



ԲԺՇԿՈՒԹՅՈՒՆ

ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆ ԵՎ ԿՐԹՈՒԹՅՈՒՆ

Գ Ի Տ Ա Տ Ե Ղ Ե Կ Ա Տ Վ Ա Կ Ա Ն Հ Գ Ա Ն Դ Ե Ս

ISSN 1829-1775



Թ. 24 ԱՊՐԻԼ 2018



➔ ՀԻՎԱՆԴՆԵՐԻ ԸՆՏՐՈՒԹՅՈՒՆԸ ՏԱՍԵՐԿՈՒՄԱՏՆՅԱ ԱՂԻՔԻ ԹԱՓԱՃԱԿՎԱԾ ԽՈՑԻ ԼԱՊԱՐԱՍԿՈՂԻԿ ՄԻՋԱՍՏՈՒԹՅԱՆ ՀԱՄԱՐ **ԷԶ 32**

➔ ԲԵՐԿԻՏԻ ԼԻՍՖՈՍԱՆ ԵՐԵՒԱՆԵՐԻ ՇՐՋԱՆՈՒՄ **ԷԶ 45**

➔ FEMTO LASIK ՌԵՖՐԱԿՑԻՈՆ ՄԻՋԱՍՏՈՒԹՅԱՆ ԱՐԴՅՈՒՆԱՎԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԼԱՀԱՏՈՒՄԸ **ԷԶ 49**

ISSN 1829-1775



ԵՐԵՎԱՆԻ Մ. ԶԵՐԱՑՈՒ ԱՆՎԱՆ ՊԵՏԱԿԱՆ ԲԺՇԿԱԿԱՆ ՀԱՄԱԼՍԱՐԱՆ
YEREVAN STATE MEDICAL UNIVERSITY AFTER M. HERATSI

ԲԺՇԿՈՒԹՅՈՒՆ
ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆ ԵՎ ԿՐԹՈՒԹՅՈՒՆ
ԳԻՏԱՏԵՂԵԿԱՏՎԱԿԱՆ ՀԱՆԴԵՍ

MEDICINE
SCIENCE AND EDUCATION
SCIENTIFIC AND INFORMATIONAL JOURNAL

ԱՊՐԻԼ - №. 24
APRIL - No. 24

ԵՐԵՎԱՆ - 2018
YEREVAN - 2018

ԽՄԲԱԳՐԱԿԱՆ ԿԱԶՄ

Գլխավոր խմբագիր, խորհրդի նախագահ՝ Սուրբաթյան Ա.Ա.

Գլխավոր խմբագրի տեղակալ, խորհրդի նախագահի տեղակալ՝ Տեր-Մարկոսյան Ա.Ա.

Պատասխանատու քարտուղար՝ Բայկով Ա.Վ.

Խորհրդի անդամներ՝ Աշոտյան Ա.Գ. Ավագյան Տ.Գ. Ավետիսյան Ա.Ա. Բաբոյան Ա.Ա. Բիշարյան Ա.Ա. Հակոբյան Վ.Պ. Միսակյան Հ.Ս. Մկրտչյան Լ.Ս. Նավասարդյան Գ.Ա. Շաքարյան Ա.Ա. Սահակյան Լ.Ա. Տատինցյան Վ.Գ.

Սրբագրիչներ՝ Հարությունյան Ա.Է. Մարդիյան Ա.Ա.

Համակարգչային ձևավորող-օպերատոր՝ Աղաջանյան Ա.Ա.

EDITORIAL BOARD

Editor in Chief: Muradyan A.A.

Deputy Editor: Ter-Markosyan A.S.

Executive secretary: Baykov A.V.

Editorial advisory board: Ashotyan A.G. Avagyan T.G. Avetisyan S.A. Babloyan A.S. Bisharyan M.S. Hakobyan V.P. Sisakyan H.S. Mkrtchyan L.M. Navasardyan G.A. Shakaryan A.A. Sahakyan L.A. Tatintsyanyan V.G.

Technical Editors: Harutyunyan A.E. Mardiyanyan M.A.

Layout/Design: Aghajanyan A.S.

Լրատվական գործունեություն իրականացնող՝ «Երևանի Ա. Դերացու անվան պետական բժշկական համալսարան» հիմնադրամ
 Հասցե՝ Երևան, Կոյունի 2, 0025
 Հեռախոս՝ (+374 10) 58 25 32
 Էլ. փոստ՝ msej@ysmu.am
 Գրանցման համար՝ 222.160.840254
 Պետնեգիստրի վկայականի համար՝ 03Ա990254, տրված՝ 23.12.2014թ.
 Տպաքանակ՝ 200
 Համարի թողարկման պատասխանատու՝ Բայկով Ա.Վ.
 Թողարկման տարեթիվ՝ 2018

Տպագրումը՝ «Յունիպրինտ» ՍՊԸ
 Հասցե՝ ք. Երևան, Լեռնի 7
 Հեռ./ֆաքս՝ (+374 10) 53 09 14

ԲՈՎԱՆԴԱԿՈՒԹՅՈՒՆ

ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆ	
ВОЗДЕЙСТВИЕ ПРЕНАТАЛЬНОГО СТРЕССА НА ПРОЦЕССЫ МЕТИЛИРОВАНИЯ ДНК	3
ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՏԱՐԲԵՐ ՇՐՋԱՆԵՐՈՒՄ ՄՇԱԿՎՈՂ ԿԱՏՎԱԽՈՏ ԴԵՐԱՏՈՒԻ (VALERIANA OFFICINALIS L.) ԵՎ ԿԱՏՎԱԽՈՏ ՍՐՏԱՅԻՆԻ (VALERIANA CARDIOLA L.) ԿՈՅՐԱՐՄԱՏ ԱՐՄԱՏՆԵՐՈՎ ՀՈՒՄԵՐԻ ՖԻՏՈՔԵՄԻԱԿԱՆ ՎԵՐԼՈՒԾՈՒԹՅՈՒՆԸ	9
СОСТОЯНИЕ СУДОРОЖНОЙ РЕАКТИВНОСТИ ЦНС У ЖИВОТНЫХ И ЛИЦ, ПЕРЕНЕСШИХ ПРЕНАТАЛЬНЫЙ СТРЕСС	17
ТОЛЕРАНТНОСТЬ К РАКОВЫМ КЛЕТКАМ В СВЕТЕ СОЗДАНИЯ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ ВАКЦИНЫ	23
ՀԻՎԱՆԴՆԵՐԻ ԸՆՏՐՈՒԹՅՈՒՆԸ ՏԱՍԵՐԿՈՒՄԱՏՆՅԱ ԱՂԻԹԻ ԹԱՓՈԾԱԿԱԾ ԽՈՑԻ ԼԱՊԱՐԱՍԿՈՂԻԿ ՄԻՋԱՍՏՈՒԹՅԱՆ ՀԱՄԱՐ	32
ВИРУСНО-БАКТЕРИАЛЬНАЯ КОНТАМИНАЦИЯ ЭНДОМЕТРИЯ ПРИ ПРИВЫЧНОМ НЕВЫНАШИВАНИИ БЕРЕМЕННОСТИ	40
ԲԵՐԿԻՏԻ ԼԻՍՖՈՍՄԱՆ ԵՐԵՄԱՆԵՐԻ ՇՐՋԱՆՈՒՄ	45
FEMTO LASIK ՌԵՖՐԱԿՏԻՈՆ ՄԻՋԱՍՏՈՒԹՅԱՆ ԱՐԴՅՈՒՆԱՎԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳՆԱՀԱՏՈՒՄԸ	49
ԱԼԿՈՂՈՒՄԻ ԶԱՐԲԱԾՈՒԹՅԱՆ ՉՈՒԳԱԿՑՄԱՄԲ ԸՆԹԱՑՈՂ ՄԵԿՈՒՍԱՑՎԱԾ ԳԱՆԳՈՒՂԵՐԱՅԻՆ ՎԼԱՍՎԱԾԵԻ ԿԼԻՆԻԿԱԿԱՆ ՄԵՆԵՋՄԵՆԹԻ ԱՌԱՂԱՋԱՀԱՏՎՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ	54
ԳԼԽՈՒՂԵՐԻ ԵՆԾՈՒՄ ԱՌԱՋԱՏՆՈՂ ՎԼԱՍՎԱԾԵԱՅԻՆ ԲԼՈՒՑԹԻ ՍՈՒՐ ԼԵՐԳԱՆԳԱՅԻՆ ԱՐՅՈՒՆԱԿՈՒՅՑԻ ԿԼԻՆԻԿԱԿԱՆ ՄԵՆԵՋՄԵՆԹԻ ԱՌԱՂԱՋԱՀԱՏՎՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ	59
О СОВРЕМЕННЫХ ПОДХОДАХ ПРОТИВОВИРУСНОГО ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОГО ИНФЕКЦИОННОГО МОНОНУКЛЕОЗА ЭПШТЕЙН-БАРР ВИРУСНОЙ ЭТИОЛОГИИ	66
ԳԼՅՈՒՏԱՄԻՆԱՅԻՆ, ԿՐԵԱՏԻՆԱՅԻՆ ՀԱՎԵԼՈՒՄՆԵՐԻ ԵՎ ԵԻՇՏ ՍՆԻԴԱԿԱՐԳԻ ԱԶԴԵՑՈՒԹՅՈՒՆԸ ԸՄԲԻՇՆԵՐԻ ԱՐՅԱՆ ՈՐՈՇ ՑՈՒՑԱՆԻՇՆԵՐԻ ՎՐԱ	73
ՌԱԶՄԱԿԱՆ ԱՌՈՂՋԱՊԱՀՈՒԹՅԱՆ ՄԱՍԻՆ ԽԱՂԱՂ ՊԱՅՄԱՆՆԵՐՈՒՄ	77
ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ СЛУХА И УШНОЙ ШУМ	82
ՇՆԶԱՌՈՒԹՅԱՆ ԵՎ ՄԻՐՏ-ԱՆՈՒՄԱՅԻՆ ՀԱՄԱԿԱՐԳԵՐԻ ՖՈՒՆԿՑԻՈՆԱԼ ԽԱՆԳՐՈՒՄՆԵՐԻ ՇՏԿՈՒՄԸ ՇՆԶԱՌԱԿԱՆ ԵՎ ՖԻԶԻԿԱԿԱՆ ՎԱՐՃԱՆՔՆԵՐԻ ՄԻՋՈՑՈՎ	87
ԿՐԹՈՒԹՅՈՒՆ	
ԽՆԴԻՒ ՎՐԱ ՀԻՄՆԱԾ ՈՒՍՈՒՑՈՒՄԸ (PROBLEM-BASED LEARNING) ԱՌԱՋԱԶԻԶՈՒՄԻ ԳՈՐԾՆԱԿԱՆ ՊԱՐԱՊՍՈՒՆԵՐԻ ԺԱՄԱՆԱԿ	92

УДК: 612.453.018

ВОЗДЕЙСТВИЕ ПРЕНАТАЛЬНОГО СТРЕССА НА ПРОЦЕССЫ МЕТИЛИРОВАНИЯ ДНК

Дойдоян Л.С.¹, Торгомян А.Л.¹, Сароян М.Ю.¹, Худавердян А.Д.², Гамбарян А.К.¹, Худавердян Д.Н.¹

¹ ЕГМУ, Кафедра физиологии

² ЕГМУ, Кафедра акушерства и гинекологии №2

Ключевые слова: пренатальный стресс, кортизол, иммунные клетки, макрофаги, лимфоциты, ДНК.

По данным ВОЗ за последние 50 лет наблюдается неуклонный рост заболеваемости населения различных стран. Причем, анализ этих показателей свидетельствует о том, что по сравнению с развитыми странами, где условия проживания относительно благоприятны, в странах, население которых длительное время находится под перманентным влиянием различных неблагоприятных, стрессогенных воздействий окружающей среды (социальные условия, войны, неблагоприятные бытовые условия и пр.) значительно выше заболеваемость как взрослого, так и, что крайне интересно, детского населения различными – нейрорпсихическими, эндокринными, сердечно-сосудистыми, онкологическими и инфекционными болезнями [48]. Не вызывает сомнения, что это является результатом тех причинно-следственных отношений, которые складываются в процессе проживания населения разных стран. Анализ имеющихся литературных данных позволяет допустить зависимость подобного роста заболеваемости от хронического стресса, испытываемого населением этих стран. В этом отношении и, в частности в плане роста детской заболеваемости, особого внимания заслуживают представления о возможной роли стресса (переносимого беременными женщинами) в заболеваемости потомства. Это обосновывается литературными данными, базирующимися на концепции стресса и возможных путях его влияния на организм матери, плода и потомства. В частности, общеизвестно влияние стресса на процессы формирования иммунологической резистентности, а, соответственно, и на защитные реакции организма [6]. Исходя из этого, вполне логично допустить, что наблюдаемый рост заболеваемости инфекционными и иными болезнями может иметь в своей основе повреждение различных иммунных механизмов защиты у детей, перенесших пренатальный стресс.

Интернализация симптомов воздействия пренатального стресса на взрослых может быть обнаружена

с первых месяцев жизни. Так, преувеличенная боязливость в младенчестве является одним из показателей предшественников проявления всего спектра симптомов [3]. Младенческая пугливость является показателем отрицательной реактивности, сочетающейся с чрезмерной суетливостью и двигательным возбуждением в ответ на изменение привычной обстановки. Такие малыши склонны к переживанию дистресса и испытывают робость в присутствии незнакомых людей, непривычных объектов или ситуаций [2 1]. Данное диспозиционное проявление негативного аффекта остается умеренно стабильным в детстве, в отроческом возрасте и способствует развитию интернализации психопатологии, в особенности, социальной тревожности [2]. Тем не менее, происхождение боязливости в детском возрасте остается невыясненным, хотя пренатальное воздействие является наиболее вероятным фактором.

Исследования последних лет позволяют выявить различия в поведении детей, перенесших и неперенесших пренатальный стресс, при воздействии различных стрессогенных факторов. При этом была изучена роль кортизола как возможного фактора, способствующего воздействию пренатального стресса на организм плода. Была выявлена корреляция между повышением уровня кортизола с развитием боязливости и заторможенности в детском возрасте [2, 3]. Похожие изменения были выявлены также у взрослых; при этом, повышенная реактивность темперамента сочеталась с высоким уровнем кортизола и АКТГ во время стресс-теста (Dex/CRH test) [42].

Аналогичные изменения наблюдались и у животных. Так, крысята, подвергнутые воздействию пренатального стресса, проявляют выраженную боязливость вследствие глюкокортикоид-зависимого увеличения количества рецепторов кортиколиберина [29].

Эпигенетические модификации генов, связанные с гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системой (ГГАС), являются вероятными кандидатами для определения индивидуальных различий в развитии ответа на воздействие стрессорных факторов [4 1]. Эпигене-

тические модуляции нарушают экспрессию генов без изменения нуклеотидной последовательности ДНК. Одной из форм эпигенетической модификации является ДНК-метилирование, что фактически проявляется добавлением метильной группы к цитозину в динуклеотидной последовательности цитозин-гуанин [31] и является ответственной за активность ДНК. В настоящее время привлекает внимание исследование ДНК-метилирования гена глюкокортикоидного рецептора NR3C1, так как данный ген является наиболее важным в функционировании ГГАС. Воздействие кортизола зависит от количества кортизоловых рецепторов, снижение их количества приводит к подавлению его воздействия и дальнейшего образования. Повышенное метилирование NR3C1 снижает уровень глюкокортикоидных рецепторов посредством подавления экспрессии гена, тем самым ограничивая доступность этих рецепторов. В результате снижения количества активных рецепторов наблюдается устойчивое повышение уровня кортизола, что в свою очередь приводит к подавлению его секреции.

Oberlander et al. было обнаружено, что изменения в настроении у беременных, вызванные увеличением уровня метилирования 1F экзона от промоторной зоны NR3C1, в свою очередь, были связаны с увеличением уровня кортизола на 3 месяце беременности [35]. Кроме того, было показано, что выраженная депрессия во время беременности ассоциировалась с метилированием 1F экзона NR3C1 домена [7].

Метилирование NR3C1 экзона 1D и 1F сочетается с выраженной интернализацией поведения дошкольников, подвергнутых воздействию неблагоприятной обстановки, что позволяет предположить о наличии связи нейроэндокринно-опосредованного эпигенетического процесса с развитием психопатологии в раннем возрасте [37]. Таким образом, данные исследования позволяют предположить, что воздействие стресса на организм матери во время беременности может быть связано с развитием нейроэндокринных расстройств, таких как заторможенность, гиперчувствительность, дистресс у детей посредством эпигенетического нарушения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (НРА) системы.

При этом, отличия развивающихся нарушений у мальчиков и девочек, перенесших пренатальный стресс, особенно в младенческом возрасте, недостаточно изучены. Выявлено, что у девочек боязливость, нейротизм и негативная эмоциональность более выражены, чем у мальчиков [13].

Исследования последнего времени выявляют различия в эпигенетике поведения у особей женского и мужского пола. Так, было обнаружено, что метилирование ДНК экзона лептина сочеталось с нарушением нейроповедения, что проявлялось сонливостью и гипотонией у мальчиков, но не у девочек [20, 30].

Так, в своих исследованиях Mulligan et al. (2015) провели экспериментальный анализ по половому признаку и выявили связь между пренатальным стрессом и повышенным метилированием экзона 1F NR3C1 у младенцев женского пола, что не наблюдалось у мальчиков [32, 34].

В то же время, исследования Ostlund et al. активности экспрессии глюкокортикоидного гена NR3C1 позволили выявить, что развитие младенческой боязливости при пренатальном стрессе в целом связано с метилированием NR3C1. Экспериментальный анализ по половому признаку выявил ассоциацию между пренатальным стрессом и повышенным метилированием NR3C1 экзона 1F для девочек, но не мальчиков [36].

Кроме того, повышенное метилирование было значительно связано с более выраженной боязливостью девочек. Результаты указывают на зависящий от пола механизм развития боязливости, передающийся девочкам-младенцам через эпигенетическую модификацию гена глюкокортикоидного рецептора. Требуется последующее, более тщательное исследование воздействия пренатального стресса на эпигенетические процессы, лежащие в основе развития детского темперамента с учетом половых различий [36].

Предыдущими исследованиями было также выявлено, что у детей мужского пола риск формирования неврологических патологий в четыре-восемь раз выше, чем у детей женского пола. Данное явление зависит от ряда факторов, включая сопутствующие заболевания, генетические дефекты [45], среди которых немаловажное значение имеет перенесенное матерью во время беременности стрессогенное воздействие, что, очевидно, ведет к развитию нейродегенеративных расстройств. Так, у мальчиков, подвергшихся воздействию пренатального стресса, отмечаются повышенные показатели развития аутизма, умственной отсталости, заикания, дислексии и дефицита внимания/гиперактивности [5]. Более высокая подверженность мальчиков развитию данных патологий объясняется медленной скоростью развития нервной системы у мальчиков, чем у девочек, что делает мозг более чувствительным к длительным воздействиям негативных факторов. Кроме того, установлено, что в мужском ор-

ганизме при одностороннем повреждении головного мозга восстановительные процессы менее выражены [14].

