ուսումնասիրվել են ՀՀ Պաշտպանության նախարարության Կենտրոնական կլինիկական զինվորական հոսպիտալում, Երևանի կայսզորային հոսպիտալում և քաղաքացիական բուժօգնության կենտրոնում բուժված վիրավորների հիվանդության պատմագրերն ու այլ բժշկական փաստաթղթերը, զինծառայողների հիվանդության վկայականները 1992-2001թթ ժամանակահատվածում:

Որպես դիտարկման հիմնական միավոր ընտրվել է հիվանդության պատմագիրը: Ընդհանուր դիտարկումների թիվը կազմել է 7674: Վիրավորումներն ու այրվածքները խմբավորել ենք ըստ անատոմիական տեղակայման՝ գլուխ, ողնաշար, կրծքավանդակ, որովայն (այստեղ ընդգրկվել են նաև կոնքի և կոնքի օրգանների վիրավորումները, դրանց սակավաթիվ լինելու պատճառով), ստորին, վերին վերջույթներ, համակցված, այրվածքներ, ցրտահարություններ, ակամայաբյուռային վնասվածքներ: Հրազենային վիրավորումների ժամանակ վիրավորների ներքին օրգաններում դիտվող փոփոխությունները մենք խմբավորել ենք ըստ ընդհանուր երևույթների (ցնցակաթված - շոկ, կոլապս, շնչական անբավարարություն, սեպսիս և այլն), այնպես էլ ըստ օրգանահատկագրերի՝ սիրտամոթային, շնչական, երիկամներ, մարտդակային և այլն:

Հետազոտության ընթացքում մենք կիրառել ենք պատմական, սոցիալիզիմիկ, վիճակագրական մեթոդներ և համակարգչային վերլուծություն, որոնք ապահովել են կատարված ուսումնասիրությունների համար օբյեկտիվ ու հավաստի տվյալների ստացումը:

Վիրավորների ներքին օրգանների հիվանդություններին վերաբերող նյութերի վերլուծության համար կիրառվել է վիճակագրական մեթոդը՝ համակարգչային ծրագրերի փաթեթի միջոցով (Microsoft Excel X. O.):

Արդյունքները և նրանց քննարկումը

Հակամարտության տարբեր տարիներին առանձին վիրավորումների շարքում դիտվել են հետևյալ օրինակափոխությունները.

1. Պատերազմի սկզբնական շրջանին բնորոշ են եղել հրաձգային վնասվածքները, 1994-1997 թթ. ժամանակահատվածում նկատվել է ակամայայթյունային վնասվածքների կտրուկ աճ:

2. Հետազոտության գրեթե բոլոր տարիներին կայուն բարձր է եղել ստորին վերջույթների վիրավորումների տեսակարար կշիռը:

3. Որովայնի վիրավորումների հաճախականությունը պահպանվել է միջին մակարդակի վրա:

4. Վերին վերջույթների վիրավորումների մակարդակը հակամարտության ընթացքում ունեցել է զգալի տատանումներ:

5. Ողնաշարի վիրավորումները հանդիպել են համեմատաբար քիչ:

6. Գանգի և պարանոցի, ինչպես նաև կրծքավանդակի վիրավորումները 1992-1993 թթ. հանդիպել են բավականին հաճախ, սակայն հետագայում դրանց տեսակարար կշիռը զգալիորեն իջել է:

7. Համակցված վնասվածքները հրաձգային վիրավորումների ժամանակ հանդիպել են բավականին քիչ:

8. Թերմիկ ախտահարումները հակամարտության բոլոր տարիներին եղել են բավականին քիչ և էականորեն չեն ազդել ընդհանուր իրավիճակի վրա:

Ներքին օրգանների հիվանդությունների զարգացման տեսակետից ընդհանուր իրավիճակը բարդացրել են նաև հետևյալ հանգամանքները.

1. Վիրավորների 40%-ից ավելին մասնագիտացված բուժօգնության փուլ են տարահանվել 2 օր և ավել ժամանակում, դրանով իսկ ստեղծելով որոշակի նախապայմաններ ներքին օրգանների ախտահարումների համար,

2. վիրավորների շրջանում գերակշռել են ստորին և վերին վերջույթների, ինչպես նաև որովայնի վիրավորումները, որոնց դեպքում ներքին օրգանների կողմից առաջացած ախտահարումները եղել են լուրջ, իսկ դրանց վերացման համար պահանջվել է բավականին երկար ժամանակ:

Միտանոթային համակարգի (ՄԱՀ) հիվանդություններ արձանագրվել են վիրավորման ինչպես վաղ,

այնպես էլ ուշ շրջաններում: Ընդ որում վաղ շրջանում հիվանդությունները սովորաբար եղել են ֆունկցիոնալ բնույթի (վեգետատոնոթային համախտանիշ, անգիո-դիտոնիա և այլն): Ավելի ուշ շրջանում հազվադեպ վերջային վարակի՝ սեպսիսի, առկայության դեպքում սրտում և անոթներում նկատվել են բորբոքային պրոցեսներ:

Մենք ուսումնասիրել ենք ՄԱՀ վիճակը բնորոշող ցուցանիշները՝ պուլս, պերիֆերիկ արյան ճնշում, էՍԳ, հաշվի առնելով վիրավորման տեղակայումը (գլուխ և պարանոց, ողնաշար, որովայն, ստորին և վերին վերջույթներ, համակցված, այրվածքներ, վերջույթների ցրտահարություն, ակամայայթյունային վնասվածքներ) ըստ Դարաբաղյան հակամարտության առանձին տարիների:

Այստեղ դիտվել են հետևյալ կարևոր օրինակափոխությունները՝

1. Հակամարտության բոլոր տարիներին ՄԱՀ-ի կողմից առաջացած փոփոխություններ համեմատաբար քիչ են արձանագրվել այրվածքների, վերջույթների ցրտահարությունների և համակցված վիրավորումների ժամանակ: Մկսած 1993թ. նկատվել է այդ փոփոխությունների տեսակարար կշռի աճ ակամայայթյունային վնասվածքների դեպքում: Մեր կարծիքով մասն երևույթը բացատրվում է վիրավորումների մեջ հենց ակամայայթյունային վնասվածքների տեսակարար կշռի աճի հանգամանքով:

2. Հետազոտության բոլոր տարիներին ստորին վերջույթների վիրավորումների ժամանակ ՄԱՀ-ի կողմից առաջացած փոփոխությունների տեսակարար կշիռը եղել է կայուն բարձր: Վերջին հանգամանքը մեր կարծիքով պայմանավորված է ստորին վերջույթների վիրավորումների ծանրության աստիճանով:

3. Պատերազմի սկզբնական ժամանակահատվածում ՄԱՀ-ի կողմից փոփոխությունները համեմատաբար հաճախ են հանդիպել գլխի և պարանոցի վիրավորումների ժամանակ, իսկ հետագայում այդ վնասվածքների մեջ առավել ծանր ձևերի քանակի նվազմանը զուգահեռ նվազել է նաև ՄԱՀ-ի կողմից առաջացած փոփոխությունների տեսակարար կշիռը:

4. ՄԱՀ-ի կողմից առաջացած փոփոխությունների տեսակարար կշիռը կրճատվանդակի վիրավորումների ժամանակ փոքր չի եղել պատերազմի սկզբնական շրջանում և 2001-2002թթ.:

5. Որովայնի վիրավորումների ժամանակ ՄԱՀ-ի կողմից փոփոխությունների տեսակարար կշիռը հակամարտության տարիներին իր հաճախականությամբ եղել է համեմատաբար կայուն և պահպանվել է միջին մակարդակի վրա: 2001թ. դիտվել է ՄԱՀ փոփոխությունների տեսակարար կշռի կտրուկ աճ: Մեր կարծիքով վերջինս պայմանավորված է ինչպես բուն վնասվածքների ծանրացմամբ, այնպես էլ այդ կարգի վիրավորների ուշ հոսպիտալացմամբ:

Վիրավորների մտա երկկամների կողմից փոփոխությունները հազվադեպ են արձանագրվել: Դրանք հիմնականում հանդիպել են վիրավորման սկզբնական

շրջանում օլիգոպոլիսի, հազվադեպ՝ անուրայի երևույթներով: Սովորաբար մասնագիտացված բուժօգնության կես ընդունվելուց մի քանի օր անց վերը նշված երևույթները վերացել են: Երբեմն վերքային վարակի զարգացմանը և ծավալմանը գուզրնթաց ի հայտ են եկել մեֆրոպաթիայի երևույթներ:

Գլոմերուլոնեֆրիտներ, ի տարբերություն 1941-1945թթ. Հայրենական Մեծ պատերազմի, գործնականում շատ քիչ են հանդիպել:

Վիրավորների աղետամոռային համակարգի հիվանդություններից արձանագրվել են գաստրիտ, խոցային հիվանդություն, կուլիտ, որոնց կլինիկական և բուժման տակտիկական առանձնահատկություններ չի ունեցել: Կարևոր են այսպես կոչված գաստրոդուդենալ սթրեսային խոցերը: Դրանց առաջացումը պայմանավորված է եղել առաջին անգամ մարտական գործողություններին մասնակցությամբ, զինվորական ծառայության պայմաններով, կենցաղի և կյանքի անհարմարություններով: Կլինիկայում եղել են որոշ առանձնահատկություններ.