Более современная гипотеза, объясняющая данный факт, фокусируется на критическом вовлечении плаценты в ретрансляцию половых трансплацентарных сигналов развивающемуся мозгу в ответ на изменения или нарушения, происходящие в материнском организме [9].

Кроме того, следует отметить, что стресс во время беременности вызывает сильные половые различия в процессах транскрипции, происходящих в плаценте [18]. Так, Vale объясняет наличие полового диморфизма расстройств в развитии плода при пренатальном стрессе ролью плаценты [1].

Половые различия плаценты, обусловлены половыми хромосомами, которые, скорее всего, обеспечивают половые трансплацентарные сигналы развивающемуся мозгу. Исследования выявили X-связанные гены, которые выражены на более высоких уровнях в плаценте плода женского пола.

Через полный скрининг генома мышей, перенесших пренатальный стресс, был идентифицирован X-связанный ген O-связанной N-ацетилглюкозаминтрансферазы и продемонстрирована его роль в программировании развития нервной системы, приводящая к развитию специфического мужского фенотипа стресса. Дальнейшее выявление специфичных по половому признаку молекулярных механизмов, обеспечивающих трансплацентарные сигналы, влияющие на развитие мозга, является ключом к пониманию полового диморфизма в нейроразвитии при воздействии пренатального стресса, что поможет выявить механизмы предотвращения развитий данных патологий [1].

Материнский психо-социальный стресс во время беременности является фактором риска для развития физических и умственных нарушений у потомства [33]. Недавние исследования показали, что связь между внутриутробными дефектами развития, окружающей средой и здоровьем потомства может быть эпигенетической, как, например, изменения процесса ДНК-метилирования у потомства [28]. В данное время идентифицировано несколько факторов, таких как материнская диета, материнское настроение и стрессовые ситуации, способствующие внутриутробному метилированию ДНК пуповинной крови у новорожденных детей [28]. Следует отметить, что последний предиктор напрямую связан с метилированием ДНК нескольких генов, участвующих в стресс-адаптации

потомства. Например, материнская депрессия во время беременности была связана с уменьшением метилирования ДНК серотонинового транспортерного гена (SLC6A4) в пуповинной крови [11]. Кроме того, перенесенные во время беременности, особенно во втором триместре, тревожные состояния матери приводят к повышению уровня кортизола в ее организме, что способствует увеличению метилирования ДНК пуповинной крови в нескольких CpG-локусах гена глюкокортикоидного рецептора (NR3C1) [17]. Аналогичным образом установлено, что стрессогенные воздействия (военные катаклизмы, материальные трудности) на организм беременной также связаны с усилением метилирования ДНК в промоторном участке NR3C1 в пуповинной крови. Исследование периферической крови у подростков, являющихся потомками матерей, подвергшихся насилию во время беременности, выявляет долговременные эпигенетические адаптации у потомства, согласно которым было также выявлено усиление метилирования ДНК NR3C1 [34].

Другим геном, указывающим на воздействие стресса на организм потомства, является ген рецептора окситоцина (OXTR), который обнаруживается в нескольких областях мозга, ответственных за социальное поведение и адаптацию, а также в различных периферических тканях [22]. Как известно, окситоцинергическая система участвует в репродуктивном поведении, стимулирует роды и лактацию, а также играет важную роль в установлении взаимоотношений мать-потомство и воздействует на психологическое состояние матери, подавляя депрессию и тревогу [27]. Колебания уровня окситоцина у беременных в первом и втором триместрах, и в раннем послеродовом периоде являются индивидуальными. При этом, наблюдается большое различие: стабильное увеличение или же снижение уровня окситоцина во время беременности [26]. Так, повышение уровня окситоцина в раннем послеродовом периоде в сочетании с более низким уровнем кортизола способствуют формированию более сильной связи мать-потомство [12] и могут быть защитным механизмом от послеродовой депрессии [40].

Окситоцин обнаружен также в пуповинной крови при родах, который, скорее всего, секретируется плодом, а не передается ребенку от матери через плаценту [24]. Плацента является барьером между материнским и фетальным окситоцином в отличие от материнских кортикостероидов, которые могут передаваться ребенку в высоких количествах после нарушения функции плацентарной 11-бета-гидроксистеро-

идной дегидрогеназы 2 типа вследствие хронического стресса [46].

Интересно также, что пренатальный стресс связан с изменениями в системе окситоцина. Например, взрослые самцы крыс, стрессированные пренатально, выявляют нарушения не только в социальных взаимодействиях, но и в количестве окситоцин-положительных нейронов в паравентрикулярном ядре по сравнению со взрослым мужским потомством, рожденным без воздействия стрессовых факторов на организм матерей [10]. Кроме того, повышенная активность окситоцинергической системы также связана с нивелированием реакции стресса путем взаимодействия с НРА системой и симпатической нервной системой [16].

Хотя нейропептидный окситоцин был исследован более широко, чем его рецептор (OXTR), имеется несколько исследований, посвященных изучению проблемы метилирования ДНК гена OXTR. Так более высокий уровень метилирования ДНК OXTR CpG локуса, охватывающий экзон I-III, связан со снижением экспрессии этого гена. Повышенное метилирование ДНК через локус CpG связано с развитием неврологических расстройств типа аутизма [15], психопатии [8] и повышения активности мозга во время различных социальных ситуаций [19].

Кроме того, было обнаружено, что воздействие остро психосоциального стресса было связано с краткосрочным увеличением OXTR метилирования с последующим уменьшением во время восстановления после воздействия стресса. И наконец, взрослые потомки, не получавшие надлежащий материнский уход в детстве, имели повышенные уровни ДНК метилирования в одной из двух исследуемых последовательностей OXTR-гена [44]. Следует также отметить, что эпигенетические адаптации, связанные со стрессом, в окситоцинергической системе могут привести к изменениям в социально-эмоциональном и социально-когнитивном развитии, стресс-чувствительности и повышенному риску развития психических расстройств. Таким образом, система окситоцина и особенно OXTR играют важную

роль для раннего нейронального и социального развития, социального познания и поведения, а также ментального здоровья [25].

Исследование Unternaehrer et al. показали, что воздействие неблагоприятных условий на уровень кортизола в пуповинной крови во время беременности выявило понижение уровня метилированного OXTR. Полученные данные свидетельствуют о том, что различные преродовые негативные воздействия оказывают влияние на снижение активности ДНК-метилирования в генах, которые имеют отношение к родам, материнскому поведению и благоприятному состоянию матери и потомства [43].

Кроме того, L. Cao-Lei было проведено исследование потомства женщин, пострадавших от ледяного шторма в Квебеке в 1998 году. Тринадцать лет спустя была исследована ДНК с выявлением метилирования в Т-клетках, полученных от 36 детей; результаты были сравнены с образцами, полученными от тех же детей в возрасте 8 лет. Была выявлена корреляция материнского стресса с уровнями метилирования ДНК в 957 генах, преимущественно связанных с иммунной функцией. Изменения метилирования ДНК SCG5 и LTA генов значительно коррелировали с материнским объективным стрессом и были сопоставимы с изменениями в Т-клетках периферической крови, в мононуклеарных клетках и клетках слюны [4].

Таким образом, полученные данные поддерживают идею о том, что метиломер Т-клеток в стрессе должен быть изучен в его физиологическом контексте. Растущий интерес привлекают исследования грызунов [47], человека [38] и нечеловеческих приматов [6], свидетельствующие о том, что иммунная функция может пострадать при пренатальном стрессе. Ряд исследований также показал, что пренатальный стресс связан с изменением метилирования ДНК в лейкоцитах у людей [23] и в Т-клетках у нечеловеческих приматов [39] с участием генов, ответственных за иммунные реакции.

ЛИТЕРАТУРА

- Bale T.L. The placenta and neurodevelopment: sex differences in prenatal vulnerability, AICH- Servier Research Group Dialogues Clin. Neurosci., 2016, 17:459-464
- Buss K.A. Which fearful toddlers should we worry about? Context, fear regulation and anxiety risk. Dev. Psychol., 2011, 47, 804-819. doi: 10.1037/a00 23227
- Buss K.A. and McDoniel M.E. Improving the prediction of risk for anxiety development in temperamentally fearful children. Curr. Dir. Psychol. Sci., 2016, 25, 14-20. doi: 10.1177/0963721415611601
- Cao-Lei et al. LDNA Methylation Signatures Triggered by Prenatal Maternal Stress Exposure to a Natural Disaster: Project Ice Storm, PLoS ONE 2016, 9(9): e107653. doi:10.1371/journal.pone.0107653, 2014
- Castle D.J., Wessely S., Murray R.M. Sex and schizophrenia: effects of diagnostic stringency, and associations with and premorbid variables. Br. J. Psychiatry, 1993, 162:658-664
- Coe C.L., Lubach G.R. Prenatal origins of individual variation in behavior and

- immunity. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 2005, 29: 39–49
7. Conrad E., Lester B.M., Appleton A.A., Armstrong D.A. and Marsit C.J. The roles of DNA methylation of NR3C1 and 11 β -HSD2 and exposure to maternal mood disorder in utero on newborn neurobehavior. *Epigenetics* 2013, 8, 1321–1329. doi: 10.4161/epi.26634
 8. Dadds M.R., Moul C., Cauchi A. et al. Methylation of the oxytocin receptor gene and oxytocin blood levels in the development of psychopathy. *Development and Psychopathology*, 2014, 26(1), 33–40
 9. Davis E.P., Pfaff D. Sexually dimorphic responses to early adversity: implications for affective problems and autism spectrum disorder. *Psychoneuroendocrinology*, 2014, 49:11–25
 10. de Souza M.A., Centenaro L.A., Menegotto P.R. et al. Prenatal stress produces social behavior deficits and alters the number of oxytocin and vasopressin neurons in adult rats. *Neurochemical Research*, 2013, 38(7), 1479–89
 11. Devlin A.M., Brain U., Austin J., Oberlander T.F. Prenatal exposure to maternal depressed mood and the MTHFR C677T variant affect SLC6A4 methylation in infants at birth. *PLoS ONE* 2010 [Electronic Resource] 5: e12201
 12. Feldman R., Weller A., Zagoory-Sharon O. Evidence for a neuroendocrinological foundation of human af- filiation: plasma oxytocin levels across pregnancy and the postpartum period predict mother-infant bonding. *Psychological Science*, 2007, 18(11), 965–70
 13. Gartstein M.A., Rothbart M.K. Studying infant temperament via the revised infant behavior questionnaire. *Infant Behav. Dev.*, 2003, 26, 64–86. doi: 10.1016/s0163-6383(02)00169-8
 14. Geschwind N., Galaburda A.M. Cerebral lateralization. Biological mechanisms, associations and pathology: III. A hypothesis and a program for research. *Arch. Neurol.*, 1985, 42(7):634-654
 15. Gregory S.G., Connelly J.J., Towers A.J. et al. Genomic and epigenetic evidence for oxytocin receptor deficiency in autism. *BMC Medicine*, 2009, 7, 62
 16. Grewen K.M., Light K.C. Plasma oxytocin is related to lower cardiovascular and sympathetic reactivity to stress. *Biological Psychology*, 2011, 87(3), 340–9
 17. Hompes T., Izzi B., Gellens E. et al. Investigating the influence of maternal cortisol and emotional state during pregnancy on the DNA methylation status of the glucocorticoid receptor gene (NR3C1) promoter region in cord blood. *Journal of Psychiatric Research*, 2013, 47(7), 880–91
 18. Howerton C.L., Bale T.L. Targeted placental deletion of OGT recapitulates the prenatal stress phenotype including hypothalamic mitochondrial dysfunction. *Proc. Natl. Acad. Sci., U S A*, 2014, 111(26):9639-9644
 19. Jack A., Connelly J.J., Morris J.P. DNA methylation of the oxytocin receptor gene predicts neural response to ambiguous social stimuli. *Frontiers in Human Neuroscience*, 2012, 6(280), 1-7
 20. Jensen Pena C., Monk C., Champagne F.A. Epigenetic effects of prenatal stress on 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase-2 in the placenta and fetal brain. *PLoS One* 2012, 7: e39791
 21. Kagan J. Behavioral inhibition in preschool children at risk is a specific predictor of middle childhood social anxiety: a five-year follow-up. *J. Dev. Behav. Pediatr.* 2013, 28, 225–233. doi: 10.1097/01.DBP.0000268559.34463.d0
 22. Kimura T., Saji F., Nishimori K. et al. Molecular regulation of the oxytocin receptor in peripheral organs. *Journal of Molecular Endocrinology*, 2003, 30(2), 109–15
 23. Klengel T., Mehta D., Anacker C., Rex-Haffner M., Pruessner J.C. et al. Allele-specific FKBP5 DNA demethylation mediates gene-childhood trauma interactions. *Nat. Neurosci.*, 2013, 16: 33–41
 24. Kumaresan P., Han G.S., Anandaragam P.B., Vasicka A. Oxytocin in maternal and fetal blood. *Obstetrics & Gynecology*, 1975, 46(3), 272–4
 25. Kumsta R., Hummel E., Chen F.S., Heinrichs M. Epigenetic regulation of the oxytocin receptor gene: implications for behavioral neuroscience. *Frontiers in Neuroendocrine Science*, 2013, 7, 19–24
 26. Levine A., Zagoory-Sharon O. Oxytocin during pregnancy and early postpartum: individual patterns and maternal-fetal attachment. *Peptides*, 2007, 28(6), 1162–9
 27. Lonstein J.S., Maguire J., Meinlschmidt G., Neumann I.D. Emotion and mood adaptations in the peripartum female: complementary contributions of GABA and oxytocin. *Journal of Neuroendocrinology*, 2014, 26(10), 649–64
 28. Lutz P.E., Turecki G. DNA methylation and childhood maltreatment: from animal models to human studies. *Neuroscience*, 2014, 264, 142–56
 29. Maccari S., Krugers H.J., Morley-Fletcher S., Szyf M. and Brunton P.J. The consequences of early-life adversity: neurobiological, behavioural and epigenetic adaptations. *J. Neuroendocrinol.*, 2014, 26, 707–723. doi: 10.1111/jne.12175
 30. Massart R., Suderman M., Provencal N., Yi C., Bennett A.J. et al. Hydroxymethylation and DNA methylation profiles in the prefrontal cortex of the non-human primate rhesus macaque and the impact of maternal deprivation on hydroxymethylation. *Neuroscience*, 2014, 268: 139–148
 31. Meaney M.J. Epigenetics and the biological definition of gene X environment interactions. *Child Dev.*, 2010, 81, 41–79. doi: 10.1111/j.1467-8624.2009.01381.x
 32. Mehta D., Klengel T., Conneely K.N., Smith A.K., Altmann A. et al. Childhood maltreatment is associated with distinct genomic and epigenetic profiles in posttraumatic stress disorder. *Proc. Natl. Acad. Sci., U S A*, 2013, 110: 8302–8307
 33. Meinlschmidt G., Tegethoff M. How life before birth affects human health and what we can do about it. *European Psychologist*, 2015, 20, 85–9
 34. Mulligan C., D'Errico N., Stees J., Hughes D. Methylation changes at NR3C1 in newborns associate with maternal prenatal stress exposure and newborn birth weight. *Epigenetics*, 2012, 7, 853–7
 35. Oberlander T.F., Bonaguro R.J., Misri S., Papsdorf M., Ross C.J. et al. Infant serotonin transporter (SLC6A4) promoter genotype is associated with adverse neonatal outcomes after prenatal exposure to serotonin reuptake inhibitor medications. *Molecular Psychiatry*, 2008, 13: 65–73
 36. Ostlund B.D. et al. Prenatal Stress, Fearfulness, and the Epigenome: Exploratory Analysis of Sex Differences in DNA Methylation of the Glucocorticoid Receptor Gene. *Frontiers in Behavioral Neuroscience* www.frontiersin.org, 2016, Vol. 10, Article 147
 37. Parade S.H., Ridout K.K., Seifer R., Armstrong D.A., Marsit C.J., McWilliams M.A. et al. Methylation of the glucocorticoid receptor gene promoter in preschoolers: links with internalizing behavior problems. *Child Dev.*, 2016, 87, 86–97. doi: 10.1111/cdev.12484
 38. Pincus-Knackstedt M.K., Joachim R.A., Blois S.M., Douglas A.J., Orsal A.S. et al. Prenatal stress enhances susceptibility of murine adult offspring toward airway inflammation. *Journal of Immunology*, 2006, 177: 8484–8492
 39. Provencal N., Suderman M.J., Guillemin C., Massart R., Ruggiero A. et al. The signature of maternal rearing in the methylome in rhesus macaque prefrontal cortex and T cells. *J. Neurosci.*, 2012, 32: 15626–15642
 40. Skrundz M., Bolten M., Nast I., Hellhammer D.H., Meinlschmidt G. Plasma oxytocin concentration during pregnancy is associated with development of postpartum depression. *Neuropsychopharmacology*, 2011, 36(9), 1886–93
 41. Turecki G. and Meaney M.J. Effects of the social environment and stress on glucocorticoid receptor gene methylation: a systematic review. *Biol. Psychiatry* 2016, 79, 87–96. doi: 10.1016/j.biopsych.2014.11.022
 42. Tyrka A.R., Wier L.M., Price L.H., Rikhye K., Ross N.S., Anderson G.M. et al. Cortisol and ACTH responses to the Dex/CRH test: influence of temperament. *Horm. Behav.*, 2008, 53, 518–525. doi:10.1016/j.yhbeh.2007.12.004
 43. Utenaehrer E. et al. Maternal adversities during pregnancy and cord blood oxytocin receptor (OXTR) DNA methylation, Social Cognitive and Affective Neuroscience, 2016, 1460–1470
 44. Utenaehrer E., Meyer A.H., Burkhardt S.C. et al. Childhood maternal care is associated with DNA methylation of the genes for brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and oxytocin receptor (OXTR) in peripheral blood cells in adult men and women. *Stress*, 2015, 18(4), 451–61
 45. Walker C.K., Krakowiak P., Baker A., Hansen R.L., Ozonoff S., Hertz-Picciotto I. Preeclampsia, placental insufficiency, and autism spectrum disorder or developmental delay. *JAMA Pediatr.*, 2015, 169(2):154-162
 46. Welberg L.A., Thiruvikraman K.V., Plotsky P.M. Chronic maternal stress inhibits the capacity to up-regulate placental 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 activity. *Journal of Endocrinology*, 2005, 186(3), R7–12
 47. Wright R.J., Visness C.M., Calatroni A., Grayson M.H., Gold D.R. et al. Prenatal maternal stress and cord blood innate and adaptive cytokine responses in an inner-city cohort. *American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine*, 2010, 182: 25–33
 48. Бюллетень Всемирной организации здравоохранения Выпуск 87, номер 12, декабрь 2009, 885-964

ԱՄՓՈՓՈՒՄ

ՊՐԵՆԱՏԱԼ ՍԹՐԵՍԻ ԱԶԴԵՑՈՒԹՅՈՒՆԸ ԴՆԹ-Ի ՄԵԹԻԼԱՑՄԱՆ ԿՐԱ

Դոյդոյան Լ.Ս.¹, Թորգոմյան Ա.Լ.¹, Սարոյան Մ.Յու.¹, Խուդավերդյան Ա.Դ.², Ղամբարյան Յ.Կ.¹, Խուդավերդյան Դ.Ն.¹

¹ԵՊԲՀ, ֆիզիոլոգիայի ամբիոն

²ԵՊԲՀ, մանկաբարձության և գինեկոլոգիայի ամբիոն թիվ 2

Բանալի բառեր` պրենատալ սթրես, կորտիզոլ, իմունային բջիջներ, մակրոֆագեր, լիմֆոցիտներ, ԴՆԹ:

Վերջին 50 տարիների ընթացքում քաղաքակրթության զարգացմանը զուգահեռ դիտվում է հիվանդությունների անընդհատ աճ, որոնցում հատուկ տեղ են զբաղեցնում պաշտպանական իմունային մեխանիզմների վնասմամբ պայմանավորված հիվանդությունները՝ իմունադեֆիցիտները, ալերգիկ, արյան, ուռուցքային ախտաբանությունները և այլն: Ընդ որում, այդպիսի հիվանդությունների աճը հիմնականում դիտվում է այն երկրներում, որոնց բնակչությունը մշտապես ենթարկվում է սթրեսածին գործոնների ազդեցությանը: Դա հավասարաչափ վերաբերում է Հայաստանի Հանրապետությանը, որի բնակչությունը վերջին 25 տարիների ընթացքում անընդհատ եղել է այնպիսի սթրեսածին գործոնների ազդեցության տակ, ինչպիսիք

են երկրաշարժը, պատերազմը, սոցիալ-կենցաղային խնդիրները, միգրացիոն գործընթացները: Վերը նշվածը վկայում է այդ ախտաբանությունների զարգացման հնարավոր մեխանիզմների վերաբերյալ առկա տեսակետների, մասնավորապես պոստնատալ օնտոգենեզում հետսթրեսային ախտաբանական դրսևորումների ախտածնության մեջ պաշտպանական իմունային մեխանիզմների դերի, համապատասխանաբար այդ ուղղությամբ կուտակված նպատակային հետազոտությունների վերլուծության անհրաժեշտության մասին:

Տվյալ աշխատանքում վերլուծվում են վերջին տարիների ԴՆԹ-ի գործունեության վրա պրենատալ սթրեսի ազդեցության վերաբերյալ տպագրված աշխատանքները, որոնցից կարելի է եզրակացնել, որ պրենատալ սթրեսի դեպքում լոջորեն խախտվում են օրգանիզմի պաշտպանական ռեակցիաները:

RESUME

PRENATAL STRESS EFFECT ON DNA METHYLATION

Doydoyan L.S.¹, Torgomyan A.L.¹, Saroyan M.Yu.¹, Khudaverdyan A.D.²,

Ghambaryan H.K.¹, Khudaverdyan D.N.¹

¹YSMU, Department of Physiology

²YSMU, Department of Obstetrics and Gynecology No. 2

Keywords: prenatal stress, cortisol, immune cells, macrophages, lymphocytes, DNA.

Over the past half century, an extraordinary increase in civilization diseases have been uncovered, among which immunodeficient conditions, allergic disease, blood disorders, tumor pathology, etc. make a special part. Such increase in sickness rate is observed in the countries the population of which was subjected to chronic stress. During past 25 years the population in Armenia was permanently subject to stress by different factors, such as earthquake, war, social and domestic problems.

The above stated shows the necessity to analyze possible mechanisms of immune disturbances and defense reactions during postnatal ontogenesis, and subsequently, studying was done in this field.

Summarizing the above mentioned, it could be concluded

that adaptation mechanisms are interrelated in a complicated manner and have bidirectional disposition, due to the ability to proceed from protective to damaging. They become the pathological process development base or the constituent component. This passage can be induced by the number, intensity and duration of stress factors as well as by the organism's peculiarities, characterized by its responsiveness or predisposition to different pathological processes. The stress reaction becomes the non-specific cause of numerous pathological conditions. These studies help to shed light on important biological mechanisms that underlie human health.

In this study, we resumed the recent studies of the prenatal stress effects on DNA activity. According to that it can be concluded that in the conditions of prenatal stress, organism protective reactions are seriously violated.

ՀՏԴ 6 15.322:582(479.25)

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՏԱՐԲԵՐ ՇՐՋԱՆՆԵՐՈՒՄ ՄՇԱԿՎՈՂ ԿԱՏՎԱԽՈՏ ԴԵՂԱՏՈՒԻ (*VALERIANA OFFICINALIS L.*) ԵՎ ԿԱՏՎԱԽՈՏ ՄՐՏԱՅԻՆԻ (*VALERIANA CARDIOLA L.*) ԿՈՃՂԱՐՄԱՏ ԱՐՄԱՏՆԵՐՈՎ ՀՈՒՄՔԵՐԻ ՖԻՏՈՔԵՄԻԱԿԱՆ ՎԵՐԼՈՒԾՈՒԹՅՈՒՆԸ

Հովհաննիսյան Վ.Գ.

ԵՊԲՀ, ֆարմակոգնոպիայի ամբիոն

Բանալի բառեր` կատվախոտ դեղատու, կատվախոտ սրտային, եթերային յուղ, ֆլավոնոիդներ, դաբաղային նյութեր, գազային քրոմատագրում մաս-սպեկտրաչափություն (ԳԶ-ՄՄ):

Կատվախոտազգի ընտանիքի դեղաբույսերը դեռևս վաղուց կիրառվում են բուրավետ քուրքների և օժանելիքների պատրաստման մեջ: Կատվախոտը հնագույն դեղաբույս է, որը հայտնի էր դեռևս ութ հազար տարի առաջ` «վանդալների արմատ» անունով: Հին աշխարհում կատվախոտն անվանում էին Նույնիսկ «նարդոս», «ներդ», «սմբուլ» անուններով: Բույսը նկարագրվել է Նույնիսկ Մարցելա Էմպիրիկի «Բժշկության մասին» աշխատության մեջ [3, 9]:

18-րդ դարում կատվախոտն ընդգրկվել է եվրոպական բոլոր ֆարմակոպեաներում: 19-20-րդ դարերում հետազոտվում է կատվախոտի հումքը: Առավել կարևորվում է եթերային յուղի վերլուծությունը, քանի որ եթերային յուղին է վերագրվում բույսի կենսաբանական ակտիվությունը [8, 10]:

Ըստ մասնագիտական գրականության տվյալների` կատվախոտի կոճղարմատ արմատներով հումքում պարունակվում է 0,5-2% եթերային յուղ, որի քիմիական կազմը բարդ է և պայմանավորված աճման վայրով, բնակլիմայական պայմաններով, փոփոխվում է: Կատվախոտի եթերային յուղում հայտնաբերվել են մոնոտերպեններ, սեսկվիտերպեններ, արոմատիկ միացություններ, որոնցից հանգստացնող և կծկանքալույծ ազդեցությամբ օժտված են բոռնիլիզովալերիանատը, վալերանոնը, վալերիանաթթուն, վալերենոնը, Էվգենիլ- և իզոէվգենիլ-իզովալերատը, քեսսանը, բոռնիլիզովալերանատը [4, 11]:

Հաշվի առնելով ինդրի արդիականությունը և բնության մեջ կատվախոտի տեսակների հետզհետե նվազող պաշարները` հետազոտության նպատակն է վայրի բնության մեջ կատվախոտ դեղատու և սրտային տեսակների հումքային պաշարների համալրումը և դրանից մթերվող հումքերի ֆիտոքիմիական

վերլուծությունը:

Նյութը և մեթոդը

Հետազոտության նյութեր են եղել 2015թ. սեպտեմբերի երկրորդ կեսին Չովունու և Ապարանի շրջաններում մշակվող կատվախոտ դեղատու (*Rhizomata cum radicibus Valerianae officinalis L.*) և կատվախոտ սրտային (*Rhizomata cum radicibus Valerianae cardiola L.*) տեսակներից մթերված կոճղարմատ արմատներով հումքերը:

Դեղաբուսական հումքերի մթերումը կատարվել է` համաձայն մթերման և չորացման գործընթացը կանոնակարգող հրահանգների [5, 6]:

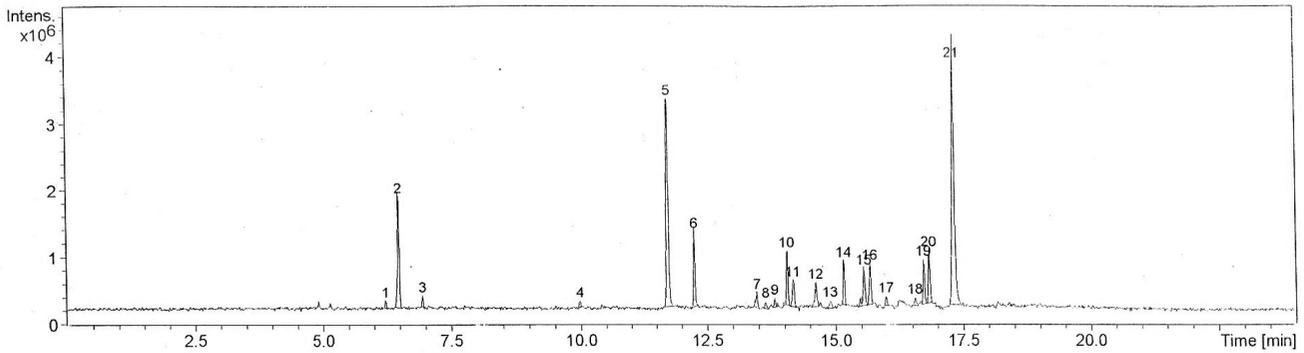
Եթերային յուղն անջատվել է կատվախոտ դեղատուի և կատվախոտ սրտայինի հումքերից ջրային գոլորշիներով թորման եղանակով (Գինգբուրգի մեթոդ) [2]:

Եթերային յուղի նմուշների որակական վերլուծությունը կատարվել է գազային քրոմատոգրաֆիկ մաս-սպեկտրաչափական մեթոդով` Օրգանական և դեղագործական քիմիայի գիտատեխնիկական կենտրոնին (ՕԴԶԳԿ) առընթեր Մոլեկուլի կառուցվածքի ուսումնասիրման կենտրոնի (ՄԿՈՒԿ) մաս-սպեկտրաակոպիայի լաբորատորիայում:

Հետազոտությունն իրականացվել է գազային քրոմատոգրաֆ «BrukerDaltonik» (EM-640S մակնիշի) սարքով` մաս-սեղեկտիվ դետեկտորով: Որպես գազ-կրիչ` կիրառվել է He գազ, ինժեկտորի հոսքը` 30մլ/րոպե: Կիրառվել է ոչ պոլյար կապիլյար քրոմատոգրաֆիկ տարա (DF:0,25; ID:250), ջերմաստիճանային ծրագիրը` 40°C-ից (1րոպե) մինչև 200°C, տաքացումը` մինչև 200°C, սկանավորումը` 30-400m/z: Բաղադրիչների հայտնաբերումը կատարվել է ըստ NIST-ի (National Institute of Standard and Technology-Mass Spectrometry) տվյալների:

Ֆլավոնոիդների հանրագումարը որոշվել է ըստ միրիցետինի, քանի որ հումքում նրբաշերտ քրոմատոգրաֆիայի կիրառմամբ հայտնաբերվել է միրիցետինը (3,3',4,5,5',7-հեքսահիդրօքսիֆլա

Chromatogram:



Նկար 1. Չովուևու տարածքում մշակվող կատվախոտ դեղատուփ կոծղարմատ արմատներով հումքից անջատված եթերային յուղի ԳԶ-ՄՄ վերլուծությունը նույնականացված նյութեր՝ 2. Camphene, 5. Bornyl acetate, 6. (-)-Myrtenyl acetate, 10. 1H-Cyclopropazulene, 20. 1(2H)-Naphthalenone, 21. 2(3H)-Naphthalenone.

Աղյուսակ 1.

Չովուևու տարածքում մշակվող կատվախոտ դեղատուփ կոծղարմատ արմատներով հումքից անջատված եթերային յուղի որակաբանակական վերլուծությունը ԳԶ-ՄՄ մեթոդով.

Լարվածակետ N	Պահման ժամանակ	Միացություն	%
2	6,48	Camphene	9,3%
5	11,73	Bornyl acetate	21,2%
6	12,25	(-)-Myrtenyl acetate	5,1%
10	14,06	1H-Cyclopropazulene	4,1%
20	16,83	1(2H)-Naphthalenone	4,2%
21	17,33	2(3H)-Naphthalenone	31%

վոն) (silufol Rf=0,64, 2-բուբանուլ-բացախաթթու-ջուր 4:1:6 լուծիչների համակարգում): 1գ հումքին ավելացվել է 50մլ 50%-անոց սպիրտ: Հետագայում սառնարանով տաքացվել է 30 րոպե, որից հետո ֆիլտրվել է: Ֆիլտրատից 2մլ (A էթ) տեղափոխվել է 25մլ չափակուլքայի մեջ, ավելացվել է 2մլ 2%-անոց AlCl₃ լուծույթ և 96%-անոց սպիրտով հասցվել մինչև նիշը:

Լուծույթի օպտիկական խտությունը որոշվել է ՈՒՄ սպեկտրաֆոտոմետրով (SPECORD UV VIS, Germany մակնիշի), 451նմ ալիքի տակ, 10մմ հաստությամբ կյուվետով, համեմատական լուծիչ օգազործվել է 96%-անոց սպիրտ [1]:

Ֆլավոնոիդների հանրագումարը որոշվել է՝ ըստ միրիցետինի, հետևյալ բանաձևով՝

$$X = \frac{D \cdot 50 \cdot 25}{E_{1cm}^{1\%} \cdot 2 \cdot m}$$

որտեղ՝
 D-ն օպտիկական խտությունն է,
 E_{1cm}^{1%}-ն՝ միրիցետինը՝ AlCl₃-ի հետ կոմպլեքսի տեսակարար օպտիկական խտությունը,
 m-ը՝ հումքի զանգվածը (գ):

Դաբաղանյութերի հանրագումարը որոշվել է ըստ գալաթթվի: Ֆիլտրատից 2մլ (A էթ) տեղափոխվել է

25մլ չափակուլքայի մեջ և 96%-անոց սպիրտով հասցվել մինչև նիշը: Այնուհետև ստացված լուծույթը նոսրացվել է 10 անգամ (2մլ լուծույթին ավելացվել է 18մլ 96%-անոց սպիրտ) [7]:

Չափվել է օպտիկական խտությունը 277նմ ալիքի տակ, դաբաղանյութերի հանրագումարը որոշվել է՝ ըստ գալաթթվի, հետևյալ բանաձևով՝

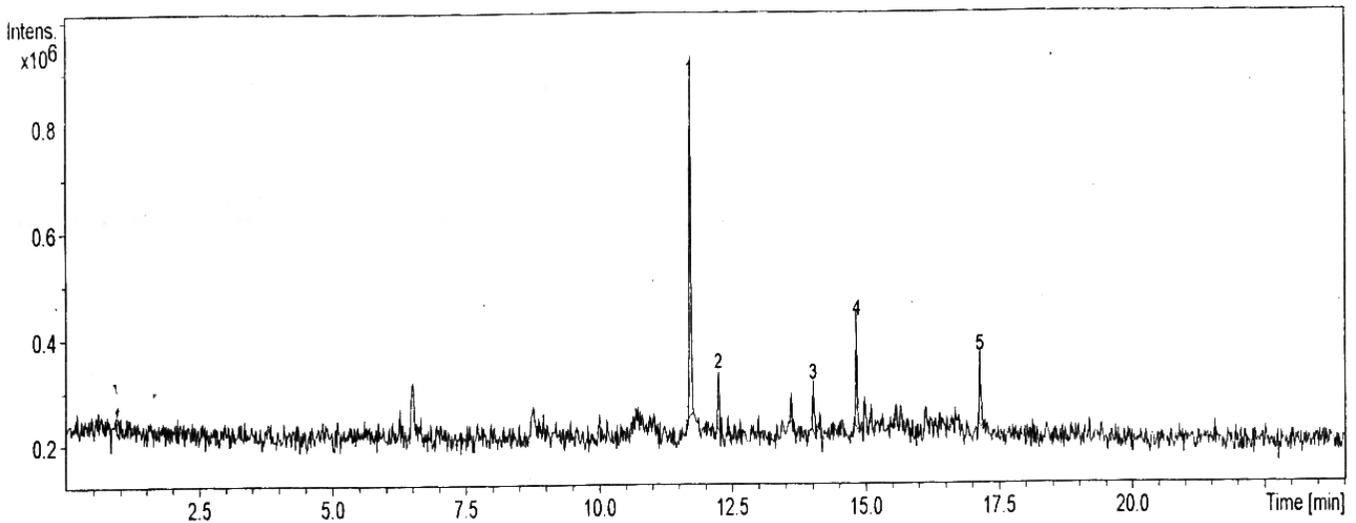
$$X = \frac{D \cdot 50 \cdot 25}{E_{1cm}^{1\%} \cdot 2 \cdot m}$$

որտեղ՝
 D-ն օպտիկական խտությունն է,
 E_{1cm}^{1%}-ն՝ գալաթթվի տեսակարար օպտիկական խտությունը,
 m-ը՝ հումքի զանգվածը (գ):

Արդյունքները և քննարկումը

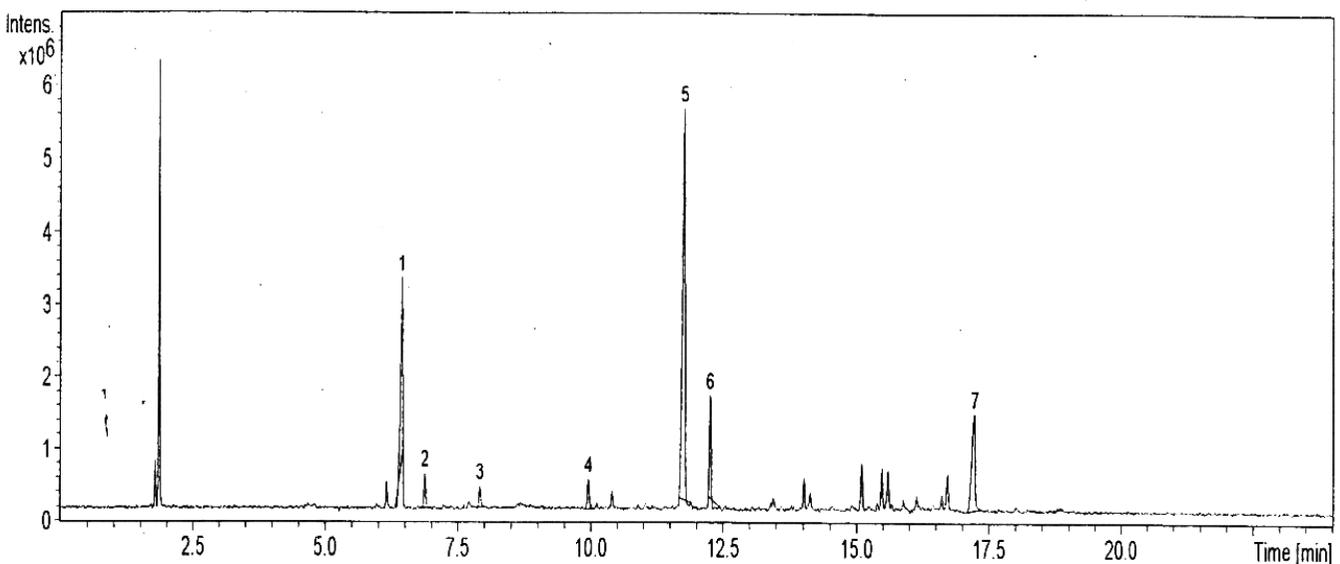
Գազային քրոմատոգրաֆիկ մաս-սպեկտրամետրիկ հետազոտության արդյունքների վերլուծությունը ցույց տվեց, որ Չովուևուց մթերված կատվախոտ դեղատուփ հումքից անջատված եթերայուղի հիմնական բաղադրանյութերն են կամֆենը, բոռնիլացետատը և այլն:

Chromatogram:



Նկար 2. Ապարանի տարածքում մշակվող կատվախոտ դեղատուփ կոծղարմատ արմատներով հումքից անջատված էթերային յուղի ԳԶ-ՄՍ վերլուծությունը. նույնականացված նյութեր՝ 1. *Bornyl acetae*.