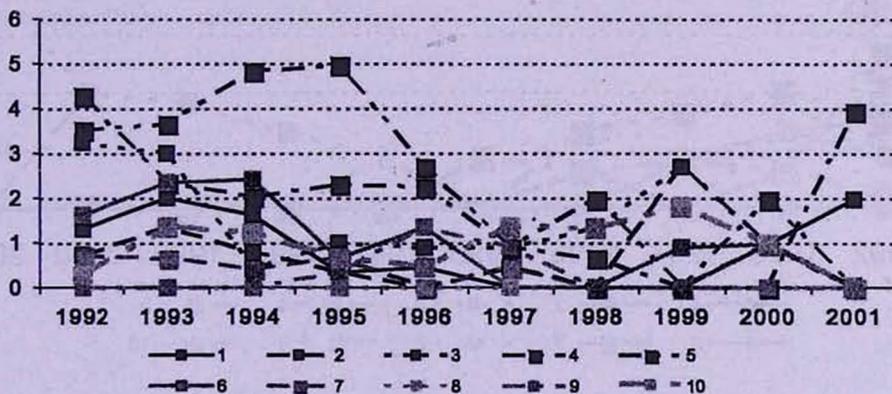
- գերակշռել են դիսպեպտիկ երևույթները,
- ռեզիստենտ են եղել H_2 ռեցեպտորների պաշարիչների նկատմամբ,

- բարդություններից գերակայում էին քափածակումները և արյունահոսությունները,
- հիվանդության կլինիկական ընթացում էր արտահայտված ասթենիկ, ասթենո-նևրոտիկ համախտանիշների և նևրասթենիայի ֆոնի վրա, որոնք որոշակի չափով դժվարացնում էին բուժումը,
- հջվանդների բացարձակ մեծամասնությունը ծխում էր և այն չէր թողնում բուժման ողջ ժամանակահատվածում:

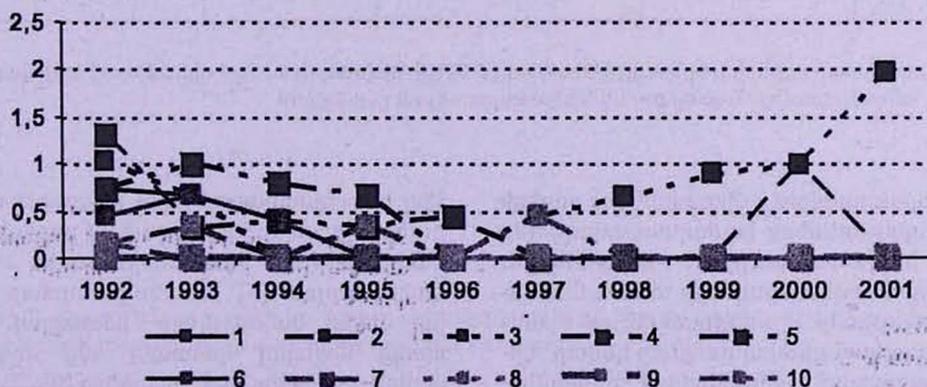
Թոքերի և պլևրայի հիվանդություններից արձանագրվել են թոքաբորբեր, թոքերի թարախային պրոցեսներ, պլևրիտներ և այլն: Դրանք դիտվել են վիրավորում ստանալուց հետո ինչպես վաղ (առաջին ժամերին և օրերին), այնպես էլ ուշ շրջաններում (10-12 օր անց): Նշանակություն են ունեցել վիրավորման բնույթը, տեղակայումը և ծանրության աստիճանը:

Ըստ մեր տվյալների գանգի չքափանցող վիրավորումների ժամանակ թոքաբորբ եղել է եզակի դեպքերում, իսկ քափանցող վիրավորումների ժամանակ այն դիտվել է ավելի քան 45%-ի մոտ: Եթե ստորին վերջույթների վիրավորումները ուղեկցվել են ոսկրերի (հողերի) վնասումով, ապա թոքաբորբ արձանագրվել է 17,8%, իսկ առանց դրա՝ 2,6% դեպքերում:

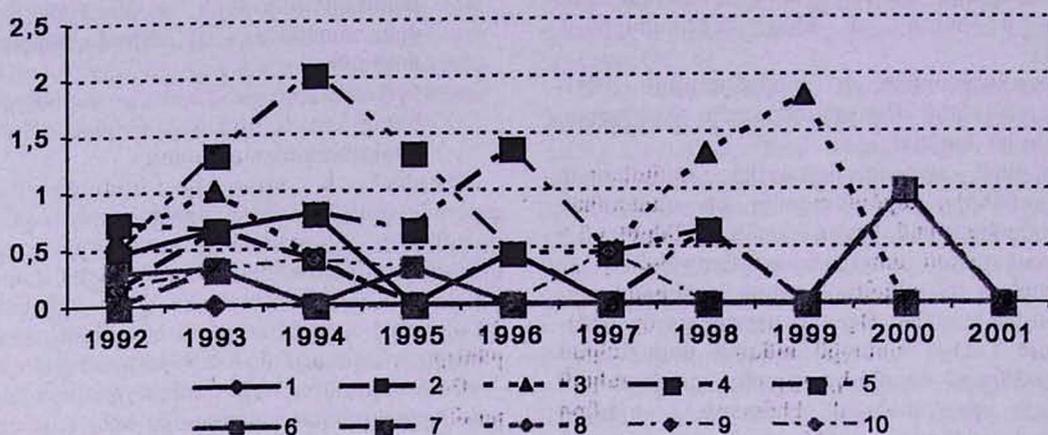
Թոքաբորբեր



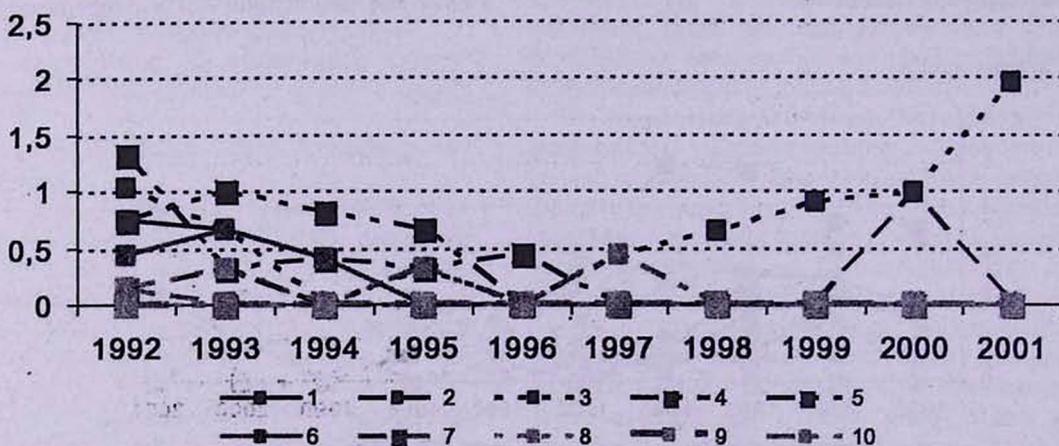
Թոքերի թարախային պրոցեսներ



Պլերայի հիվանդություններ



Թոքերի այլ հիվանդություններ



1. Գլուխ և պարանոց	3. Կրծքավանդակ	5. Ստորին վերջույթներ	7. Համակցված	9. Վերջույթների ցրտահարություն
2. Ողնաշար	4. Որովայն	6. Վերին վերջույթներ	8. Այրվածքներ	10. Ականապայթուցանային վնասվածքներ