Chromatogram:



Նկար 3. Ապարանի տարածքում մշակվող կատվախոտ սրտային կոծղարմատ արմատներով հումքից անջատված էթերային յուղի ԳԶ-ՄՍ վերլուծությունը. նույնականացված նյութեր՝ 1. *Camphene*, 2. β -*Pinene*, 4. *Cyclopropane*, 2-(1,1-dimethyl-2-pentenyl)-1,1-dimethyl, 5. *Bornyl acetate*, 6. (-)-*Myrtenyl acetate*, 7. 2(1H)*Naphthalenone*.

Ընդհանուր առմամբ Չովունու տարածքում մշակվող կատվախոտ դեղատուփի հումքի էթերային յուղում հայտնաբերվեցին շուրջ 21 միացություններ, որոնցից նույնականացվեցին 6-ը (նկ. 1, աղ. 1):

Հայտնաբերված միացություններից 3-ը մոնոտերպեններ են՝ *Bornyl acetae* (21,2%), *Camphene* (9,3%), (-)-*Myrtenyl acetae* (5,1%), և 3-ը սեսկվիտերպենային միացություններ՝ 2(3H)-*Naphthalenone* (31%), 1(2H)-*Naphthalenone* (4,2%), 1H-*Cyclopropazulene* (4,1%) (աղ. 1):

Էթերային յուղի վերլուծության արդյունքները

փաստում են, որ գերակշիռ մաս կազմում են 2 խմբի կենսաբանորեն ակտիվ միացությունները՝ սեսկվիտերպենները (39,3%) և մոնոտերպենները (35,6%) (աղ. 1): Ուշագրավ է այն, որ նշված միացությունները հայտնաբերված միացությունների շուրջ 75%-ն են:

Ապարանի տարածքում մշակվող կատվախոտ դեղատուփի հումքից անջատված էթերային յուղի վերլուծության արդյունքում հայտնաբերված 5 միացություններից առավելագույն քանակությունն ունի բոռնիլ ացետատը (55,2%) (նկ. 2):

Աղյուսակ 2.

Ապարանի տարածքում մշակվող կատվախոտ սրտային կոծղարմատ արմատներով հումքից անջատված էթերային յուղի որակաքանակական վերլուծությունը ԳՔ-ՄՍ մեթոդով.

Լարվածակետ N	Պահման ժամանակ	Միացություն	%
1	6,43	Camphene	15,7%
2	6,87	β-Pinene	2,5%
4	9,94	Cyclopropane, 2-(1,1-dimethyl-2-pentenyl)-1,1-dimethyl	2,9%
5	11,77	Bornyl acetate	51,8%
6	12,25	(-)-Myrtenyl acetate	8,8%
7	17,23	2(1H)Naphthalenone	16,3%

Ապարանում մշակվող կատվախոտ սրտային հումքից անջատված էթերային յուղի որակական վերլուծության արդյունքում հայտնաբերվեց 7 միացություն, որոնցից նույնականացվեցին 6-ը (սկ. 3, աղ. 3):

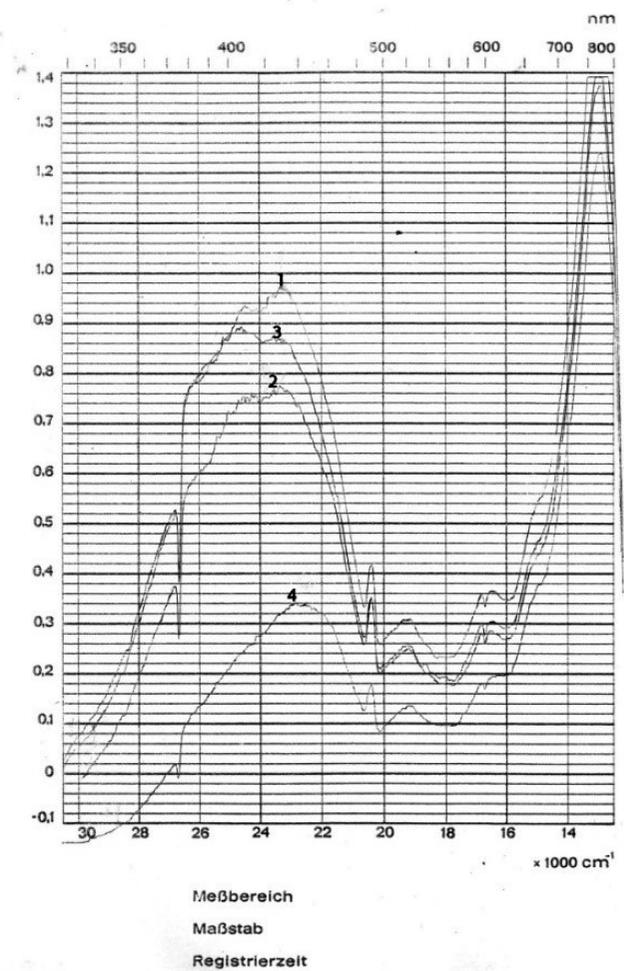
Հայտնաբերված միացություններից 4-ը մոնոտերպեններ են (Camphene (15,7%), β-Pinene (2,5%), Bornyl acetate (51,8%), (-)-Myrtenyl acetate (8,8%)), 1 սեսկվիտերպեն (2(1H)Naphthalenone (16,3%)) և 1 ոչ տերպենային բնույթի միացություն (Cyclopropane, 2-(1,1-dimethyl-2-pentenyl)-1,1-dimethyl (2,9%)) (աղ. 2):

Նշված միացությունները հայտնաբերված միացությունների 98%-ն են, որոնցում գերակշիռ մաս կազմում են մոնոտերպենները (78,8%):

Հատկանշական է այն, որ Չովունիում և Ապարանում մշակվող կատվախոտ դեղատուփի հումքից անջատված էթերայուղում ընդհանուր միացություն է եղել բոռնիլ ագետատը, որի քանակությունը գերակշռել է Ապարանից մթերված հումքում (55,2%), չնայած Չովունիում մշակվող կատվախոտ դեղատու տեսակն աչքի է ընկել ավելի հարուստ քիմիական կազմով (հայտնաբերվել է շուրջ 21 միացություն, որոնցից 6-ը՝ նույնականացված):

Չովունիում մշակվող կատվախոտ դեղատու և Ապարանում մշակվող կատվախոտ սրտային տեսակների նմուշներում հայտնաբերվել են 3 ընդհանուր միացություններ՝ Bornyl acetate, Camphene, (-)-Myrtenyl acetate, որոնց քանակությունը գերակշռել է կատվախոտ սրտայինի հումքում:

Ինչպես ցույց են տալիս հետազոտության արդյունքները, Հայաստանի տարբեր շրջաններում մշակվող կատվախոտ դեղատու և կատվախոտ սրտային տեսակներից մթերված հումքերն աչքի են ընկնում ֆլավոնոիդների որոշակի պարունակությամբ



Նկար 4. Հայաստանի տարբեր շրջաններում մշակվող կատվախոտ դեղատուփի (*Valeriana officinalis* L.) և կատվախոտ սրտայինի (*Valeriana cardiola* L.) կոծղարմատ արմատներով հումքերի սպիրտային հանուկի ՌԻՄ սպեկտրը տեսանելի մարզում՝

- 1) կատվախոտ սրտային (Չովունի), 2) կատվախոտ սրտային (Ապարան),
- 3) կատվախոտ դեղատու (Չովունի), 4) կատվախոտ դեղատու (Ապարան):

Աղյուսակ 3.

Հայաստանի տարբեր շրջաններում մշակվող կատվախոտ դեղատուփի (*Valeriana officinalis L.*) և կատվախոտ սրտայինի (*Valeriana cardiola L.*) կոճղարմատ արմատներով հումքերում ֆլավոնոիդների հանրագումարն ըստ միրիցետիկի.

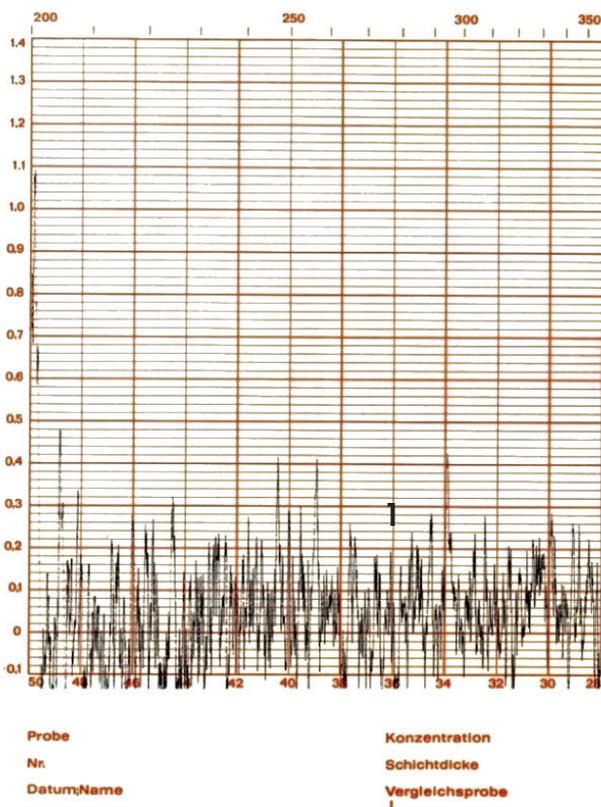
Արտադրող բույս	Շրջան	Ֆլավոնոիդների հանրագումար (%)
կատվախոտ դեղատուփ	Չովուճի	1,44%
	Ապարան	0,53%
կատվախոտ սրտային	Չովուճի	1,65%
	Ապարան	1,27%

Աղյուսակ 4

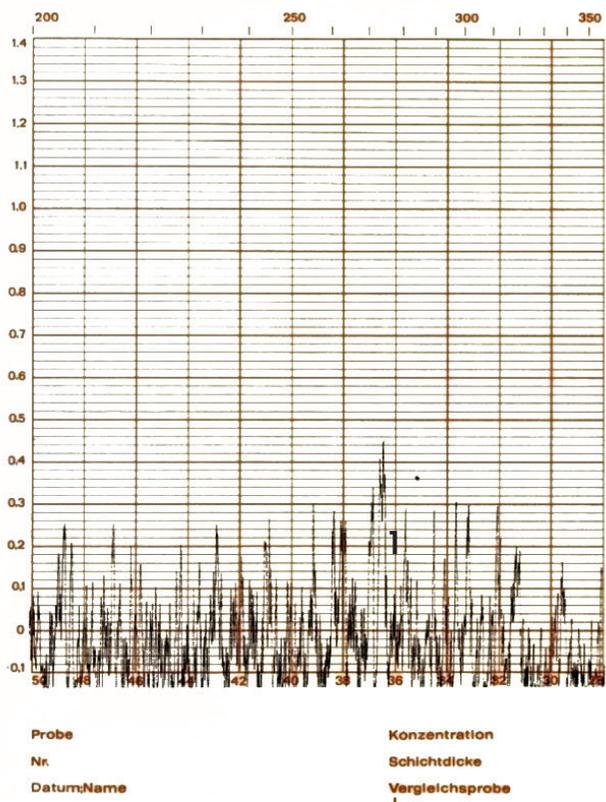
Հայաստանի տարբեր շրջաններում մշակվող կատվախոտ դեղատուփի (*Valeriana officinalis L.*) և կատվախոտ սրտայինի (*Valeriana cardiola L.*) կոճղարմատ արմատներով հումքերում դաբաղային կյուլթերի հանրագումարն ըստ գալաթթվի.

Արտադրող բույս	Շրջան	Դաբաղային կյուլթերի հանրագումար (%)
կատվախոտ դեղատուփ	Չովուճի	0,74%
	Ապարան	0,49%
կատվախոտ սրտային	Չովուճի	4,80%
	Ապարան	3,18%

ա) SPECORD



բ) SPECORD



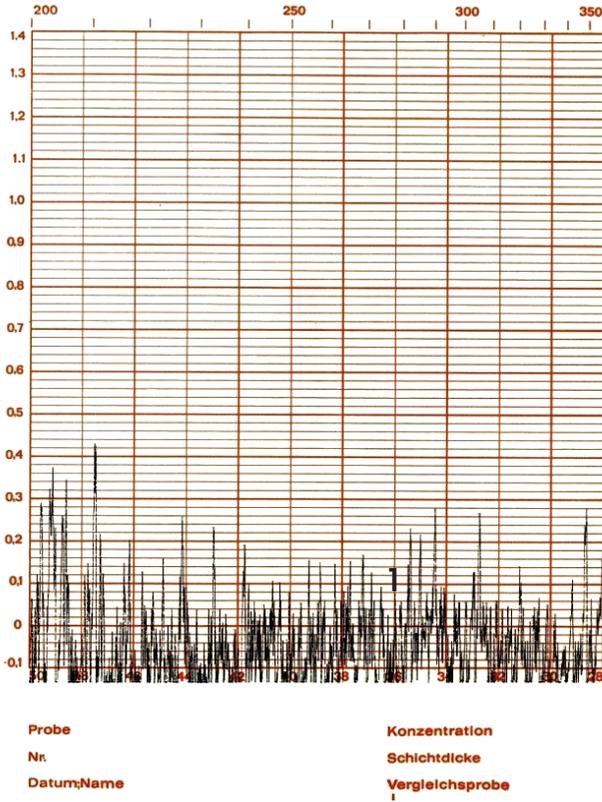
Նկար 5. Չովուճու (ա) և Ապարանի (բ) տարածքներում մշակվող կատվախոտ սրտայինի կոճղարմատ արմատներով հումքի սպիրտային հանուկի ՌԻՄ սպեկտրը:

1- 277Նմ ալիքի երկարության տակ դաբաղանյութերի հանրագումարը ըստ գալաթթվի

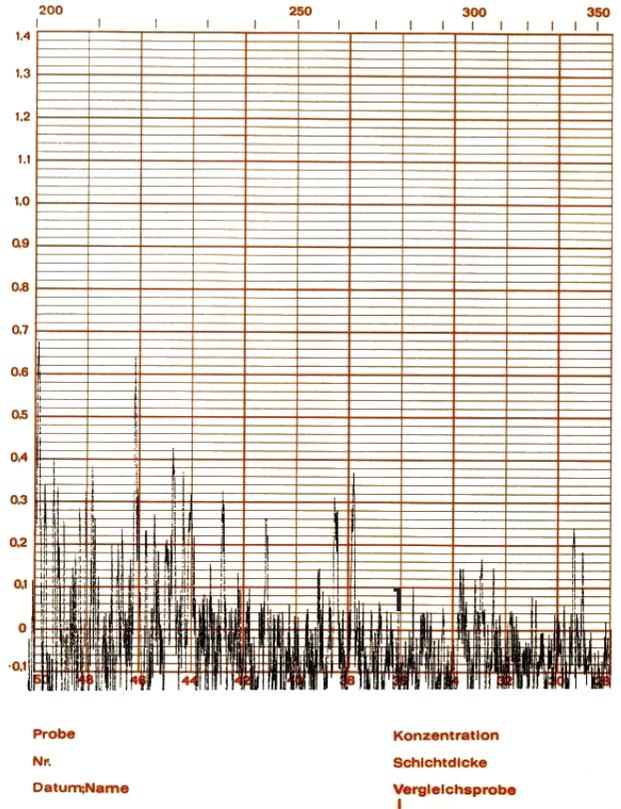
(աղ. 4): Վերջիններիս քանակությունը գերակշռում է Չովուճու տարածքից մթերված կատվախոտ սրտայինի հումքում ի տարբերություն Ապարանում մշակվող կատվախոտ դեղատուփի հումքի (աղ. 3, նկ. 4):

Ուշագրավ է այն, որ Չովուճու տարածքում մշակվող կատվախոտ դեղատուփ և կատվախոտ սրտային տեսակների հումքերում ֆլավոնոիդների քանակությունը գերազանցում է Ապարանի

ա) SPECORD



բ) SPECORD



Նկար 6. Չովունու (ա) և Ապարանի (բ) տարածքներում մշակվող կատվախոտ դեղատուփի կոճղարմատ արմատներով հումքի սպիրտային հանուկի ՈՒՄ սպեկտրը:

1- 277նմ ալիքի երկարության տակ դաբադանյութերի հանրագումարը ըստ գալաթթվի

տարածքում մշակվող Նույն տեսակներին, որը, հնարավոր է, պայմանավորված է տարածքային առանձնահատկություններով:

Նույն տարածքներում մշակվող տեսակներում դիտվել է դաբադային նյութերի բարձր պարունակություն (աղ. 5): Դաբադային նյութերի առավել բարձր պարունակություն դիտվել է Չովունու և Ապարանի տարածքներից մթերված կատվախոտ սրտային տեսակի հումքերում, որը շուրջ 7 անգամ գերազանցել է Նույն տարածքներում մշակվող կատվախոտ դեղատու տեսակին (աղ. 4, նկ. 5, 6):

Նման տարբերությունը կարող ենք հիմնավորել տեսակային առանձնահատկություններով:

Եզրակացություն

Գազային քրոմատոգրաֆիկ մաս-սպեկտրաչափական վերլուծության մեթոդով հաստատվել է Չովունու և Ապարանի տարածքներում մշակվող կատվախոտ դեղատուփի և կատվախոտ սրտայինի հումքերի եթերային յուղերի որակաքանակական կազմը:

Չովունու տարածքում մշակվող կատվախոտ

դեղատուփի հումքի եթերային յուղում որոշվել է 21 միացություն, որոնցից Նույնականացվել է 6-ը: Նույնականացված միացությունների շարքում գերակշռում է 2(3H)-նավթալենոնը (31%): Բնորոշ հայտնաբերված միացությունները հայտնաբերված միացությունների շուրջ 75%-ն են: Ապարանի տարածքում մշակվող կատվախոտ դեղատուփի հումքի եթերային յուղում հայտնաբերվել է 5 միացություն, որոնցից քանակապես գերակշռում է բոռնիլացետատը (55,2%), իսկ կատվախոտ սրտայինի եթերային յուղում հայտնաբերվել է 7 միացություն, որոնցից Նույնականացվել է 6-ը (98%): Հայտնաբերված միացությունների շարքում գերակշռում են մոնոտերպենները (78,8%):

Հետազոտվող բոլոր նմուշներում հայտնաբերվել է բոռնիլ ացետատ, որի քանակությունը գերակշռել է Ապարանում մշակվող կատվախոտ դեղատուփի հումքում (55,2%): Չովունիում մշակվող կատվախոտ դեղատուփի և Ապարանում մշակվող կատվախոտ սրտայինի հումքերում հայտնաբերվել են Նույնականացված 9 միացություն, որոնցից 3-ը Նույն միացություններն են (Bornyl acetate, Camphene, (-)-Myrtenyl acetate):

Հայաստանի տարբեր շրջաններում մշակվող կատվախոտ դեղատուփի և կատվախոտ սրտայինի

հումքերում դիտվել է ֆլավոնոիդների և դաբաղային կյութերի բարձր պարունակություն:

ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ՑԱՆԿ

1. Георгиевский В. П., Комиссаренко Н. Ф., Дмитрук С. Е. "Биологически активные вещества лекарственных растений", Новосибирск: Наука, Сив. Отдние, 1990г., с. 333
2. Государственная Фармакопея, 11-е издание, выпуск 1, Москва «Медицина», с. 290-295
3. Завадский В. Н., Фурса Н. С., Литвиненко В. И. и др. "Валериана лекарственная в комплексной фитотерапии и фитобальнеологии дерматозов" // Новости медицины и фармации ЯринвестМедикал, N2, 1995г., с. 17-20
4. Муравьева Д. А. "Фармакогнозия" учебник, 3-е издание, Москва «Медицина», 1991г., с. 185-188
5. Правила сбора и сушки лекарственных растений. Сборник инструкций. Москва «Медицина» 1985.- с.217.
6. Руководящие принципы ВОЗ по надлежащей практике культивирования и сбора /GACP/ лекарственных растений. Всемирная организация здравоохранения. Женева 2003. С. 86.
7. Самылина И. А., Гринько Е. Н., Абовянец Р. К. "Способ определения дубильных веществ в растительном сырье", Патент РУ N2439568
8. Терехин А. А., Вандышев В. В. "Валериана лекарственная-Valeriana officinalisL." // "Технология возделывания лекарственных растений" Учебное пособие, Москва 2008г., с. 82-93
9. Фурса Н. С., Корциевский Ю. И., Мазур И. А. "Валериана корень жизни" // Запорожье: Фарматрон, 1996 г., с. 122
10. Фурса Н. С., Шкроботько П. Ю., Караванова Е. Н., Забелина С. К., Колосова О. А., Макарова Д. Л., Домрачев Д. В. «Изучение состава эфирного масла свежих и высушенных корневищ с корнями валерианы лекарственной» // Фармация, N8, 2013г., с. 7-9
11. Шкроботько П. Ю., Фурса Н. С., Макарова Д. Л., Домрачев Д. В., Мальцева Я.А., Панченко С. В. "Сравнительное хромато-масс-спектрометрическое исследование эфирного масла валерианы лекарственной, дикорастущей и культивируемой в окрестностях г. Ярославля" // Материалы научно-практической конференции с международным участием, посвященной 75-летию Пермской государственной фармацевтической академии, Пермь ПГФА, 2011г., с. 259-261

РЕЗЮМЕ

ФИТОХИМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ КОРНЕВИЩ С КОРНЯМИ (*RHIZOMATA CUM RADICIBUS*) ВАЛЕРИАНЫ ЛЕКАРСТВЕННОЙ (*VALERIANA OFFICINALIS L.*) И ВАЛЕРИАНЫ КАРДИОЛЫ (*VALERIANA CARDIOLA L.*), КУЛЬТИВИРУЕМЫХ В РАЗНЫХ РЕГИОНАХ АРМЕНИИ

Оганесян В.Г.

ЕГМУ, Кафедра фармакогнозии

Ключевые слова: валериана лекарственная, валериана кардиолола, эфирное масло, флавоноиды, дубильные вещества, газовая хроматография масс-спектроскопия (ГХ-МС).

Запасы валерианы лекарственной в природе постепенно уменьшаются, поэтому целью нашего исследования стало культивирование разновидностей валерианы (лекарственная и кардиолола) для пополнения запасов, а также фитохимический анализ заготовленного сырья.

Материалами исследования послужили корневища с корнями валерианы лекарственной и валерианы кардиолы, культивированных в районах Зовуни и Апаран, заготовленные во второй половине сентября 2015 года. Заготовка сырья произведена согласно ГОСТу по сбору и сушке.

С помощью газовой хроматографии установился качественно-количественный состав эфирного масла сырья валерианы лекарственной и валерианы кардиолы, культивированных в районах Зовуни и Апаран.

В составе эфирного масла сырья валерианы лекарственной, культивированной на территории Зовуни, было обна-

ружено 21 соединение, в числе которых 2(3Н)-нафталенон доминировал (31%). Идентифицированные соединения составили 75% от общей суммы найденных соединений. В эфирном масле сырья валерианы лекарственной, культивированной на территории Апаран, идентифицировано 5 соединений, из которых доминировал борнилацетат (55,2%), а в эфирном масле сырья валерианы кардиолы обнаружено 7 соединений, 6 (98%) из которых идентифицированы. Среди идентифицированных соединений доминировали монотерпены (78,8%).

Во всех исследованных образцах общим соединением являлся борнилацетат, количество которого доминировало в сырье валерианы лекарственной, культивируемой на территории Апаран (55,2%). В сырье валерианы лекарственной, культивируемой на территории Зовуни, и валерианы кардиолы, культивируемой на территории Апаран, обнаружены 9 соединений, 3 из которых – борнилацетат, камфен, (-)-миртенил ацетат.

В сырье обнаружено высокое содержание флавоноидов и дубильных веществ.

SUMMARY

THE PHYTOCHEMICAL ANALYSIS OF VALERIAN OFFICINAL (*VALERIANA OFFICINALIS L.*) AND VALERIAN CARDIAC (*VALERIANA CARDIOLA L.*) RHIZOMES WITH ROOTS CULTIVATED IN DIFFERENT REGIONS OF ARMENIA*Hovhannisyan V.G.**YSMU, Department of Pharmacognosy*

Keywords: *Valerian officinal, Valerian cardiac, volatile oil, flavonoids, tannins, gas chromatography massspectroscopy (GC-MS).*

The raw material resources of Valerian species gradually decrease in nature. The goal of our research is to replenish the Valerian species resources in wild nature, as well as to do their phytochemical analysis.

Rhizomes and roots of Valerian cardiac and Valerian officinal harvested in Zovuni and Aparan regions in the second half of September 2015 served as a study material. The harvest was carried out according to the regulating guidelines for harvesting and drying.

The qualitative and quantitative content of the essential oils of Valerian cardiac and Valerian officinal rhizomes with roots cultivated in Zovuni and Aparan regions was determined by means of the gas-chromatography method.

21 compounds were identified in the volatile oil of Zovuni

samples, in which 2(3H)-naphthalenone predominated (31%). The mass of compounds typical to the plant is 75% of the mass of all investigated compounds. Five compounds were detected in the volatile oil of Aparan samples, with bornylacetate predominating (55.2%), and 7 compounds were detected in the Valerian cardiac volatile oil, 6 (98%) of which were identified. Monoterpenes predominated (78.8%) in the examined compounds.

The main compound detected in all samples was bornylacetate, the amount of which predominates (55.2%) in the raw material of Valerian officinal cultivated in Aparan region. Nine compounds were identified in the raw material of Valerian officinal cultivated in Zovuni and that of Valerian cardiac cultivated in Aparan, 3 of which were bornylacetate, camphene, and (-)-myrtenyl acetate.

High content of flavonoids and tannins was detected in all raw materials.

УДК 612.453.018

СОСТОЯНИЕ СУДОРОЖНОЙ РЕАКТИВНОСТИ ЦНС У ЖИВОТНЫХ И ЛИЦ, ПЕРЕНЕСШИХ ПРЕНАТАЛЬНЫЙ СТРЕСС

Худавердян Д.Н.¹, Асратян А.А.¹, Гамбарян А.К.¹, Амбарцумян Г.Р.¹, Сароян М.Ю.¹, Абраамян Э.Т.¹, Бадалян Б.Ю.¹, Худавердян А.Д.²

¹ ЕГМУ, Кафедра физиологии

² ЕГМУ, Кафедра акушерства и гинекологии №2

Ключевые слова: пренатальный стресс, судорожная активность, эпилепсия, киндлинг, потомство.

Урбанизация и неуклонный рост стрессогенных воздействий на организм человека сопровождаются возрастанием психоэмоционального напряжения и связанных с ним заболеваний нервной системы. Это, в особенности, касается детей, у которых отмечается существенный рост заболеваний, сопровождающихся судорожным синдромом и эпилептическими припадками. Интересно отметить, что такие анатомические структуры, как септум, гиппокамп, миндаля, медиальная префронтальная и орбитальная кора, ядра шва, ноцицептивные центральные пути, в существенной мере вовлеченные в развитие стресса, в той или иной мере участвуют и в возникновении эпилептических феноменов [17].

Несмотря на то, что изучение связей между стрессом и эпилептическими припадками были предметом многих экспериментальных и клинических исследований [25], в литературе есть лишь единичные работы, посвященные изучению состояния судорожной активности у животных и лиц, перенесших пренатальный стресс [1, 30], что объясняется сложностью проведения таких исследований: практически невозможно точно количественно охарактеризовать уровень стресса. Восприимчивость к факторам, вызывающим стресс, в большей степени индивидуальна. Мониторинг взаимосвязи частоты и интенсивности проявлений эпилептических судорог с уровнем пренатального стресса у людей весьма сложен ввиду этических ограничений, несовершенства вопросников, нестандартизованности процедур при анализе электрокортикографических феноменов, нейрохимическом анализе и, собственно, экспериментальных подходов. Эти обстоятельства существенно затрудняют подобные клинические исследования. Ситуация серьезно осложняется объективными трудностями проведения клинических исследований такого рода, в частности, отсутствием возможности оценить функциональные показатели

пациентов непосредственно до возникновения судорог. В этом случае ситуация моделирования на животных представляется адекватным подходом к решению данной задачи.

Большинство экспериментальных работ, посвященных изучению различных эффектов пренатального стресса, проведены на крысах, поскольку у них достаточно хорошо изучены механизмы развития стресс-реакций, особенности течения беременности и развития детенышей. У крыс, к тому же, короткий срок беременности и высокая плодовитость. Именно для них разработано большое количество поведенческих и обучающих методик.

В качестве модели эпилепсии в экспериментах на животных используется феномен киндлинга. Киндлинг-состояние прогрессивно развивающейся судорожной активности при электрической или химической стимуляции определенных отделов мозга, рассматривается в настоящее время и как модель “патологической пластичности мозга”. Поскольку повышенная в результате киндлинга нервная возбудимость приводит к развитию судорог, повреждению нейронов, нарушениям в определенной степени аналогичным при эпилепсии у человека киндлинг так же принято считать удобным экспериментальным средством для исследования механизмов изменений, связанных с эпилепсией.

О степени судорожной активности принято судить по показателям электрокортикограммы и по поведенческим реакциям. Для интенсивности поведенческих проявлений судорожной активности используется шкала Рейсина [27].

Целью данной работы является обобщение литературных данных, посвященных изучению возможных механизмов повышения судорожной реактивности у животных и лиц, перенесших пренатальный стресс.

Психо-эмоциональный стресс является одним из негативных последствий технического прогресса. Особую важность представляет изучение влияния стресса на организм, находящийся в состоянии беременности, в связи с тем, что негативные последствия выявляются

у последующих поколений. Период развития плода до его рождения составляет по своей продолжительности лишь небольшую часть от длительности всей жизни человека, однако этот период во многом определяет качество его последующей жизни. Большое количество эпидемиологических исследований, проведенных на беременных женщинах, демонстрируют отрицательное действие пренатального стресса на течение беременности и плод. Показано повышение риска возникновения преждевременных родов, сложных родов, увеличение риска развития неонатальных патологий, рождения маловесного потомства, а также психические и психоэмоциональные отклонения в развитии потомства. Согласно статистическим данным, с каждым годом ситуация ухудшается. Во многом это связано с новым социальным статусом женщины в современном обществе, что привело к увеличению факторов, которые провоцируют состояние хронического стресса. Даже проживание в течение нескольких месяцев в социально нестабильных условиях приводит к развитию состояния хронического стресса. В литературе есть данные относительно изменения поведенческих реакций у экспериментальных животных под влиянием различных стрессогенных факторов [24]. У потомства, подвергнутого пренатальному стрессу, увеличивается вероятность таких психопатологических реакций, как депрессия, тревожность, беспокойство, понижается способность адаптации организма к изменяющимся условиям окружающей среды, значительно меняется и социальное поведение [30].

Обнаружено, что пренатальное стрессирование животных изменяет гормональную индукцию у развивающегося эмбриона в период формирования структур головного мозга, отвечающих за регуляцию адаптивности поведения [11]. К таким структурам относят стриатум, гиппокамп и гипоталамус, которые одновременно ответственны и за судорожную активность. В зависимости от стадии развития неокортекс обладает разной чувствительностью к воздействию повреждающих факторов внешней среды, что проявляется разными эффектами: избирательной гибелью клеточных элементов эмбриональной ткани, снижением пролиферативной активности, нарушением направлений миграции, изменением темпов дифференцировки [26].

Как известно, формирование нервной системы у незрелорождающихся животных и человека завершается спустя длительное время после рождения [4]. Наиболее ответственный период в постнатальном онтоге-

незе – это период миелинизации, который завершается совершенствованием ЦНС. Любое изменение этого процесса неблагоприятно скажется на формировании миелиновых оболочек, что отразится на электрофизиологических процессах в мозге и, соответственно, повлечет за собой изменение функциональной активности ЦНС. Показано, что последствия стресса во время беременности являются стойкими и в препубертантном периоде онтогенеза у их потомства, проявляясь многочисленными морфологическими отличиями мозга и нарушениями высшей нервной деятельности. Морфологические изменения в различных структурах мозга и отклонения форм поведения у взрослых пренатально стрессированных крыс свидетельствуют о сложных перестройках всей приспособительной деятельности организма. Аналогичные морфологические изменения обнаружены и у животных с повышенной судорожной активностью.

Известно, что стресс вызывает нарушения взаимосвязей между иммунной и центральной нервной системами, иммунной и гормонально-медиаторной системами, что в свою очередь приводит к двигательным расстройствам у людей – нарушению координации и избыточной двигательной активности. Известно также, что мозг выполняет свои функции при очень высокой вариабельности уровня стероидных гормонов в организме, имеющемся в норме и увеличивающемся при патологических процессах, что можно рассматривать как одно из проявлений пластичности мозга. Однако вопрос о морфологических аспектах адаптации мозга к отклонениям их концентрации в организме при пренатальном стрессе и судорогах не изучен. Данные последних лет о способности нейронов и глиоцитов мозга синтезировать нейростероиды позволяют предполагать, что изменение интенсивности их синтеза может быть важным элементом адаптации мозга к измененному уровню гормонов в организме [29]. Несмотря на бурное развитие нейробиологии, в работах по морфологии нервной системы мало затронут вопрос о влиянии стресса матери на гистогенез головного мозга потомства. В связи с тем, что на протяжении последних 10 лет отмечается рост патологии ЦНС у детей данный аспект исследований несомненно представляет не только теоретический, но и практический интерес.

Возможные механизмы, опосредующие влияние стресса, в том числе и пренатального, на эпилептическую активность, включают в себя, прежде всего, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось. У пренатально стрессированных животных наблюдается

выраженная модификация активности нейроэндокринных систем и, прежде всего, гипоталамо-гипофизадренкортикальной системы с изменением не только функциональной активности, но и чувствительности к регуляторным системам во всех звеньях [21]. Установлено, что пренатальный стресс оказывает выраженное негативное влияние на функциональную активность различных нейромедиаторных систем потомства [20]. При этом наибольшие отклонения регистрируются в активности серотонинергической системы [22]. Показано, что пренатальный стресс и связанное с ним увеличение уровня глюкокортикоидов в организме матери и плода нарушают структурно-функциональные характеристики развивающейся нервной системы и вызывают изменения реакции на стресс у потомства [12].

В период неонатального развития, на этапе формирования морфофункциональных связей любое неблагоприятное воздействие может отразиться на развитии организма, вызывая как угнетение функциональной активности различных систем, так и, в ряде случаев, структурные перестройки органов и тканей. На первых этапах изучения данной проблемы исследователи особое внимание уделяли ранним этапам внутриутробного развития плода, что позволило выявить различные критические периоды формирования той или иной системы органов. В последние годы обращают на себя внимание исследования, направленные на определение роли стрессорного воздействия как на конечных этапах пренатального развития, так и в момент наступления беременности на фоне перенесенного стресса.