Նկար 1: Վիրավորների թոքերի և պլերայի հիվանդությունների հիվանդացության դինամիկան կախված վնասվածքի տեղակայումից Ղարաբաղյան հակամարտության ընթացքում

Նկար 1-ում ներկայացված է վիրավորների թոքերի և պլերայի հիվանդությունների հաճախականությունը Ղարաբաղյան հակամարտության տարիներին: Ինչպես երևում է դրա մակարդակների տատանումները իրենց ուղղվածությամբ և ամպլիտուդայով միանման չեն, համեմատական զնահատականը դժվար կիրառելով հետազոտության ավանդական մեթոդներ:

Այդ իսկ պատճառով մենք կատարել ենք ՀՀ վիճված ուժերի վիրավորների շրջանում թոքերի և պլերայի հիվանդացության բազմագործոնային համակարգային վերլուծություն [5]՝ ստանալու համար դրա արտացոլող միջին կախյալները՝ ինտեգրալ ցուցանիշները, որոնց միջոցով կառուցել ենք մաթեմատիկական մոդելի գրաֆիկական պատկերը (նկ. 2):

Առաջին հերթին իրար հետ ոչ համեմատելի բացարձակ թվերը վերածել ենք հարաբերական մեծությունների՝ հաշվարկելով \hat{X}_j , հարաբերական տարբերությունը բոլոր ցուցանիշների համար վիճակագրական մշակումից և նորմավորումից հետո՝

$$\hat{X}_j = \frac{\bar{X}_j - \bar{X}_0}{\bar{X}_0}$$

Առանձին ցուցանիշների ազդեցության աստիճանը հետազոտվող պրոցեսի վրա գնահատել ենք ըստ ազդեցության գործակցի մեծության՝

$$Pi = \frac{\alpha}{\sigma_j^2}$$

որտեղ α - մշտական թիվ է և ընտրվում է ելնելով մասշտաբի հարմար լինելուց, σ_j -ը հարաբերական միավորներով \hat{X}_j -ի միջին քառակուսու շեղումն է և հաշվարկվում է ըստ ստորև բերված բանաձևի՝

$$\sigma_j = \pm \sqrt{\left[\frac{S_i^2(n_i - 1)}{S_0^2(n_0 - 1)} + 1 \right] \frac{1}{(n_i + n_0)(n_i + n_0 - 2)}}$$

որտեղ S_i^2 -ը հետազոտվող \bar{X}_i ցուցանիշի դիսպերսիան է, n_i -ը դիտարկումների քանակն է \bar{X}_i որոշե-

լիս, S_0^2 -ը հետազոտվող \bar{X}_0 ցուցանիշի դիսպերսիան է,

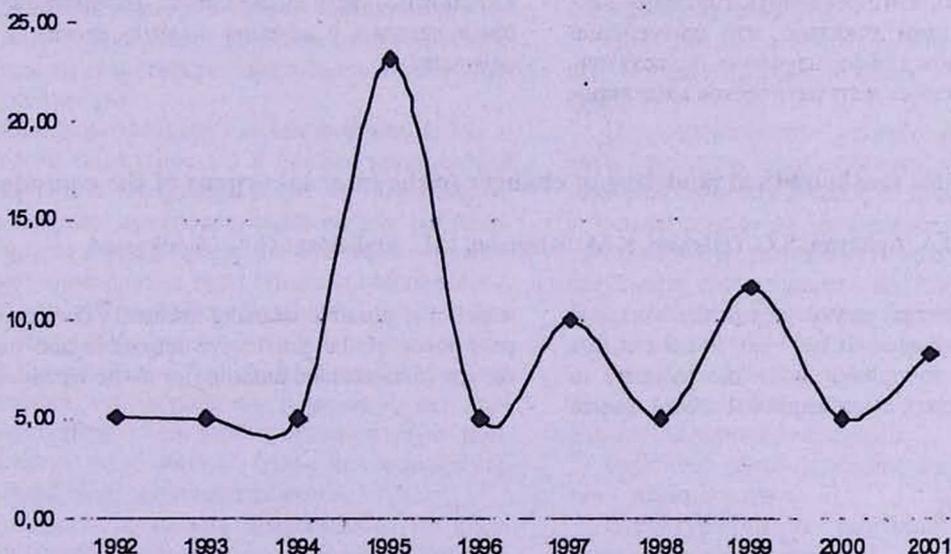
n_0 -ը դիտարկումների քանակն է որոշելիս:

Դրանից հետո ըստ ստացված տվյալների յուրաքանչյուր խմբի համար հաշվարկվել է միջին կախյալ մեծությունը՝ \hat{X}_{Bi} -ը, որն է ընդհանրացված ձևով հետազոտվող երևույթի վիճակը տրված ժամանակում (հարաբերական միավորներով)՝

$$\hat{X}_{Bi} = \frac{\sum_{i=1}^n P_i \hat{X}_j}{\sum_{i=1}^n P_j}$$

Մեր հաշվարկները հեշտացնելու և միջին կախյալների գրաֆիկական պատկերն ըստ տարիների կառուցելու համար դրանք բազմապատկել ենք հաստատուն գործակցով (5-ով):

Մոդելի վերլուծությունը թույլ է տալիս բացահայտելու վիրավորների թոքերի և պլևրայի ախտահարումների հետևյալ կարևոր առանձնահատկությունները՝



Նկար 2: Վիրավորների թոքերի և պլևրայի հիվանդությունների մաթեմատիկական մոդելը կախված վիրավորման տեղակայումից Ղարաբաղյան հակամարտության տարիներին

1. սկսած 1995թ. մոդելի գրաֆիկական պատկերը 3 տարվա կտրվածքի պայմաններում ունի սինուսոիդի տեսք բարձրացումների և իջեցումների ձևով,

2. մոդելի բարձրացումները վկայում են հիվանդացության աճի, իսկ իջեցումները՝ նվազման մասին,

3. վիրավորների շրջանում թոքերի և պլևրայի հիվանդությունների առավելագույն մակարդակը դիտվել է 1995թ.,

4. մոդելի սինուսոիդի որոշակի հաջորդակա-նությանը կրկնվելը ցույց է տալիս որոշակի պարբերա-կանության առկայությունը,

5. հնարավոր է դառնում հստակեցնել որոշակի տեղակայումների վիրավորումների ազդեցության աստիճանը թոքերի և պլևրայի հիվանդությունների զարգացման վրա ըստ հետազոտության տարիների:

Ընդհանրացնելով վերը նշվածը՝ ըստ ստացված մաթեմատիկական մոդելի, կարելի է կատարել հետևյալ եզրահանգումները՝

1. կորի պիկը 1995թ. հիմնականում պայմանա-վորված է եղել ստորին վերջույթների վիրավորումների ժամանակ թոքաբորբերով,

2. 1997 և 1999թթ. պատկերը բավականին բարդ է, կորի վերելքը պայմանավորված է եղել ստորին վեր-

ջույթների, կրծքավանդակի և որովայնի վիրավորում-ների ժամանակ զարգացած թոքաբորբերով, պլևրիտ-ներով և այլ հիվանդություններով: Խիստ կարևոր է այն հանգամանքը, որ այդ նույն ժամանակահատվա-ծում դիտվում է թոքաբորբերի և այլ հիվանդություն-ների բարձրացում ականապայթյունային վնասվածք-ների ժամանակ: 2001թ. կարելի է խոսել կրծքավան-դակի և որովայնի վիրավորումների և ականապայ-թյունային վնասվածքների ժամանակ թոքերի այլ հիվանդությունների գերակայման մասին:

Ամփոփելով, կարելի է ասել, որ տեղային պատե-րագմների և ռազմական բախումների ժամանակ վիրավորների ներքին օրգանների ախտահարումներ շարքում առանձնահատուկ տեղ են գրավում թոքերի և պլևրայի հիվանդությունները, որոնց ուսումնասիրման մեթոդաբանության հիմքում պետք է դնել երևույթի մաթեմատիկական մոդելի ստացումը, որի կիրառումով հնարավոր է կենտրոնացնել գոյություն ունեցող ուժերը և միջոցները, ինտեգրացնել ռազմադաշտային վիրաբույժների և թերապևտների գործունեությունը վիրավորների ներքին օրգանների հիվանդությունների կանխարգելման համար:

О возможном математическом моделировании изменений внутренних органов у раненых

Г.А. Агаян, С.Г. Галстян, К.М. Саакян, Н.Л. Аракелян, Г.А. Гукасян

Изучена заболеваемость внутренних органов у раненых. Установлено, что преобладают болезни легких и плевры. При этом доказано, что применение общепринятых методов для их изучения недостаточно. Авторами предлагается математическое моделиро-

вание заболеваемости легких и плевры у раненых. Результаты дают возможность скорректировать задачи профилактики и лечения болезни легких и плевры у раненых.

On the possible mathematical modeling of changes in the internal organs of the wounded

G.A. Aghayan, S.G. Galstyan, K.M. Sahakyan, N.L. Arakelyan, G.A. Ghoukasyan

The incidence of internal pathologies in the wounded soldiers has been investigated. It has been found out that the diseases of lungs and pleura make the majority in them. The authors suggest a mathematical model due to

which it is possible to make necessary corrections for improvement of the preventive measures and treatment of the above mentioned pathologies in the wounded.

Գրականություն

1. Ղազարյան Ա.Վ., Ամիրջյան Ս.Ս., Մարգարյան Ս.Գ. Գալստյան Ս.Գ. Անհետաձգելի բուժօգնության կազմակերպումը մարտական գործողությունների ժամանակ: Երևան, 1997:
2. Комаров Ф.И., Лобастов О.С. Военно-мед. ж., 1990, 5, с. 3.
3. Опыт советской медицины в Великой Отечествен-

- ной войне 1941-1945 гг., М., Медгиз, 1955, т. 29.
4. Смирнов Е.И. Война и военная медицина 1935-1945 гг. 2-е изд., М., 1979.
5. Углов Б.А., Углова М.В. Применение методов морфометрии и статистического анализа в морфологических исследованиях Метод. рекомендации, Куйбышев, 1982.

Порядок разработки военно-медицинских стандартов

А.В. Казарян, А.Р. Григорян

ЕрГМУ им. М. Гераци, военно-медицинский факультет

370025, Ереван, ул. Корюна, 2

Ключевые слова: научно-методические основы, планирование, рациональный выбор, стандартизация, регламентация

В настоящее время в области медицинской стандартизации отсутствуют научно-методические основы, а это приводит к тому, что процессы планирования и разработки стандартов носят стихийный характер и научно малообоснованы. Разработанные медицинские стандарты зачастую не являются оптимальными не только в период действия, но уже и в момент внедрения. Нередки случаи морального старения стандарта.

Необходимо рассмотреть очередность проведения стандартизации с учетом конкретной ситуации, а поскольку непосредственная цель стандартизации – переход от сложного к простому и от неоправданных излишеств к целесообразности, то процесс стандартизации должен предусматривать следующие этапы: рациональный выбор необходимых объектов из многих возможных вариантов; обеспечение устойчивости выбранных объектов в течение определенного периода времени. Следовательно, при установлении стандарта нужно сначала выбрать объект стандартизации, а затем обеспечить его постоянство.

Стандартизация является как общественной, так и экономической деятельностью и должна проводиться путем взаимного сотрудничества. Утвержденные стандарты должны основываться на общем соглашении. Результаты стандартизации могут быть осуществимы только в том случае, если стандарт соблюдается. Разработка или публикация стандарта это только одно из средств достижения цели. Даже если стандарт разработан на современном уровне и содержит передовые требования, он бесполезен, пока не будет внедрен, соответственно, он имеет ограниченную ценность и представляет собой не более чем повторение существующей общепринятой практики.

Таким образом, сущность деятельности по стандартизации состоит в разработке и установлении правил, а их применение – это вопрос соблюдения государственной, служебной (в том числе технологической) дисциплины всеми, на кого распространяются установленные правила или требования.

Очевидно, что объект стандартизации является одним из основополагающих. В нашем исследовании

область стандартизации – военная медицина. В ней есть четко установленные единицы физических величин, терминов и обозначений, требований к проводимым мероприятиям, медико-технологическим процессам, медико-техническим вопросам. Медицинский стандарт может быть разработан как на материальные предметы, так и на виды помощи, нормы, правила, требования к медицинским объектам организационно-методического характера. Однако в медицине во многих случаях установление требуемых правил для повторяющихся событий основано на качественном подходе, что затрудняет решение различных (особенно системных) задач, приводит к существенным ошибкам, связанным с экономическими потерями, а зачастую вообще не дает возможности выявить объективные закономерности, сдерживая тем самым развитие медицинской практики.

Нами предлагается следующий порядок деятельности стандартизатора в области военной медицины (рис.).

Целесообразность разработки военно-медицинского стандарта, нормативного документа, пересмотр или внесение изменений в действующие стандарты устанавливаются на основе выявленной степени соответствия отечественного стандарта международному в результате проведенного анализа, а также при определении потребности в регламентации той или иной деятельности структур медицинской службы.

Далее следует руководящая посылка, распоряжение на проведение работ по стандартизации процесса или элементарного объекта.

Основное звено методологии разработки стандартов – планирование.

Структура плана разработки стандарта может иметь следующий порядок:

- разработка и утверждение технического задания на разработку стандарта;
- разработка проекта стандарта (первая редакция нормативного документа и рассылка его на отзыв в заинтересованные организации);
- обработка отзывов и разработка окончатель-