Известно, что все процессы, протекающие в ЦНС, связаны с модификацией клеточных мембран. Окислительная модификация биомолекул мембран является одним из наиболее быстрых путей изменения их физико-химических параметров, что способствует приспособлению их молекулярной организации к изменившимся условиям среды и повышает жизнеспособность клеток [19]. Интенсивные аэробные окислительные процессы являются особенностью метаболизма мозга, при этом в ЦНС существует точно сбалансированная система – “свободнорадикальное окисление – антиоксиданты”. Патологическим для ЦНС является не само свободнорадикальное окисление, а нарушение его антиоксидантной системы. Нервная ткань является наиболее чувствительной к такому дисбалансу в силу своих биохимических и функциональных особенностей. Показано, что пренатальный стресс значительно изменяет свободнорадикальное окисление в нейронах

и нейроглии [2], что является одним из патогенетических механизмов пренатального стресса.

Установлено, что пренатальный стресс изменяет процессы окислительной модификации белков во всем организме [28]. В связи с участием белков нервной ткани в таких специфических процессах, как передача нервного импульса, образование синапсов, участие в процессах обучения и памяти становится очевидным, что трансформация этих показателей в ЦНС может найти отражение и в таком важном клиническом проявлении, как судороги.

Приобретенные вследствие повреждений структурные и функциональные отклонения от нормы мозговых нейронов служат основой расстройства мозговых процессов, которые могут привести к повышению возбудимости, характеризующейся перевесом возбуждения над торможением вплоть до судорожной готовности. На этом фоне, после подавления тормозных механизмов одиночные, но интенсивные или суммируемые раздражения могут вызвать судорожные проявления.

Судорожный синдром относится к частым клиническим поражениям нервной системы у детей; распространенность его составляет 17-20 случаев на 1000 детей. Согласно современным представлениям, судороги являются сетевым феноменом, отражающим реверберацию патологического гипервозбуждения в нейронных сетях [23]. Формирование и постепенное расширение эпилептической сети за счет рекрутирования в нее все новых структур лежит в основе эпилептогенеза – хронического процесса, ведущего к развитию и интенсификации судорог [18]. Причинами судорог могут быть различные острые и хронические заболевания, повреждение головного мозга (нейроинфекции, травмы, кровоизлияния, гидроцефальный синдром), генетические и хромосомные заболевания (нарушение метаболизма аминокислот, углеводов, жиров), а также эндокринные и электролитные сдвиги; нет такого заболевания, которое не могло бы быть причиной судорог. Бывают и психогенные судороги, например, в ответ на известие о смерти близких. Несмотря на полиэтиологичность судорожного синдрома, в большинстве случаев его общими патогенетическими факторами являются расстройства центральной гемодинамики, приводящие к гипоксии, ацидозу и другим метаболическим изменениям в ЦНС. Повышение сосудистой и клеточной проницаемости, наряду с лабильностью водно-солевого обмена с тенденцией к развитию внутримозговой гиперосмолярности, приво-

дят к отеку и набуханию головного мозга. В условиях гипоксии и метаболических расстройств нарушается энергетический баланс мозга, снижается активность ферментных систем, которые способствуют развитию повышенной судорожной активности.

Таким образом, одной из наиболее частых причин возникновения судорог является нехватка в мозге кислорода, к чему приводят любые патологические состояния или стрессовые ситуации. Головной мозг относится к активным тканям с быстро протекающими метаболическими процессами при физическом, психическом напряжении, творческом подъеме. При этом часто возникает нехватка кислорода, особенно в случае нетренированности мозга, в результате чего возникают явления острого или хронического кислородного голодания. В ответ на нейроишемию проявляется реакция мозга, приводящая к судорожному припадку, что является мощной функциональной нагрузкой на организм. При эпилептическом статусе происходит значительное падение напряжения кислорода в нервной ткани. Обнаружено, что и в мозге крыс, подвергнутых стрессу, наблюдаются патологические изменения нервных клеток и нейроглии, характерные для кислородной недостаточности [8]. Показан положительный вклад оксида азота в протекторное действие кратковременной адаптации к гипоксии на развитие стрессорных повреждений [10].

Судороги у детей могут возникать на разных этапах развития ребенка и бывают связаны с вредными факторами, воздействующими на плод в период внутриутробного развития, в период родов, в первые дни и месяцы жизни ребенка. Большинство авторов полагает, что причинами судорожной готовности в детском возрасте являются незрелость детского мозга [13], недостаточная дифференциация коры больших полушарий, слабое регулирующее ее влияние на подкорковые структуры и слабая миелинизация многих путей. Детский мозг, как и все растущие ткани, следует считать особо уязвимым. Недостаточная степень зрелости мозга у детей раннего возраста, что выражается незрелостью торможения развивающегося мозга, в особенности дефицитом ГАМК-зависимых тормозных механизмов в ЦНС [7], обуславливает низкий порог возбудимости ЦНС и склонность к диффузным судорожным реакциям. Другие авторы [15] видят причину этой повышенной судорожной активности в гидрофильности детского мозга, в увеличенной проницаемости гематоликворного барьера, в неуравновешенности высшей нервной системы ребенка.

Повышенную “готовность” детского мозга к судорожной активности можно объяснить относительным преобладанием возбуждающих глутаматергических систем над тормозными ГАМК-ергическими. Особый интерес для экспериментальной и клинической эпилептологии представляет изучение последствий судорог, перенесенных в пренатальном или раннем неонатальном периоде. На основании данных фармакологического киндлинга можно заключить, что пренатальные и перинатальные воздействия на развивающийся мозг вызывают дисбаланс механизмов, одновременно контролирующих и судорожную и несудорожную формы эпилептогенеза на ранних стадиях развития. Показано, что пренатальный киндлинг и постнатальная стимуляция снижают активность ГАМК-ергической системы [6]. Известно, что дефицит ГАМК-зависимых тормозных механизмов в нижних буграх четверохолмия является одним из ключевых механизмов развития наследственной аудиогенной эпилепсии [16]. Показано участие дофамин-, ГАМК- и глутаматергической систем в формировании аудиогенной эпилепсии. Показано, что при судорогах усиливается метаболизм всех фосфолипидов в нейронах и нейроглие [14]. Одним из факторов формирования повышенной судорожной активности крыс может быть интенсивный выброс глутамата в стриатуме, при неизменной активности тормозных механизмов. Нарушение в работе дофаминергической системы может быть причиной, приводящей к дисбалансу в функционировании ГАМК- и глутаматергической систем [3].

Ведущую роль в инициации судорог и их распространении играет гиперактивация возбуждающих глутаматных синапсов, при этом особо отличается вклад постсинаптических ионотропных глутаматных NMDA- и AMPA- рецепторов.

С другой стороны известно, что в патогенезе судорожной реакции важная роль принадлежит моноаминергическим системам мозга [9]. При этом, значимым нейротрансмиттером на мозговом уровне выступает серотонин, который является важным биохимическим фактором формирования множества физиологических и психологических процессов, а нарушения в его содержании или рецепции могут привести к психоэмоциональным расстройствам. Именно дефицит серотонина приводит к нарушению синаптической передачи в нейронах ЦНС и формирует депрессивные состояния и повышенную тревожность, наблюдающуюся у лиц, перенесших пренатальный стресс [5].

Таким образом, на основании анализа литератур-

ных данных можно сделать вывод о том, что пренатальный стресс является одним из главных факторов повышенной судорожной активности у детей. Об этом свидетельствует как общность морфофункциональных изменений в ЦНС, гормональных изменений и нарушений в нейромедиаторной системе при пренатальном стрессе и при судорожном синдроме у детей, так и увеличение заболеваемости эпилепсией у детей с па-

раллельным ростом влияний стрессогенных факторов окружающей среды на беременных. Однако, остаются нерешенными проблемы, связанные с механизмами формирования судорожной активности у потомства, перенесшего пренатальный стресс, разрешение которых возможно только после целенаправленных фундаментальных и клинических исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Беляева Л.Е., Федченко А.Н., Лигецкая И.В., Ковцова Е.И., Столярова В.Н. Влияние комбинированного пренатального стресса на физическую выносливость, болевую чувствительность и поведение крыс. Патологическая физиология, 2015, 14(1): 26-33
2. Гуляева Н.В. Ингибирование свободнорадикального окисления липидов в механизмах срочной и долговременной адаптации к стрессу. Биол. науки, 1989, 4: 5-14
3. Гусев Е.И., Коновалов А.Н., Скворцова В.И. Неврология и нейрохирургия. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015, 347 с.
4. Дмитриева Н.И. О периодах развития структур головного мозга в онтогенезе крысы. Журн. эвол. биохим. физиол., 1981; 17, J63: 187-202
5. Исмаилова Х.Ю., Мяджиди М.Б. Иноземцев А.Н. Влияние флуоксетина на судорожные реакции у крыс линии вистар с предрасположенностью к аудиогенным судорогам. Вестник МГОУ. «Естественные науки», 2012, 4: 32-36
6. Ключева Ю.А. Изменение судорожных порогов в онтогенезе у крыс с генетически детерминированными абсансами. Автореф. Дисс. к. б. н., М., МГУ, 2000, 26
7. Колягин В.В. Эпилепсия монография. Иркутск: РИО ГБОУ ДПО ИГМАПО, 2013, 232 с.
8. Кузенков В.С., Реутов В.П., Крушинский А.Л. Оксид азота вносит положительный вклад в протекторное действие кратковременной адаптации к гипоксии на развитие стрессорных повреждений у крыс линии Крушинско-Молодкиной. Вестник Московского университета, 2010, 16(1): 3-7
9. Маликова Л.А., Федотова И.Б., Наркевич В.Б., Клодт П.М., Кудрин В.С. Содержание моноаминов и их основных метаболитов в структурах мозга крыс линии крушинского-молодкиной при действии нового антиконвульсанта леветирацетама. Нейрохимия, 2008, 25 (4): 323-326
10. Меерсон Ф.З. Адаптация, стресс и профилактика. М., 1981, 230 с.
11. Ордян Н.Э., Пивина С.Г. Уровень тревожности и синтез нейростероидов в мозгу пренатально стрессированных самцов крыс. Российский физиологический журнал, 2002, 7: 900-906
12. Отеллин В.А., Коржевский Д.Э., Гилерович Е.Г. Повреждающие воздействия в критические периоды пренатального онтогенеза как фактор, модифицирующий структурное развитие головного мозга и поведенческие реакции после рождения. Вестник РАМН, 2002, 12: 32-35
13. Сенаторова А.С., Черненко Л.Н., Шапко М.В. Педиатру о судорожных состояниях у детей. Дитячий лікар, 2011, 3: 8-16
14. Толстухина Т.И. АТФ-азная активность и фосфолипиды в системе нейрон-нейроглия в норме и при судорогах. Автореф. дисс. к. б. н., СПб, 1995: 17 с.
15. Туровская Н.Г. Значение пароксизмальных судорожных состояний в формировании высших психических функций у детей с резидуально-органическими заболеваниями центральной нервной системы. Вестник Ассоциации психиатров Украины, 2013, 1: 28-30
16. Чепурнова Н.Е., Ключева Ю.А., Аббасова К.Р. Долговременные влияния фебрильных судорог в раннем онтогенезе на процессы обучения и памяти. Журнал высшей нервной деятельности им. И. П. Павлова. 1997, 47(3): 601-604
17. Andersen M.L., Bignotto M., Machado R.B., Tufik S. Different stress modalities result in distinct steroid hormone responses by male rats. Braz. J. Med. Biol. Res., 2004, 37: 791-797
18. Avanzini G., Manganotti P., Meletti S., Moshe S.L., Panzica F., Wolf P., Capovilla G. The system epilepsies: a pathophysiological hypothesis. Epilepsia, 2012, 53: 771-778
19. Burdon R.H. Control of cell proliferation by reactive oxygen species. Biochem. Soc. Trans., 1996, 24(4): 1028-1035
20. Carboni E., Barros V.G., Ibba M., Silvagni A., Mura C., Antonelli M.C. Prenatal restraint stress: an in vivo microdialysis study on catecholamine release in the rat prefrontal cortex. Neuroscience, 2010, 168(1): 156-166
21. Darnaudéry M., Maccari S. Epigenetic programming of the stress response in male and female rats by prenatal restraint stress. Brain Res. Rev., 2008, 57(2): 571-585
22. Hanley N.R., Van de Kar L.D. Serotonin and the neuroendocrine regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in health and disease. Vitam. Horm., 2003, 66: 189-255
23. Hirsch E., Andermann F., Chauvel P., Engel J., Lopes da Silva F., Luders H. Can we replace the terms "focal" and "generalized"? In: Generalized Seizures: From Clinical Phenomenology to Understanding System and Networks, 2006, 305-325
24. Kaiser S., Sachser N. The social environment during pregnancy and lactation affects the female offsprings' endocrine status and behaviour in guinea pigs. Physiol. Behav., 1998, 63(3): 361-366
25. Maggio N., Segal M. Steroid modulation of hippocampal plasticity: switching between cognitive and emotional memories. Front Cell Neurosci., 2012, 20(6): 12
26. McEwen B.S. Physiology and neurobiology of stress and adaptation: central role of the brain. Physiol. Rev., 2007, 87 (3): 873-904
27. Racine R.J. Modification of seizure activity by electrical stimulation: II. Motor seizures. Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol., 1972, 32(2): 281-294
28. Stadtman E.R. Protein oxidation and aging. Science, 1992, 257(5074): 1220-1224
29. Tsutsui K., Sakamoto H., Ukena K. Biosynthesis and action of neurosteroids in the cerebellar Purkinje neuron. J. Steroid Biochem. Mol. Biol., 2009, 85(2-5): 311-321
30. Vallée M., Mayo W., Dellu F., Le Moal M., Simon H., Maccari S. Prenatal stress induces high anxiety and postnatal handling induces low anxiety in adult offspring: correlation with stress-induced corticosterone secretion. J. Neurosci., 1997, 17(7): 2626-2636

ԱՄՓՈՓՈՒՄ

ԿՆՅ-Ի ՑՆՏՈՒՄԱՅԻՆ ՌԵԱԿՏԻՎՈՒԹՅԱՆ ՎԻՃԱԿԸ ՊՐԵՆԱՏԱԼ ՍԹՐԵՍԻ ԵՆԹԱՐԿՎԱԾ ԿԵՆՂԱՆՆԵՐԻ ԵՎ ՍԱՐԴԿԱՆՑ ԴԵՊՁՈՒՄ

Խուդավերդյան Դ.Ն.¹, Հասրաթյան Հ.Ա.¹, Ղամբարյան Հ.Կ.¹, Համբարձումյան Գ.Ռ.¹, Սարոյան Մ.Յու.¹, Աբրահամյան Հ.Տ.¹, Բադալյան Բ.Յու.¹, Խուդավերդյան Ա.Դ.²

¹ ԵՊԲՀ, ֆիզիոլոգիայի ամբիոն

² ԵՊԲՀ, մանկաբարձության և գինեկոլոգիայի թիվ 2 ամբիոն

Բանալի բառեր՝ պրենատալ սթրես, ցնցումային ակտիվություն, Էպիլեպսիա, կինդլինգ, սերունդ:

Վերջին տարիներին մարդու օրգանիզմի վրա շրջակա միջավայրի սթրեսածին գործոնների ազդեցության ավելացմանը զուգահեռ երեխաների շրջանում նկատվում է նաև ցնցումային համախտանիշով և Էպիլեպտիկ նոպաներով ուղեկցվող հոգեհուզական հիվանդությունների կտրուկ աճ:

Հետազոտության նպատակն է սթրեսային վիճակի զարգացման և ուղեղի Էպիլեպսիային ակտիվության կապի վերաբերյալ գրական տվյալների վերլուծությունը:

Նյութը և մեթոդները: Ըստ բանալի բառերի (պրենատալ սթրես, ցնցումային ակտիվություն, Էպիլեպսիա, կինդլինգ) որոնվել և համապատասխան թեմայով միջազգային ու հայրենական բազաներից ընտրվել են 30 աղբյուրներ:

Արդյունքները: Գրական տվյալների վերլուծության հիման վրա կարելի է եզրակացնել, որ երեխաների

շրջանում պրենատալ սթրեսը բարձր ցնցումային ակտիվության գլխավոր պատճառներից մեկն է: Այդ մասին են վկայում ինչպես երեխաների շրջանում պրենատալ սթրեսի և ցնցումային համախտանիշի դեպքում ԿՆՅ-ում մորֆոֆունկցիոնալ, հորմոնային փոփոխությունները և նյարդա-միջնորդանյութային համակարգում խանգարումները, այնպես էլ հղիների վրա շրջակա միջավայրի սթրեսածին ազդեցությունների մեծացման պայմաններում երեխաների՝ Էպիլեպսիայով հիվանդացության ավելացումը:

Եզրակացություն: Դեռևս լուծված չեն պրենատալ սթրես տարած սերնդի շրջանում ցնցումային ակտիվության ձևավորման մեխանիզմներով պայմանավորված խնդիրները, որոնց հետագա ուսումնասիրությունը հնարավոր է միայն նպատառողված տեսական և կլինիկական հետազոտությունների դեպքում:

RESUME

STATE OF CONVULSIVE REACTIVITY OF CNS IN ANIMALS AND HUMANS UNDERGONE TO PRENATAL STRESS

Khudaverdyan D.N.¹, Hasratyan H.A.¹, Ghambaryan H.K.¹, Hambardzumyan G.R.¹, Saroyan M.Yu.¹, Abrahamyan H.T.¹, Badalyan B.Yu.¹, Khudaverdyan A.D.²

¹ YSMU, Physiology Department

² YSMU, Department of Obstetrics and Gynecology No. 2

Keywords: prenatal stress, seizure activity, epilepsy, kindling, offspring.

In recent years, along with the increase of the impact of environment stress factors on the human body, there is a steady increase of children psycho-emotional disorders, accompanied by convulsive syndrome and seizures.

The aim of the study is to analyze the data in the literature devoted to the investigation of the connection between the development of the state of stress and the formation of brain epileptic activity.

Material and methods: keywords (prenatal stress, seizure activity, epilepsy, kindling) were searched in the international and national databases and 30 sources related to the topic were

selected.

Results: based on the analysis of the literature data we can conclude that prenatal stress is one of the main factors leading to the increase of seizure activity in children. This is proved not only by a community of morphological and functional changes in the CNS, hormonal changes and disturbances in the neuromediator system in the conditions of prenatal stress and seizures in children, but also by an increased incidence of epilepsy in children with a parallel increase of stressful environmental factors influencing on pregnant women.