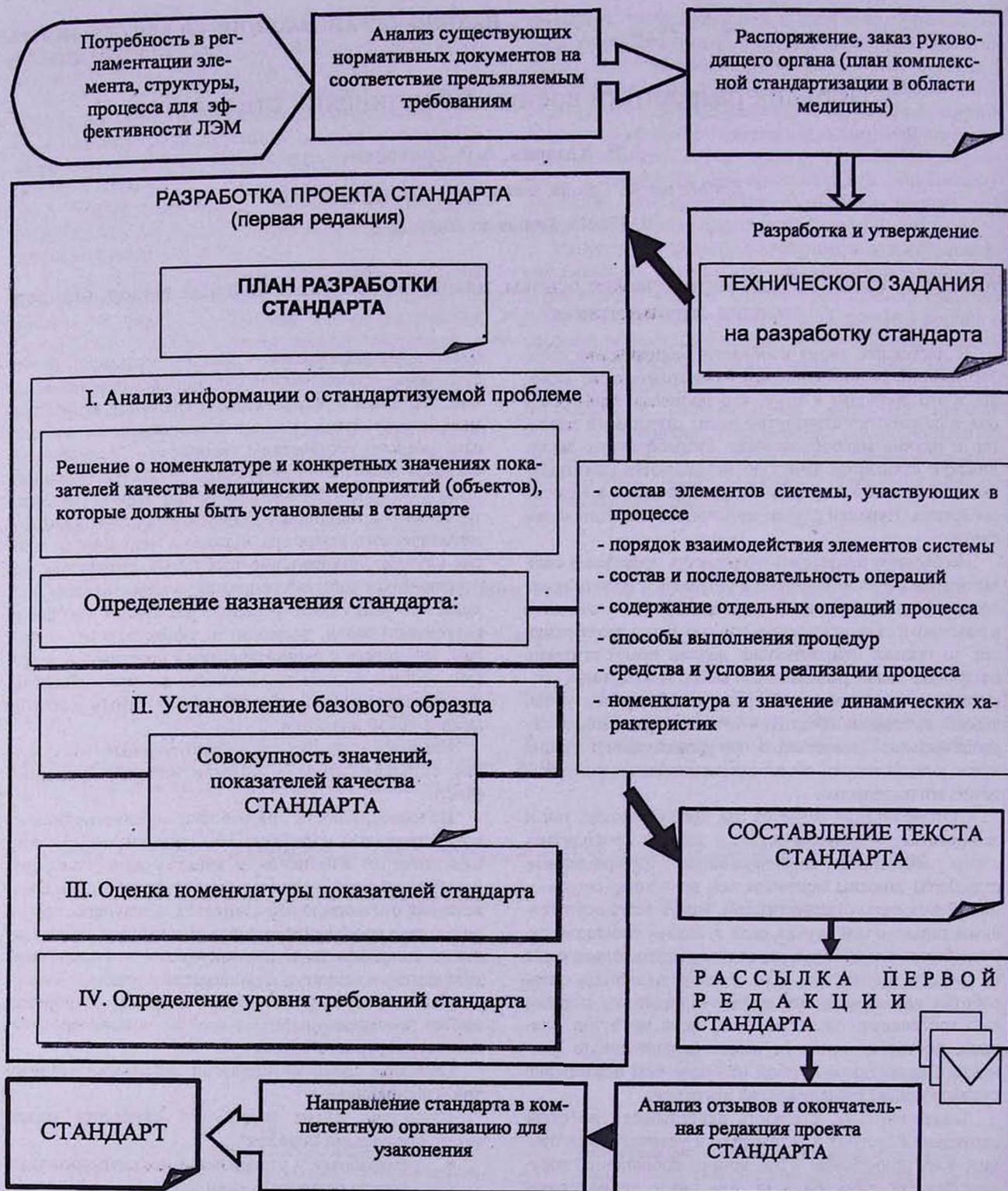


Рис. Порядок разработки стандарта в области военной медицины

- ной редакции проекта стандарта. Разработка сопровождающей документации;
- рассмотрение, утверждение и регистрация стандарта в компетентной структуре (на государственном уровне) или заказчиком (при отраслевом, местном или локальном уровне).

Принципы стандартизации являются основополагающими правилами проведения работ по медицинской стандартизации, соблюдение которых обеспечивает соответствие результатов этих работ требованиям определенных принципов управления и соответствующих экономических законов. Они включают следующие положения:

- участие и учет интересов всех причастных сторон;
- обязательность результатов работ для всех, на кого они распространяются;
- плановость работ;
- унификация;
- оптимальность при выборе и реализации актуальных объектов и аспектов стандартизации;
- системность;
- комплексность;
- своевременность и опережение;
- система обновления требований.

Деятельность по медицинской стандартизации реализуется с помощью совокупности определенных методов:

- типового технологического процесса – разработка и установка технологических параметров для ограничения номенклатуры и обеспечения необходимого уровня качества медицинских мероприятий;
- регламентации правил деятельности стандартизуемого объекта;
- регламентации организации (порядка) для рационализации правил;
- регламентации способа (для реализации процесса);
- классификации процесса (для систематизирования основы в научной деятельности и управлении);
- регламентации терминологии по процессам (для обеспечения взаимопонимания в различных областях деятельности).

Разработка проекта стандарта начинается с анализа различной социально-общественной, медицинской, медико-экономической информации о стандартизуемой проблеме. На основе анализа принимается решение о номенклатуре и конкретных значениях тех показателей качества медицинских мероприятий, объектов, которые должны быть установлены в разрабатываемом стандарте.

Начальные условия включают: информационный фонд стандартов; данные об отечественных и зарубежных медицинских научных достижениях; прогнозы; методические документы; результаты исследований мирового уровня качества оказания медицинской помощи; номенклатуру боевых поражений, соответствующую стандарту; затраты на выполнение мероприятий медицинской помощи и эксплуатацию специального медицинского оборудования и эффект от применения (ограничения) имеющихся ресурсов.

Последовательно изучаются следующие основные признаки, характеризующие любой производственный или управленческий процесс – назначение: состав элементов системы, участвующих в данном процессе; порядок взаимодействия элементов системы, состав и последовательность операций (структура); содержание отдельных операций процесса, способы выполнения процедур; средства и условия реализации процесса; номенклатура и значение динамических характеристик (параметры процесса в целом и его элементов – структура, продолжительность, объемы и т.п.); экономические характеристики процесса и его элементов. В общем плане эти моменты отражают ответы на вопросы: как действовать, чем действовать и на что воздействовать для успешного достижения цели процесса, операции. Завершается этот этап работ установлением базового образца. Это осуществляется путем установления аналоговой группы процесса или образца. Для этого производится выбор метода определения базового образца – учитываются параметры, установленные заказчиком, выбирается лучший из аналогов или экспертным путем определяются показатели образца.

На этом этапе стандартизация по своей сущности является актом симплификации – упрощения. Она не только приводит к снижению сложности, но и предотвращает неорганизованность, хаос.

Методов определения много, и каждый дает свой результат. Исследуют объект всеми доступными заслуживающими внимания методами, способами. Результаты сравнивают. Выбирают тот метод, который дает воспроизводимые и наиболее точные результаты, либо исходят из доступности или экономичности метода определения базового образца. Выбранный метод утверждают как обязательный – это и будет стандартный метод для конкретного процесса, объекта в конкретных условиях. В итоге этой деятельности устанавливаются совокупности значений, показателей качества базового образца.

Следующим этапом работ является оценка номенклатуры показателей стандарта. Выполняя ее, учитывают требования заказчика, применяют для оценки вычислительные методы или метод экспертных оценок.

Завершающим этапом подготовительных работ должно стать определение уровня требований стандарта (если заказчиком изначально он не был установлен).

Создание проекта стандарта продолжается составлением его текста. Выбранный оптимальный вариант оформляется по регламентированному порядку. Составляется пояснительная записка. Затем следует рассылка первой редакции проекта стандарта в заинтересованные инстанции. Далее следует анализ отзывов и производится сводка отзывов, на ее основе осуществляется редактирование текста окончательной редакции проекта стандарта. Может осуществляться рассылка и обсуждение второй и последующих редакций проекта стандарта. Хотя зачастую этого может и не потребоваться. Проект стандарта во второй редакции направляется компетентной организации для узаконивания.

Возможны различные уровни стандарта (области действия) – государственный, отраслевой, местный. Критерий оценки уровня стандарта – степень его соответствия требованиям руководящей инстанции. Достаточно сложно, а порой экономически нецелесообразно осуществлять регламентацию многообразной деятельности множества структур и их элементов, занятых в медицинской области. Однако условия общественного развития определяют потребность государственного регулирования в областях здравоохранения и обеспечения обороноспособности страны, с которыми непосредственно связана военная медицина. По нашему мнению, государственных медицинских стандартов должно быть столько, сколько требуется их для практики, для регламентации актуальных видов деятельности медицинской службы ВС и необходимого количества требований по стандартизации медицинских мероприятий, имеющих межотраслевую или межминистерскую среду действия. Нами предлагается узаконить «Перечень лечебно-эвакуационных мероприятий на поле боя и этапах медицинской эвакуации» в качестве государственного стандарта. Как уже указывалось выше, это позволит рассчитывать на получение гарантированной эффективной единообразной помощи всем раненым и больным в чрезвычайных обстоятельствах – при природных и техногенных катастрофах, вооруженных конфликтах и войнах различной интенсивности.

Как только разработан надежный стандарт, признанный руководством, наступает момент для проведения тщательного анализа затрат с целью определения самого экономичного метода деятельности медицинских структур. Итоги и выводы из анализа экономической эффективности, в свою очередь, могут послужить причиной потребности в переработке и редактировании существующего стандарта.

Две противоречивые для стандартизации тенденции – увеличение количества пересматриваемых стандартов и, с другой стороны, увеличение времени на разработку и введение в действие приводят к несвоевременному пересмотру действующих стандартов. Несвоевременность пересмотра, в свою очередь, при-

водит к увеличению регресса роли стандартов и резко снижает эффективность стандартизации.

Для разрешения данного противоречия существует возможность использования стандартов с перспективными требованиями. К такого рода нормативным документам относятся опережающие и ступенчатые стандарты. Опережающая стандартизация – стандартизация с учетом изменений показателей качества объекта стандартизации во времени посредством планирования, разработки и внедрения опережающего стандарта.