Conclusion: issues related to the mechanisms of formation of seizure activity in offspring with prenatal stress are still unresolved, and their solution is possible only after the targeted basic and clinical research.

УДК 616-006

ТОЛЕРАНТНОСТЬ К РАКОВЫМ КЛЕТКАМ В СВЕТЕ СОЗДАНИЯ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ ВАКЦИНЫ

Мкртчян Л.Н.

ЕГМУ, Кафедра патанатомии и клинической морфологии

Ключевые слова: ЭПОМ-LM, толерантность, эмбриональные протеогликаны, онкозаболеваемость, профилактическая вакцина.

Развивающийся в утробе матери зародыш является полуаллогенным трансплантатом. Это – аксиома в силу того, что зарождающийся организм включает в себя генетический материал как матери, так и отца. Поэтому в антигенном отношении он чужероден [8].

Интрига же в том, что мать его не отторгает, а наоборот, «оберегает чуждое в себе». Истоки этого загадочного явления связаны с именем Аристотеля – фундаментатора концепции биологической целесообразности, основанной на модели возникновения и развития эмбрионов. Если бы не иммунологическая индифферентность, толерантность материнского организма к вынашиваемому плоду, жизнь на Земле прекратилась бы.

Как ни парадоксально, природа злокачественного роста непосредственно связана с указанным феноменом терпимости к вынашиваемому в утробе матери антигенно чуждому организму. Коварная раковая клетка переняла святую святых биологического вида – способность приспосабливаться и давать потомство.

Рудольф Вирхов образно охарактеризовал рак как «коллективное безумство, буйство незрелых клеток», вышедших из-под контроля интегральных систем организма. А как известно, коллективное безумство и буйство ни к чему хорошему не приводит, будь то в человеческом организме, либо в общественной жизни.

Позволю себе небольшой дивертисмент, в интервью со мной С. П. Капица – автор феноменологической модели роста численности населения [2], исходя из высокой заболеваемости раком желудка в Японии и крайне низкой в США, в то время как в отношении рака простаты – все наоборот, отмечал: «По всей вероятности примитивная зародышевая клетка Конгейма во внутриутробном периоде по каким-то невыясненным этногенетическим особенностям у японцев чаще попадает в стенку желудка, а у американцев – в простату». Другого удобоваримого объяснения нет. По этому поводу видный исследователь рака Чарльз Оберлинг с некоторым сарказмом замечает: «В один

прекрасный день мы обнаружим, что рак, ответственный за бесчисленное количество смертей, неразрывно связан с зарождением жизни».

Механизмы приспособительных реакций раковых клеток во враждебной среде и приобретенный ими автономный рост – далеко не до конца изученная область знаний. Мы остановимся лишь на одной существенной составляющей ускользания злокачественных клеток из-под иммунного надзора.

На поверхности зарождающихся неопластических клеток, независимо от их происхождения (имеется около 150 гистогенетически разных форм рака и сарком), выявлены белковые молекулы, присущие нормальному эмбриональному генезу, а также неидентифицированные до сих пор фетальные протеогликаны. Надо дать должное советскому молекулярному биологу Г. И. Абелеву, который первым обратил внимание на тот факт, что если в крови взрослого человека появляются фетальные белки, к примеру, альфа-фетопротеин (АФП), то следует искать негерминогенную карциному яичка, гепатоцеллюлярный рак, рак молочной железы и другие разновидности. После рождения из крови новорождённых АФП полностью исчезает. И если спустя десятилетия он вновь появляется в крови, то следует думать о развитии у данного индивидуума злокачественного новообразования. Это является следствием экспрессии соответствующих онкогенов, кодирующих синтез АФП и других фетальных белков, свойственных нормальному эмбриональному генезу. (Не так давно было установлено, что ПСА также имеет герминативную природу).

Нобелевский лауреат, долгие годы возглавлявший Научно-медицинский совет Великобритании, Питер Медовар считает, что при озлокачествлении ничего иного кроме эмбрионизации не происходит. Одна из его последних работ так и озаглавлена: «Об интригующем средстве эмбриональных и раковых клеток». Средство незрелых (эмбриональных) и раковых клеток детально описано в морфологическом, генетическом, биохимическом, энергетическом аспектах вплоть до квантовых процессов с позиций «физики живого» [24].

Проблематичность этого явления сводится к тому,

что эмбриональные белки неиммуногенны, иными словами, они не вызывают реакции отторжения. Приведем пример из практики. С целью потенцирования действия противоопухолевых антибиотиков больным раком вводят белковый экстракт 5-6 дневного куриного эмбриона, не страшась анафилактической реакции, поскольку в раннем эмбриогенезе белковые тела лишены видовой специфичности. Но стоит ввести больному белковый экстракт вылупившегося цыпленка (21-ый день), как неминуемо разовьётся гиперергическая реакция.

Феномен покрытия раковых клеток нормальными фетальными белками, с точки зрения их выживаемости, заслуживает глубокого изучения не столько в уже развившейся (тем более манифестирующей) опухоли, сколько на сверх ранних стадиях формирования опухолевого зачатка. Когда же пробит иммунологический барьер, опухоль выходит из-под контроля интегральных систем и наступает её бесконтрольный, безудержный рост (теоретически раковая клетка бессмертна), противодействие ему носит паллиативный характер.

Отсюда вытекает, что актуальность изучения феномена покрытия раковых клеток фетальными белками, благодаря которому они имитируют развивающийся эмбрион и ускользают из-под иммунного надзора, прежде всего преследует предупредительную цель – возможность предотвращения возникновения злокачественного роста.

Многие видные онкологи неоднократно призывали уделять больше внимания научным и практическим достижениям в области профилактики злокачественных опухолей. Недаром говорится, что с раком надо бороться до того, как к нему будет «сформирован статус максимального иммунологического благоприятствования». Но этот аспект активной медико-биологической (патогенетической) профилактики злокачественных опухолей до сих пор недостаточно востребован. Неспроста все чаще говорится о том, что в фарминдустрии и в медицине существует также нездоровый корпоративный интерес.

Девитализацию, умерщвление первых же мутантных клеток, вставших на путь малигнизации, по праву следует отнести к первостепенной задаче фундаментальной онкологии. Когда же парализуются интегральные защитные механизмы, опухоль, как паразитирующее новообразование, для обеспечения своих энергетических затрат сама начинает структурировать сосуды – «опухолевый ангиогенез», и формируется устойчивое сообщество клеток, бороться с которыми

не всегда удается.

Anthony Gucciario et al. (2012) отмечают, что под влиянием противоопухолевой химиотерапии раковая клетка приобретает резистентность и болезнь становится неизлечимой. Сказано, безусловно, эмоционально, поскольку есть гистологические формы опухолей (хорионэпителиома матки, некоторые формы злокачественных лимфом, в частности, лимфома Беркитта, мелкоклеточный рак легкого и др.), при которых химиотерапия является единственным результативным методом лечения. Названная группа исследователей приходит к выводу: «Естественная защита организма от рака сегодня является более эффективной, чем все существующие методы лечения» [10].

Не буду загромождать статью данными об онкозаболеваемости и о том огромном бремени, которое ложится на госбюджетные средства и личные сбережения граждан. Отмечу лишь, что по данным МАИР (Международное агентство по изучению рака) в 2030 году заболеваемость раком возрастет на 70%, а в 7 странах ЕС в 2016 году смертность от рака уже превзошла таковую от инфарктов и инсультов.

Нельзя обойти вниманием и тот факт, что во многих цивилизованных странах пропаганда здорового образа жизни (прежде всего отказ от курения, высококалорийной пищи, малоподвижности, ограничение контактов с канцерогенными агентами) воздвигнута в ранг государственной политики. Но ни о какой стабилизации онкологической заболеваемости говорить не приходится. В условиях тотального ухудшения экологии традиционные подходы профилактики рака исчерпали свои возможности и назрела настоятельная необходимость разработки принципиально новых форм активной, патогенетически обоснованной профилактики злокачественных новообразований.

Наши теоретико-экспериментальные исследования показывают, что покрываясь индифферентными в иммунологическом отношении фетальными белками, коварная раковая клетка уподобляется развивающемуся эмбриону и дезориентирует («обходит») иммунный надзор. Следует полагать, что раковые клетки могут зародиться, прижиться и, тем более, бесконтрольно размножаться только в том случае, если они смогут надежно защититься от атакующих факторов иммуннадзора [5, 6].

Иммунонегативность зарождающихся раковых клеток, ровно как и человеческого зародыша, обусловлена и таким общепатологическим процессом, как отложение фибрина на контактных поверхностях

хориона (материнская и плодная кровь в его лакунах не смешивается, и это – таинство природы, надежно скрытое от пытливых взоров исследователей). Немецкий патолог Кирби первым пришел к выводу о том, что плодная часть лакун хориона покрывается густой сетью свернувшегося плазменного белка – фибрина. Только к концу беременности слой фибрина лизируется, обнажается антигенная чуждость плода и наступает его отторжение – роды. Это также немаловажный фактор развития толерантности к чужеродному организму. Фибрин, как известно, принимает непосредственное участие не только в процессах тромбообразования, но и во многих других общепатологических процессах (фибринозное воспаление, внеклеточные фибриноидные диспротеинозы, ревматические болезни и т.д.). Сам фибрин – иммунонегативен. Поэтому, окутывание им раковых клеток следует считать дополнительной защитно-приспособительной реакцией раковых клеток в борьбе за выживание.

Нами изучен этот процесс посредством иммуноферментного анализа (ИФА) (антифибриногеновая люминесцирующая сыворотка), растровой электронной микроскопией (РЭМ), а также в модельных опытах *in vitro* (больная с плоскоклеточным раком шейки матки в стерильных условиях выдавливала свою кровь из пальца в среду культивируемых собственных раковых клеток). К нашему удивлению, растущие на покровных стеклах раковые клетки окутались густой сетью фибрина. При этом форменные элементы крови оставались интактными. Такой тропизм фибриногена к мембранам раковых клеток документирован посредством РЭМ и ИФА [7]. В его основе лежит продукция опухолевой тканью тромбопластиновых субстанций

Изучен и операционно-биопсионный материал при некоторых формах злокачественных опухолей (недифференцированный рак желудка и медулярный рак груди), где на человеческом материале было обнаружено покрытие раковых клеток густой сетью фибрина. Описанный нами феномен Лайнус Полинг (2001) – основоположник квантовой химии, в книге «Рак и витамин С» назвал «фибриновым коконом», защищающим раковые клетки [4].

Урбанизация и связанные с нею техногенные воздействия, стрессы привели к резкому ослаблению естественной противоопухолевой защиты. Отсюда и необходимость направленного восполнения ослабленных природных противоопухолевых механизмов и, прежде всего, усиливающейся толерантности взрослых и пожилых людей к перманентно зарождающимся

неопластическим клеткам.

Для преодоления защитной реакции раковых клеток с одной стороны, а с другой – ослабленного иммунитета с развитием толерантности, нужна не стимуляция иммунных реакций, а их коррекция. Поясним этот момент. При паренхиматозной дистрофии печени (вирусных гепатитах) и других внутренних органов имеет место денатурация цитоплазматических и мезенхимальных белков, могущая привести к аутоиммунным реакциям. Поэтому, стимуляция иммунитета способна усилить альтерирующее воздействие гуморальных и клеточных факторов иммунной защиты на эти органы.

Резюмируя приведенные выше данные следует подчеркнуть, что органы иммунитета взрослых и пожилых людей десятилетиями не сталкивались с фетальными белками и в условиях иммунодепрессии стали слабо реагировать на чуждые антигенные детерминанты. Вот почему так важна специфическая сенсibilизация «притупившихся» хелперных и цитолитических лимфоцитов в группах высокого онкологического риска. Это позволит своевременно «навести» защитные силы организма на детализацию малигнизирующихся клеток, покрывающихся нормальными эмбриональными белками – онкомаркерами. В этом контексте уместно вспомнить предвидение Гиппократата: «Природные силы внутри нас являются наилучшими целителями болезней». На самом деле – ни один скальпель, протоновый луч или химиопрепарат не способен сделать то, что выработал организм в процессе многовековой эволюции!

Выскажусь по поводу политики в области противораковой борьбы. Львиная доля финансовых средств расходуется на лечение и диагностику. И это понятно, поскольку страждущему человеку именно они оказывают помощь. Вместе с тем необходимо заметить, что крупный организатор медицинской науки Николай Николаевич Блохин в своей Актковой речи отметил, что «правомерно ли огромные бюджетные средства, выделяемые на онкологию, тратить на лечение, оставляя при этом без должного внимания научные достижения в области профилактики?!». Помимо всего прочего, профилактика рака имеет гуманистическую направленность, позволяющую уберечь людей от этого тяжелого недуга, сохранить физическое и душевное здоровье.

Успехи в области скрининговых программ раннего выявления и лечения очевидны. По некоторым отчетам смертность от рака молочной железы сократилась в 15 раз, а от лейкозов и меланом снизилась со 100 процентов до 18. Во многих онкологических и рент-

гено-радиологических центрах излечение при раке шейки матки, молочной железы, кожи, щитовидной железы и колоректальной карциноме достигло 90% и выше. (Одно лишь уточнение – речь идет о 5-и летней выживаемости при условии своевременно начатого лечения. Хотя это мировой стандарт, но сюда входят и больные, живущие с различными проявлениями опухолевого дискомфорта.) Полностью излечимой пока что нельзя назвать ни одну из форм злокачественных новообразований.

Ощутимый прогресс наметился в области диагностики ранней онкологической патологии, создания биомаркеров нового поколения, таргетных препаратов с радионуклидным компонентом, генетически модифицированных (рекомбинантных и гибридных) терапевтических вакцин индивидуального назначения.

Нельзя не отметить, что все эти новшества не отразились на уровне онкологической заболеваемости. В бытность мою директором ОНЦ МЗ Армении в Советском Союзе ежегодно выявлялось 500 тысяч больных раком, а сейчас, в одной лишь РФ число новых случаев – 600 тысяч. Аналогичная картина и в других бывших советских республиках. В Армении, где число первичных больных было 20 тысяч, в 2016 году стало 39 тысяч и это – несмотря на миграцию. Столь часто озвучиваемые на Западе успехи, вроде – «рак пятится назад», многими серьезно не воспринимаются. В лечении опухолей в обозримом будущем, на наш взгляд, неуместны суждения в абсолютных категориях. Вот почему общество так горячо восприняло призывы Президента Российской Федерации В. В. Путина к Федеральному собранию о необходимости «возродить передовые традиции русских терапевтических школ – профилактическую идею».

Профилактическая онкология – это широкий круг мероприятий от пропаганды здорового образа жизни и, прежде всего, отказа от курения, оздоровления окружающей среды, до выявления пациентов не только по обращаемости, но и посредством профилактических осмотров. Намечается и активная патогенетическая профилактика рака, основанная на создании протеиновых профилактических вакцин. Начинает приобретать реальные очертания концепция вакцинопрофилактики рака.

Взаимосвязь и соподчиненность факторов канцерогенеза и становления толерантности к антигенно чуждым раковым клеткам столь сложны и многолики, что вмешательство в эти интимные процессы далеко не

всегда предсказуемо. Сама по себе констатация факта озлокачествления и терпимости к чуждым клеточным структурам ещё не означает понимание глубинных причинно-следственных механизмов. Как и в других областях знаний, наука пока в состоянии ответить лишь на вопрос: «что и как, но далека от понимания – почему?!». Многие гипотезы канцерогенеза и иммунологической толерантности до сих пор не могут претендовать на достоверность. Извините за патетику – «чем больше увеличивается круг наших знаний, тем больше расширяется площадь незнания». Нет ясного ответа даже на основополагающие проблемы природы раковых заболеваний и развития толерантности. Лишь в вероятностной форме говорится о терапевтической эффективности «отключения» регуляторных Т-лимфоцитов (супрессоров), могущее привести к активации других субпопуляций, распознающих и девитализирующих возникающие раковые клетки различного генеза.

Большой группой исследователей под руководством Рудольфа Каакса из Онкологического научного центра в Гейдельберге (DKFZ) более 20 лет изучается проблема толерантности иммунной системы к раковым клеткам в аспекте предсказания возникновения некоторых видов опухолей. Если высокотехнологические приемы молекулярной биологии канцерогенеза и толерантности имеют в основном теоретический интерес и широко дискутируются, то исследования группы Р. Каакса пронизаны и очевидной прикладной направленностью.

Впервые на 25000 волонтерах с учетом различной рискованной принадлежности выведен индекс иммунотолерантности – immune CRIT (отношение числа ингибирующих регуляторных Т-клеток к общему количеству Т-клеток, в том числе «опухоль-сжигающих»). При раке легкого имела место 100% достоверность предсказания его возникновения у практически здоровых людей; при раке молочной железы – трехкратное повышение индекса по сравнению с контрольной группой, между тем как в отношении рака простаты существенной разницы не было установлено [14]. Главный вывод: иммунотолерантность скорее является причиной, нежели следствием злокачественной опухоли. (Разумеется, это еще не говорит о месте и времени формирования опухолевого зачатка у конкретного индивидуума.) Впервые в условиях человеческой патологии предсказывается возникновение раковой патологии легкого с высокой степенью вероятности.

Jeffrey S. Weber (2015) с исследователями из уни-

верситета Южной Калифорнии в Лос-Анжелесе давали пациентам инъекции антител против белка-маркера на мембране Т-супрессоров (CD25 и CD39), позволившие путем их дезактивации сохранить активность иммунной системы. Получены обнадеживающие результаты: 24 из 27 больных с меланомой остались живыми через 17 месяцев, а 3 пациента излечились. Авторы считают, что такой подход может быть применен и для лечения пациентов с другими видами злокачественных опухолей. Надо дать должное этим исследователям, которые добились разрешения провести подобное эвристическое испытание на больных [23].

Клинические наблюдения по преодолению толерантности все чаще касаются меланомы. По-видимому, выбор именно данной формы злокачественной опухоли пал на меланому в виду высокой иммуногенности её клеток. Для подавления активности Т-супрессоров Andtbacka R. et al (2015) [9] давали больным с генерализованной формой меланомы токсин дифтерии с интерлейкином-2. Присоединение дифтерийного токсина к интерлейкину-2 обеспечивало его проникновение в Т-супрессоры с их инактивацией и подавлением толерантности. Авторы добились прекращения роста меланомы и уменьшения её размеров у 5-и из 7 больных. Проводится скрининг больных и колоректальным раком, основанный на снятии толерантности иммунной системы к данному виду опухоли [25].

Цитируемые работы примечательны тем, что несмотря на нерешенность основополагающих проблем иммунологической толерантности уже начаты клинические испытания по терапевтической эффективности её преодоления. Разумеется, и об этом уже было сказано, рассматриваемое направление может оказаться более результативным в аспекте предупреждения злокачественного роста у людей, предрасположенных к онкопатологии, а не при уже развившейся опухоли.