Опережающий стандарт содержит одно или несколько опережающих требований по показателям качества мероприятия или объекта. Примером могут служить требования, предлагаемые нами в Перечне мероприятий медицинской помощи, касающиеся введения кровезамещающих растворов из контейнеров полимерных при оказании доврачебной помощи на этапах медицинской эвакуации. К моменту узаконения «Перечня ...» в качестве государственного стандарта можно рассчитывать на освоение медицинской промышленностью массового производства кровезамещающих растворов в полимерных контейнерах, их включение в нормы снабжения для ВС, обучение всех категорий медицинского персонала применению данных средств.

Ступенчатый стандарт – опережающий стандарт, в котором посредством опережающих требований установлены два и более значений показателей качества продукции и даты их освоения. Конкретно ступенчатый стандарт выражается в научном прогнозировании возможностей освоения производства продукции, введения медицинских технологий в практику деятельности военно-медицинских структур. К примеру, в тексте ступенчатого технологического медицинского стандарта должны быть указаны сроки освоения показателя, внедрения того или иного мероприятия.

Однако еще имеются отдельные специалисты, которые до сих пор считают, что стандарт должен фиксировать только существующее состояние процессов и объектов, то есть в достаточной степени освоенные медицинскими структурами, быть нормативным документом вчерашнего, в лучшем случае сегодняшнего дня. Бытует мнение, что перспективные стандарты – это отрыв от реальности. Такие взгляды отражают определенные противоречия между сегодняшним уровнем состояния медицинской науки, практики, медицинского производства и будущим. Для того чтобы устранить это противоречие и не дискредитировать идею стандартизации, необходимо учитывать следующие обстоятельства. Прежде всего, при установлении сроков введения стандарта необходима трезвая оценка возможности освоения перспективных видов продукции с учетом внедрения необходимых технических процессов, перестройки медицинского производства и освоения медицинскими структурами

новых видов оборудования, оснащения и лекарств. Опыт последних лет показал, что для освоения новых медицинских технологий в масштабе медицинской службы ВС сроки внедрения в 1 – 1,5 года являются нереальными. Видимо следует исходить из срока 5-7 лет. Осуществляя опережающую медицинскую стандартизацию, планируются последовательные шаги или ступени реализации требований стандарта.

Первая ступень – мероприятия, которые могут быть осуществлены за срок внедрения стандарта (2–2,5 года) и вторая соответствует высшему уровню качества с указанием более длительных сроков внедрения (но не более 3–4 лет).

Чтобы обеспечить единство и гармонизацию разработки стандартов в области военной медицины потребуется создать орган, функцией которого будет стандартизация медицинского обеспечения войск. Его задачами должны стать вопросы методического руководства при разработке стандартов в армии, ВУЗах, научно-исследовательских учреждениях; подготовка военно-медицинских стандартов для их регистрации в системе ГОСТа, контроль за внедрением и исполнением действующих стандартов, принятие решений о пересмотре и переработке устаревших нормативных документов; взаимодействие с гражданскими структурами, занятыми стандартизацией здравоохранения. При этом данная структура сама может не заниматься разработкой военно-медицинских стандартов.

Исходя из международной практики в области разработки медицинских стандартов, для реализации запросов по созданию нормативных документов требуется привлечение специалистов – стандартизаторов. Такого рода профессионалы в области техники имеют свои твердые позиции и определенное место. В медицине потребность в таких специалистах пока не стала острой.

Чтобы получить квалифицированного стандартизатора в области медицины можно предложить ряд требований: он должен обладать медицинским образованием, которое позволит ему правильно понимать, а при необходимости с помощью консультаций специалистов создавать практически любой медицинский стандарт; должен владеть методикой разработки медицинских стандартов, уметь организовать научный поиск наиболее эффективных способов и методов в области медицинских технологий, должен в совершенстве владеть методами регламентации и оформления нормативных документов. Образование специалиста по медицинской стандартизации может осуществляться в рамках профессиональной деятельности, то есть в процессе самой работы, участием в семинарах,

конференциях, совещаниях, занятиях по специальности, кратковременных курсах повышения квалификации. Специалиста по медицинской стандартизации должны отличать знание принципов стандартизации и умение применить их на практике, знания об источниках распространения стандартов. Он должен обладать административными способностями и опытом работы с людьми, умением управлять потоком документов.

При серьезном отношении к государственно важному делу – медицинской стандартизации – одних словесных ухищрений и дискуссий, проводимых на чисто качественном уровне, недостаточно. Стандартизатору необходимо научиться количественно оценивать интересующие медицинские процессы и по найденным количественным закономерностям находить наилучшие решения. Только системный подход, связанный с математизацией стандартизации, сможет устранить недостатки, существующие в ныне действующих нормативных документах, привести к системе повышения качества медицинских мероприятий, указать оптимальные пути к совершенствованию системы оказания медицинской помощи.

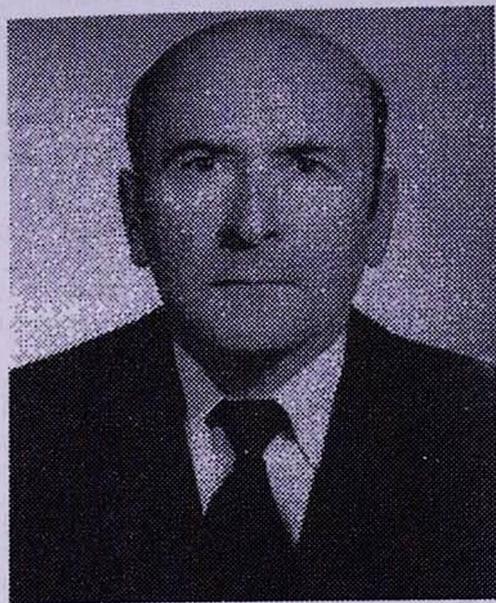
Оперативная разработка новых нормативных документов, их своевременная корректировка и взаимная увязка не могут быть выполнены без использования новейшей компьютерной техники. Объемы информационных потоков, потребность в полноценных базах данных для разработки стандартов определяют необходимость компьютерной грамотности стандартизатора и его оснащенности самой современной электронно-вычислительной техникой и передовым программным обеспечением.

Осуществление медицинской стандартизации в ВС, особенно при реализации комплексного подхода, потребует привлечения дополнительных сил и средств. На начальном этапе создания медицинских стандартов, в которых наиболее остро нуждается медицинская служба, можно привлечь к их разработке существующие структуры – ВУЗы, научно-исследовательские учреждения. Однако при нарастании объемов информации, внедрении нормативов, при контроле исполнения стандартов в практической деятельности возникнут и начнут умножаться проблемы, снижающие положительный эффект от проведения стандартизации элементов медицинского обеспечения ВС. Это объективно будет принуждать к формированию структур, обязанных заниматься вопросами стандартизации, и разработке программы стандартизации в области военного здравоохранения.

Поступила 25.12.02

Матинян Левон Аршалуйсович

(к 80-летию со дня рождения)



Доктор биологических наук профессор, заслуженный деятель науки, специалист в области нейрофизиологии, нейроэндокринных взаимоотношений Матинян Левон Аршалуйсович родился 11 сентября 1923 г. в Тбилиси.

Окончив с отличием лечебный факультет Тбилисского Гос. медицинского института, он в 1946 г. прошел клиническую ординатуру по терапии при факультетской терапевтической клинике им. Мелик-Адамяна Ермединститута, одновременно работая в Институте физиологии им. Л.А. Орбели Академии наук Армении лаборантом, мл. научным сотрудником (1949–1954гг.). С 1954г. до 1971г. был ученым секретарем института, старшим научным сотрудником. С 1971г. Л.А. Матинян заведует лабораторией нейроэндокринных взаимоотношений Института физиологии. С 1985 по 1994 г. был зам. директора по науке.

В 1952 г. защитил диссертацию на степень кандидата биологических наук по теме: «Влияние минеральных вод Армении на функцию почек». Проводя фундаментальные исследования, он уделяет серьезное внимание также внедрению полученных результатов в практическую медицину. Его исследования охватывают особенности нейрогуморальной регуляции деятельности почек, взаимоотношения центральной нервной системы (ЦНС) с надпочечной, поджелудочной

железами, гипоталамо-надпочечные взаимоотношения, влияние гормонов коры надпочечников, щитовидной железы на ЦНС, сравнительно-физиологические аспекты гемопоза, механизмы влияния минеральных вод Армении на функцию почек, онтофилогенетические особенности условных рефлексов, физико-механические аспекты биоритмов человека и животных и др. С 1956 г. до настоящего времени под руководством Л.А. Матиняна проводятся исследования, направленные на получение морфофункционального восстановления проводящих путей поврежденного спинного мозга как в эволюционном аспекте, так и с применением различных воздействий. Особое место занимают исследования проф. Матиняна по изучению онтофилогенетических особенностей пластичности поврежденной ЦНС, ее структурно-функциональной картины, интимных механизмов этих процессов и на их основе разработка новых подходов и способов лечения этих тяжелых недугов.

В его докторской диссертации (1970 г.) «Сравнительно-физиологические и онтогенетические особенности компенсаторных приспособлений при органических повреждениях спинного мозга» были показаны особенности эволюции пластичности поврежденной ЦНС, роль при этом симпатической нервной системы, условнорефлекторного механизма, влияние на восстановительные процессы ферментов животного происхождения (лидаза, трипсин, эластаза), а также препаратов – пирогена, прозерина.

В дальнейшем, используя комплексные методы исследования (клинические, электрофизиологические, гистологические, биохимические и др.), была показана роль щитовидной железы, надпочечников, гипоталамуса, АТФ, АТФ-азы в восстановительных процессах. Установлено различное влияние разных гормонов на электрическую активность ЦНС. Особенно важное место занимает предложенный Л.А. Матиняном комплексный метод ферментотерапии поврежденного спинного мозга, нервов, раневых процессов, паразитозов, периоститов и др. с использованием ферментных препаратов растительного, микробного, животного происхождения, иммобилизованных ферментов, их комбинаций, а также сочетаний с физическими факторами (лазерное облучение, действие разных видов токов). Предложенный метод успешно применяется в нейрохирургии, хирургии, неврологии, стоматологии.

Л.А. Матинян является членом Ученого совета Института физиологии, председателем Совета по при-

суждению ученых степеней, председателем Армянского физиологического общества, членом ИБРО (Франция, 1979), Европейского (Голландия, 1995г.), Американского (1996г.) физиологических обществ, Международных организаций по исследованию двигательного контроля (США, 1994г), паралимпической организации (Англия, 1993г.). Он является членом Нью-Йоркской Академии наук (1995г.), академиком Международной Академии наук экологии и безопасности жизнедеятельности (Санкт-Петербург, 1996г.). Американским научно-биографическим институтом он удостоен звания «Человека 1997года», а в 1998 г. награжден «Золотой медалью славы 2000-летия». Кроме того, в 1998 г. Международный биографический

центр (Кембридж, Англия) наградил ученого серебряной медалью «За достижения в науке XX столетия».

Под руководством Л.А. Матиняна выполнено и успешно защищено 11 кандидатских и 2 докторские диссертации. Он является автором 250 опубликованных научных работ, включая 5 монографий (одна издана в США), 5 методических рекомендаций, 3 рационализаторских предложений. Левон Аршалуйсович принимал участие в ряде международных конгрессов по физиологии и неврологии (Армения, Грузия, Россия, Швейцария, Чехословакия, Венгрия, Румыния, Канада, США, Япония, Югославия и др.)

Коллектив Института физиологии им. Л.А. Орбели НАН РА, научная общественность республики и редколлегия журнала сердечно поздравляют уважаемого Левона Аршалуйсовича с юбилеем и желают ему крепкого здоровья и новых достижений в работе.

Памяти Артема Александровича Айвазяна

(к 80-летию выдающегося ученого, клинициста и педагога)

Доктор медицинских наук профессор Артем Александрович Айвазян – оригинально мыслящий, высокоэрудированный ученый и клиницист заслуженно снискал любовь и уважение всей медицинской общности республики.

А.А. Айвазян родился в г. Ленинакане (ныне Гюмри) в январе 1924 года в простой армянской семье. С детства лишившись отца, героически погибшего при спасении железнодорожного состава, он упорно и целеустремленно учился, зная, что основную тяжесть семьи должен будет нести сам. После окончания средней школы в 1941 году он поступил в Тбилисское артиллерийское училище. Великая Отечественная война застала его во время курсантской службы, откуда он был отправлен на фронт. Артем Александрович прошел по дорогам войны сначала в должности командира взвода, а в дальнейшем – командира батареи отдельного противотанкового истребительного дивизиона 89-й легендарной Таманской дивизии. Необычайная храбрость, умение быстро ориентироваться в незаурядных ситуациях и интуиция не раз спасали не только его, но и его товарищей. Полученные им множественные осколчатые ранения были несовместимы с жизнью, но воля А.А. Айвазяна помогла ему победить смерть – он остался инвалидом II группы. В 1944 году А.А. Айвазян был демобилизован и в том же году поступил в Ереванский гос. медицинский институт, пройдя славную школу выдающихся армянских терапевтов – А.А. Мелик-Адамяна, Р.Н. Гянджецяна и А.Т. Симосяна.

Преданность науке – одна из характерных черт личности Айвазяна-ученого. Его всегда привлекали наиболее сложные, во многом спорные вопросы внутренней медицины. В первые годы научной работы А.А. Айвазян занимался изучением внутренних болезней, сопровождающихся белковой недостаточностью организма. После защиты кандидатской диссертации в центре внимания А.А. Айвазяна оказываются вопросы этиологии и патогенеза амилоидоза. Обобщением этих работ явилась докторская диссертация ("Вопросы этиологии и патогенеза амилоидоза"), защищенная им в 1966 году.

Особое место в научном исследовании А.А. Айвазяна занимают работы по изучению периодической болезни (ПБ). На основании огромного клинического, лабораторно-исследовательского и литературного материала он впервые создал стройное учение об этой загадочной и сложной по этиопатогенезу болезни. Он

сумел усмотреть клиническую сущность болезни, кристаллизовать основной синдром. Прочитав в 1982 году вышедшую в свет монографию А.А. Айвазяна, чл.-корр. АМН СССР проф. В.А. Насонова сказала: "Наконец – то я поняла, что такое периодическая болезнь". И эта монография ("Периодическая болезнь") до сих пор остается настольной книгой врачей и научных работников, занимающихся проблемой ПБ.

Коллективом кафедры госпитальной терапии, основанной на базе руководимой А.А. Айвазяном проблемной научно-исследовательской лаборатории, накоплен огромный клинический материал, включающий иммунологические, нейроэндокринологические, биохимические сдвиги в организме больных ПБ. Благодаря анализу фактического материала и данных литературы и опираясь на собственные идеи об этиологии и патогенезе ПБ А.А. Айвазян предложил и апробировал несколько лекарственных препаратов и комплексов лечения, диетотерапию, позволивших повысить эффективность терапии этой считавшейся неизлечимой болезни. Заслуга А.А. Айвазяна состоит также в том, что при первых зарубежных публикациях о колхицине он одним из первых в Армении оценил его благоприятный эффект при ПБ и начал применять при этой болезни. И после этого, особенно после работ об антиамилоидогенном эффекте колхицина, основным в лечении ПБ он стал считать именно колхицин, а предложенные до этого комплексы лечения – лишь как дополнительные, повышающие эффективность колхицина, что спасло сотни жизней больных ПБ в Армении. А.А. Айвазяном была предложена также новая, уникальная концепция патогенеза ПБ, которая долгие годы была единственной.

В 1992г. была утверждена предложенная А.А. Айвазяном приоритетно финансируемая тема "Разработка вопросов профилактики и этиопатогенетического лечения периодической болезни", что способствовало новому витку научного прогресса в области изучения проблемы ПБ. Под его руководством были защищены 1 докторская и 10 кандидатских диссертаций.

Различные аспекты ПБ А.А. Айвазяном изложены более чем в 70 научных трудах и монографиях, отличающихся своей уникальностью.

Огромны заслуги А.А. Айвазяна и как педагога. Его лекции, никогда не повторяющиеся, сопровождались тщательным разбором клинических случаев, всегда отражали последние достижения науки. Будучи

заведующим кафедрой госпитальной терапии, он много внимания уделял учебно-методической работе. Под его руководством кафедра перешла к единой методической системе, была составлена интегрированная программа лекций по курсу госпитальной терапии.

Профессор А.А. Айвазян был выдающимся клиницистом, внимательным и чутким врачом. Его отличали огромный багаж знаний во многих областях внутренней медицины и уникальная клиническая интуиция. В среде медиков он снискал славу "специалиста по редким болезням". Оригинальные решения редких и запутанных клинических ситуаций спасали жизнь больных. Опыт своей практической работы

А.А. Айвазян щедро передавал молодым врачам и студентам. Каждый обход профессора А.А. Айвазяна был образцом клинического мышления и клинической педагогики.

А.А. Айвазян не представлял себя вне клиники, и даже в последний год своей жизни, несмотря на огромные трудности, связанные со здоровьем, он продолжал упорно трудиться. Полученные во время войны увечья не могли не сказаться на его здоровье. В декабре 1993 года Артема Александровича не стало. Память о нем, его мысли, его подходы к жизни, науке и больным навсегда останутся жить в его учениках, передаваясь от поколения к поколению.

*Коллектив кафедры внутренних болезней №1
ЕрГМУ им. М. Герацци*

Содержание

Обзорные статьи

Агабекян Г.Г., Вартазарян Н.Д.
Хронический эндометрит. Проблемы диагностики и патогенеза.....3

Думанян Д.Г., Нерсисян С.А., Авакян А.Х.
Новые возможности прогнозирования, диагностики, терапии и профилактики сахарного диабета I типа.....9

Теоретическая медицина

Симонян Р.М., Симонян Г.М., Бабаян М.А., Симонян М.А., Галоян А.А.

Транслокация цитохромов b_{558} из мембран эритроцитов интактной и облученной X-лучами крови при их инкубировании *in vitro*. Подавление этого процесса препаратами антиоксидантного действия13

Манукян А.А.
ГАМК-ергическая система при гипокинезии.....19

Мацюян М.С., Григорян В.С., Агаджанов М.И.
Гипоаммиониевый эффект хлорметилированного полимера, покрытого полиортофосфорной кислотой.....26

Суджян Ц.М., Степанян Л.А., Минасянц Р.Т., Григорян А.Ю.

Роль лимфоцитарных медиаторов в регуляции метаболизма катехоламинов, пентозофосфатного пути превращения углеводов в надпочечниках и печени крыс в норме и экстремальных состояниях организма30

Авакян Т.Г.
Морфофункциональная характеристика маточных труб беременных крыс при экспериментальном краш-синдроме.....38

Клиническая медицина

А.С. Сисакян
Диастолическая дисфункция левого желудочка при сердечной недостаточности: патогенез, клиническое значение и возможности фармакотерапии41

Наргизян А.Б.
Влияние ингибиторов АПФ и их комбинаций с бета-блокаторами и нитратами пролонгированного действия на диастолическую функцию левого желудочка при хронической сердечной недостаточности ишемической этиологии.....45

Гимоян Л.Г.
Возрастной профиль смертности от мозгового инсульта и острого инфаркта миокарда в Армении51

Пирузян Г.М., Мкртчян В.А.
Провоспалительные цитокины ИЛ-6 и ФНО- α у опери-

рованных по поводу хронического калькулезного холецистита и язвенной болезни желудка.....55

Арипяц Н.А., Саркисян А.А., Бабоян А.С.
Факторы риска рецидивирования детского уролитиаза в Армении58

Агабекян В.М.
Причины развития и профилактика ранних специфических осложнений аорто-бедренных реконструктивных операций62

Мартirosян М.М.
Особенности диагностики и лечения внутричерепных гематом у детей с сочетанными черепно-мозговыми травмами.....66

Бахшиян М.К.
Выбор режимов лечебного плазмафереза по показателям реологических свойств крови70

Малаян А.С., Овакисян А.В., Джанджугазова Ш.Г.
HLA B-27-ассоциированные увеиты.....75

Шахсуварян М.Л.
Факторы риска флеботромбозов сетчатки: сравнительный анализ при различной локализации окклюзионного процесса.....80

Аракелова Г.Б.
Новый подход в психотерапии аутистических расстройств.....83

Агаян Г.А., Галстян С.Г., Саакян К.М., Аракелян Н.Л., Гукасян, Г.А.
О возможном математическом моделировании изменений внутренних органов у раненых89

Научно-организационная деятельность

Казарян А.В., Григорян А.Р.
Порядок разработки военно-медицинских стандартов95

Юбилей

Матинян Левон Аршалуйсович
(к 80-летию со дня рождения).....100

Памяти Артема Александровича Айвазяна
(к 80-летию выдающегося ученого, клинициста и педагога).....102

Contents

Reviews

- Agabekyan G.G., Vartazaryan N.D.*
Chronic endometritis. Problems of diagnostics and pathogenesis3
- Doumanyany D. H., Nersesyan S. A., Avagyan H. Kh.*
New possibilities of prognosis, monitoring, treatment and prevention of type I diabetes9

Theoretical Medicine

- Simonyan R.M., Simonyan G.M., Babayan M.A., Simonyan M.A., Galoyan A.A.*
The translocation of cytochromes b_{558} from membranes of erythrocytes and intact and X-irradiated blood after their incubation in vitro and the suppression of this process by antioxidant action preparations13
- Manukyan A.H.*
GABA system in hypokinesia19
- Matsoyan M.S., Grigorian V.S., Aghadjanov M.I.*
Hypoammonemic effect of chlor-methylated polymers covered with polyortovinylbenzoic acid26
- Sudjian C.M., Stepanyan L.H., Minasyants R.T., Grigoryan A.Y.*
The role of lymphocyte mediators in the regulation of catecholamines and pentose phosphate cycle carbohydrates in rats' adrenal glands, liver in normal and extremal conditions30
- Avakian T.G.*
Morphofunctional characteristics of pregnant rats' ovarian tubes in experimental crush syndrome38

Clinical Medicine

- Sisakian H. S.*
Left ventricular diastolic dysfunction in heart failure: pathogenesis, clinical significance and possibilities of pharmacotherapy41
- Nargizyan A.B.*
The influence of ACE inhibitors and their combinations with beta-blockers and long acting nitrates on the left ventricular diastolic function in chronic heart failure of ischemic origin45
- Gimoyan L.G.*
The structure of mortality from acute myocardial infarction and stroke in Armenia51
- Piruzyan G. M., Mkrtchyan V. A.*
Pre-inflammation cytokines interleukin-6 and the TNF- α in patients operated for chronic calculous cholecystitis and ulcerous disease55

- Arikyants N.A., Sarkissian A.A., Babloyan A.S.*
Risk factors for recurrence of urolithiasis in children of Armenia58

- Aghabekian V.M.*
Causes of the early specific complications of aorto-femoral reconstructions and prevention of their development62

- Martirosyan M.M.*
The peculiarities of the diagnostics and treatment of intracranial hematomas in children with combined cranio-cerebral injuries66

- Bakhshinyan M.K.*
Selection of therapeutic plasmapheresis regimens on the basis of parameters of blood rheological properties70

- Malayan A.S., Hovakimyan A.V., Janjugazova Sh.G.*
HLA associated uveitis75

- Shahsuvaryan M.L.*
Retinal vein occlusion risk factors: A comparative study for different sites of occlusion80

- Arakelova G.B.*
A new approach in psychotherapy of autistic disorders83

- Aghayan G.A., Galstyan S.G., Sahakyan K.M., Arakelyan N.L., Ghoukasyan G.A.*
On the possible mathematical modeling of changes in the internal organs of the wounded89

Scientific-Organisational Activities

- Kazaryan A.V., Grigoryan A.R.*
Working out the military - medical standards95

Anniversaries

- Matinyan Levon*
(to the 80th birthday anniversary)100
- In the memory of Artyom Ayvazyan*
(to the 80th birthday anniversary)102