В НИИ канцерогенеза ФГБУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина высказано предположение о взаимодействии линейных пептидов α -спиралей молекул МНС (major histocompatibility complex) с рецепторами Т-клеток, имитируя при этом участие контактного взаимодействия молекул МНС с TCR (T cell receptor). Для понимания молекулярных механизмов иммунотолерантности к зарождающимся раковым клеткам гипотеза исследовательской группы Д. Б. Казанского (2016) [3] нам представляется чрезвычайно перспективной. Затрагивается и эмбриогенетический аспект распознавания молекул МНС на уровне TCR, связанный с терминальными последовательностями генных сегментов TCR.

Во многом это перекликается с развитием периферических лимфоидных структур во внутриутробном периоде с участием медиаторов воспаления, цитокинов и фактора некроза опухолей (ФНО) [1].

Интерес к установлению природы толерантности и путей её нивелирования особенно возрос в последнее время. Этому способствовало выявление ряда фактов. В частности, установлено, что на фоне усиления иммунологической толерантности происходит экспрессия ФНО- β на поверхностных рецепторах GARP (glycoprotein A repetitions predominant), активизирующей рост клеток рака молочной железы [21]. Расшифрованы и некоторые детали эмбриональной терапии посредством противоопухолевых CD4 Т-клеток [18]. Оказалось, что иммунотолерантность к клеткам назофарингеальной карциномы можно полностью подавить бертезомибом [15]. Показана также терапевтическая эффективность диаглицерол-киназ в подавлении Т-клеточной толерантности [12]. На интенсивность иммунного ответа в аспекте снятия толерантности оказывает заметное влияние и радиочувствительность раковых клеток независимо от их гистогенеза [26].

Рассматривая молекулярные механизмы иммунотолерантности к раковым клеткам [16], подчеркивают чрезвычайную сложность, многоступенчатость и, порой, непредсказуемость вмешательства в эти процессы. Авторы полагают, что функциональная направленность Т-клеточной системы обусловлена и может быть реализована и без первичной иммунизации пациента. По их мнению, иммунный ответ во многом аутохтонен, саморегулируем. Как считает по другому поводу С. П. Капица – «подвержен собственным системным закономерностям».

По объективной значимости теоретических основ профилактической онкологии и результативности практических мер по их реализации мы полагаем, что первоочередной задачей в борьбе с раком на нынешнем этапе наших знаний является восполнение ослабленной противоопухолевой устойчивости, заложенной в природе человеческого организма. Это может быть достигнуто незначительным аутоантигенным «толчком» посредством фетальных белков, с которыми иммунная система взрослых и пожилых людей десятилетиями не сталкивалась и, посему, иммунный ответ на их экспрессию притупился. Со многих точек зрения, это физиологически обоснованная мера, рассчитанная на направленную сенсбилизацию хелперных и цитолитических субпопуляций лимфоцитов в «полезных» границах, осуществляемых в аутохтонном,

саморегулируемом режиме. Таким путем может быть достигнута девитализация первых же мутантных, либо заблудших эмбриональных клеток, вставших на путь малигнизации.

Изложенное выше опирается на оправдавшую себя со времен Дженнера, Пастера и Мечникова направленную стимуляцию защитных сил организма.

Процесс познания природы раковых заболеваний ассоциируется с «приближением к горизонту, который при этом все удаляется». Такая точка зрения правомерна для многих областей знаний.

Что же касается опухолевой патологии, то её этиология оказалась гораздо шире отдельно взятого причинного агента и опирается в сложнейшую взаимосвязь и соподчиненность многих внешних и внутренних воздействий. Как высказался президент Лондонского Королевского общества Мартин Рис: «все гипотезы в обозримом будущем так и останутся недоказанными».

Возникает извечный вопрос: Что делать?! Обращаясь к истории медицины приходит на ум такое впечатляющее за последние столетия событие, как полное искоренение оспы с лица Земли. Чисто эмпирически, опираясь на собственную интуицию, задолго до открытия мира бактерий и вирусов, дженнер навострил защитные силы человеческого организма против этой болезни. Жизнь показала, что этот урок истории и в эпоху высоких технологий не потерял своей злободневности.

Созданный биологически активный препарат ЭПОМ-LM защищен Патентом Российской Федерации: «Эмбриональный противоопухолевый модулятор Мкртчяна, способ получения и применения». Он зарегистрирован в МЗ РФ как новое лекарственное средство и получил Разрешение Росздравнадзора на применение в России новой медицинской технологии. Получение ЭПОМ-LM базируется не на искусственных приемах препаративной биохимии, а на природоподобной биотехнологии, основанной на высокой адсорбционной способности гликозаминогликанов межклеточного матрикса. Это позволило экстрагировать широкий пул фетальных белков (и не до конца идентифицированных эмбриональных протеогликанов) в состоянии, максимально близкому нативному.

ЭПОМ-LM предназначен (речь может идти только после государственной регистрации) взрослым людям из групп высокого онкологического риска: курение, предопухолевая патология, семейная предрасположенность, контакт с химическими и физическими канцерогенами, повышенная свертываемость крови,

стрессы и т.д. Физиологически обоснованным путем восполняется ослабленная противоопухолевая устойчивость взрослых и пожилых людей из групп онкологического риска. Перспективно и его применение в качестве противорецидивного средства.

Безопасность и эффективность ЭПОМ-LM изучена нами в соответствии с требованиями, предъявляемыми к новым лекарственным средствам. Активными компонентами препарата являются белки нормального эмбриогенеза [22]. Благодаря их информационной способности ЭПОМ-LM оказывает не только предупреждающее, но и общеукрепляющее, а также омолаживающее воздействие. Он удостоен ряда знаков отличия и золотых медалей на инновационных выставках в Бельгии, Швейцарии, Великобритании, Китае, США.

Композиция, безопасность и эффективность ЭПОМ

Для изучения состава ЭПОМ были использованы следующие методы:

- ◆ иммуноферментный анализ на основе моноклональных антител;
- ◆ гель-фильтрационная компьютерная хроматография;
- ◆ электрофорез в полиакриламидном геле;
- ◆ жидкостная хроматография под давлением;
- ◆ электронный парамагнитный резонанс.

Для определения безопасности ЭПОМ были изучены:

- ◆ острая токсичность;
- ◆ хроническая токсичность;
- ◆ способность индуцировать генные мутации в геноме бактерий штамма *Salmonella typhimurium* (тест Эймса);
- ◆ изучение возможной кластогенной активности методом хромосомных aberrаций в клетках костного мозга мышей;
- ◆ возможная днк-повреждающая активность ЭПОМ согласно нормативному документу GLP, возможная гонадотоксичность ЭПОМ на основе метода доминантных летальных мутаций;
- ◆ тератогенное и эмбриотоксическое действие ЭПОМ;
- ◆ испытания на аллергические свойства и пирогенность.

Для определения эффективности ЭПОМ были изучены:

- ◆ противоопухолевая активность;

- ◆ антиканцерогенное действие;
- ◆ противоопухолевое действие ЭПОМ на перевивных опухолях;
- ◆ специфический иммунитет, создаваемый ЭПОМ;
- ◆ антивирусная активность ЭПОМ;
- ◆ действие ЭПОМ на репликацию вируса иммунодефицита человека (ВИЧ);
- ◆ исследования *in vitro*;
- ◆ иммуномодулирующее действие ЭПОМ;
- ◆ ЭПОМ-зависимые гормональные механизмы продукции иммуноцитоклинов.

Некоторое недопонимание вызывало то обстоятельство, что ЭПОМ-LM по многим параметрам уподобляется профилактической противораковой вакцине. Он вводится п/к в группах высокого онкологического риска в год раз в чрезвычайно малых дозах – 0,002 г с предупредительной целью, а также для предотвращения рецидивов после проведенного комплексного и комбинированного лечения. В связи с этим позволю себе заметить, что не только в инфекционной патологии (туберкулез, пневмококковые инфекции, мозочная лихорадка, эпидемический менингит), но и при злокачественных опухолях становится правомерным понятие «протеиновая (пептидная) вакцина» (речь идет о находящихся на поверхности возбудителей этих инфекций, а также на раковых клетках белковых структур). С нашей исследовательской платформой по созданию профилактической противоопухолевой вакцины (в мире имеется около 300 терапевтических противораковых вакцин) непосредственно перекликаются работы по активации опухоль-ассоциированных пептидов [17]. Имеется и прямое указание на перспективность создания противораковых пептидных вакцин [19]. Аргументируется необходимость пересмотра устаревших представлений о канцерогенезе и возможности создания протеиновой противораковой вакцины. Думается, что пора отказаться от такой парадигмы мышления, когда о достижениях отечественных авторов громогласно заявляется лишь тогда, когда о них заговорят за рубежом.

Проведенные исследования на волонтерах (группа повышенного онкологического риска) и по противорецидивной иммунотерапии однозначно свидетельствуют о целесообразности внедрения ЭПОМ-LM в онкологическую практику.

Настоящую публикацию завершаю словами знаменитого врача-врачевателя средневековой Армении Мхи-

тара Гераци: «Противоположное лечи противоположным и доставь радость больному».

Резюме

1. Приоритетность профилактического направления в борьбе с раком становится все более очевидной. Это оправдано со многих точек зрения, в том числе, возникшей резистентностью раковых клеток к химиопрепаратам, равно, как и микроорганизмов к действию антибиотиков.
2. Неопластические клетки могут зародиться, тем более прижиться и бесконтрольно размножиться во «враждебной» внутренней среде организма только в том случае, если они окажутся в состоянии надежно защититься от атакующих факторов иммунитета.
3. Просматривается аналогия защитно-приспособительных реакций перманентно развивающихся у взрослых и пожилых людей раковых клеток с толерантностью материнского организма к вынашиваемому антигенно чуждому зародышу, являющемуся «полуаллогенным трансплантатом».
4. В многоликой каскадной цепи приспособительных реакций раковых клеток в борьбе за существование наиболее существенной составляющей, на наш взгляд, является экспрессия на их поверхности фетальных белков, благодаря чему имитируется развивающийся эмбрион и обеспечивается «статус максимального иммунологического благоприятствования».
5. Вторым уровнем защиты раковых клеток следует считать окутывание их фибриновой сетью. Таким путем раковые клетки уподобляются иммунонегативным общепатологическим процессам, в том числе тромбообразованию.
6. Покрываясь фетальными белками и окутываясь «фибриновым коконом», возникающие раковые клетки дезориентируют, вернее, «обходят» иммунный надзор и формируют устойчивое паразитирующее сообщество клеточных структур.
7. С развившейся, тем более, манифестирующей опухолью, когда пробит иммунологический барьер и раковые клетки выходят из-под контроля интегральных систем, бороться очень трудно. Не оправдались и надежды на генетически модифицированные (рекомбинантные, гибридные) индивидуальные вакцины на основе собственных раковых клеток.
8. В борьбе с раком главное – не курить, ограничить

контакт с канцерогенными агентами и придерживаться здорового образа жизни. Вместе с тем, нельзя не заметить, что в условиях усиливающегося техногенного загрязнения окружающей среды и других атрибутов урбанизации, приведших к иммунодепрессии, это оказалось недостаточным. Ослабли те естественные гомеостатические механизмы, которые закладывались в процессе многовековой эволюции.

9. Патогенетически обоснованным и безвредным путем восполнения ослабленной противоопухоле-

вой устойчивости является иммунизация взрослых и пожилых людей из групп высокого онкологического риска широким пулом нормальных фетальных белков, с которыми десятилетиями не сталкивалась их иммунная система. Эмбриональный противоопухолевый модулятор (ЭПОМ-ЛМ) по многим параметрам уподобляется профилактической протеиновой противораковой вакцине. ЭПОМ-ЛМ, как показали клинические наблюдения, показан и для предотвращения рецидивов после проведенного лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бородин Ю.И., Горчакова О.В., Горчаков В.М. Периферические лимфоидные структуры: образование и функции // Морфология, 2016, № 4, вып. 150, с. 90-96
2. Интервью С.П. Капицы с Л.Н. Мкртчяном. В борьбе с раком главное – предупреждение. «В мире науки» (Международный журнал, выходящий в 16 странах на 18 языках) 2013, № 1, с. 60-73
3. Казанский Д.Б., Силаева Ю.Ю., Калинина А.А., Замкова М.А., Хромах Л.М., Персиянцва Н.А., Джолохова Л.Х. Трансплантационный и специфический противоопухолевый иммунитет в ретроспективе: новые модели, основанные на трансгенезе индивидуальных цепей Т-клеточного рецептора // Успехи молекулярной онкологии, 2016-3-1, с. 14-27
4. Камерон И., Полинг Л. Рак и витамин С // Москва, Изд. «Кобра-Интернейшн», 2001, 333 с.
5. Мкртчян Л.Н. Концептуальные вопросы профилактической онкологии. Создание противораковой вакцины. Москва, Форте Пресс, 2012, 112 с.
6. Мкртчян Л.Н. На пути к созданию профилактической противораковой вакцины // «Бжшкунтун, Гитутюн, Кртутюн», Ереван, 2016, № 21, с. 3-23
7. Мкртчян Л.Н., Хачатурова Т.С., Шукурян С.Г. Об отложении фибрина на поверхности опухолевых клеток. Арх. патол., 1984, № 12, с. 56-60
8. Пальцев М.А., Волощук И.Н., Демидова Е.М. Иммунологические аспекты материнско-плодовых взаимоотношений // Вестник Российской АМН, 1999, № 5, с. 32-36
9. Andtbacka R., Kaufman H., Collichio F., Amatruda T., Senzer N., Chesney J., Delman K.A., Spittler L.E., Puzanov I., Agarwala S.S., Milhem M., Cranmer L., Curti B., Lewis K., Ross M., Guthrie T., Linette G.P., Daniels G.A., Harrington K., Middleton M.R., Miller W.H., Zager J.S., Ye Y., Yao B., Li A., Doleman S., Vander Walde A., Gansert J. and Coffin R. Talimogene Laherparepvec Improves Durable Response Rate in Patients with Advanced Melanoma. J. Clin. Oncol., 2015 Sep 1;33(25):2780-8 PMID:26014293
10. Anthony Gucciard. Deadly Cancer Drugs Make Cancer Worse and Kill Patients More Quickly (Natrul Society) Cancer Cell, January 2012, V. 21, Issue 1, 66-81
11. Campa D., Mergarten B., De Vivo I., Boutron-Ruault M.C., Racine A., Severi G., Nieters A., Katzke V.A., Trichopoulou A., Yiannakouris N., Trichopoulos D., Boeing H., Quirós J.R., Duell E.J., Molina-Montes E., Huerta J.M., Ardanaz E., Dorransoro M., Khaw K.T., Wareham N., Travis R.C., Palli D., Pala V., Tumino R., Naccarati A., Panico S., Vineis P., Riboli E., Siddiq A., Bueno-de-Mesquita H.B., Peeters P.H., Nilsson P.M., Sund M., Ye W., Lund E., Jareid M., Weiderpass E., Duarte-Salles T., Kong S.Y., Stepien M., Canzian F., Kaaks R. Cancer Leukocyte telomere length in relation to pancreatic cancer risk: a prospective study. Epidemiol. Biomarkers Prev., 2014 Nov;23(11):2447-54
12. Chen S.S., Hu Z., Zhong X.P. Diacylglycerol Kinases in T-Cell Tolerance and Effector Function. Front Cell Dev. Biol., 2016 Nov 10;4:130. Review
13. Huang P., Dai S., Ye Z., Liu Y., Chen Z., Zheng Y., Shao X., Lei L., Wang X. Long-term tolerance and cardiac function in breast cancer patients receiving trastuzumab therapy. Oncotarget, 2016 Nov 30. doi: 10.18632/oncotarget.13726
14. Hüsing A., Canzian F., Beckmann L., Garcia-Closas M., Diver W.R., Thun M.J., Berg C.D., Hoover R.N., Ziegler R.G., Figueroa J.D., Isaacs C., Olsen A., Viallon V., Boeing H., Masala G., Trichopoulos D., Peeters P.H., Lund E., Ardanaz E., Khaw K.T., Lenner P., Kolonel L.N., Stram D.O., Le Marchand L., McCarty C.A., Buring J.E., Lee I.M., Zhang S., Lindström S., Hankinson S.E., Riboli E., Hunter D.J., Henderson B.E., Chanock S.J., Haiman C.A., Kraft P., Kaaks R; BPC3. Prediction of breast cancer risk by genetic risk factors, overall and by hormone receptor status. J. Med. Genet., 2012 Sep;49(9):601-8
15. Jiang G.M., Wang H.S., Du J., Ma W.F., Wang H., Qiu Y., Zhang Q.G., Xu W., Liu H.F., Liang J.P. Bortezomib Relieves Immune Tolerance in Nasopharyngeal Carcinoma via STAT1 Suppression and Indoleamine 2,3-Dioxygenase Downregulation. Cancer Immunol. Res., 2017 Jan;5(1):42-51. doi: 10.1158/2326-6066.CIR-16-0102
16. Kim J.K., Jeon H.Y., Kim H. The molecular mechanisms underlying the therapeutic resistance of cancer stem cells. Arch. Pharm. Res., 2015 Mar; 38(3):389-401. doi: 10.1007/s12272-014-0531-1. Review
17. Kottke T., Shim K.G., Alonso-Camino V., Zaidi S., Maria Diaz R., Pulido J., Thompson J., Rajani K.R., Evgin L., Ilett E., Pandha H., Harrington K., Selby P., Melcher A., Vile R. Immunogenicity of self tumor associated proteins is enhanced through protein truncation. Mol. Ther. Oncolytics, 2016 Dec 7;3
18. Kuczma M., Ding Z.C., Zhou G. Immunostimulatory Effects of Melphalan and Usefulness in Adoptive Cell Therapy with Antitumor CD4+ T Cells. Crit. Rev. Immunol., 2016;36(2):179-191
19. Kumai T., Kobayashi H., Harabuchi Y., Celis E. Peptide vaccines in cancer-old concept revisited. Curr. Opin. Immunol., 2016 Dec 8;45:1-7. doi: 10.1016/j.coi.2016.11.001
20. Medawar P., Hunt R. Can fetal antigens be used for prophylactic immunization? Ciba Found Symp., 1983, 96, pp. 160-181
21. Metelli A., Wu B.X., Fugle C.W., Rachidi S., Sun S., Zhang Y., Wu J., Tomlinson S., Howe P.H., Yang Y., Garrett-Mayer E., Liu B., Li Z. Surface Expression of TGFβ Docking Receptor GARP Promotes Oncogenesis and Immune Tolerance in Breast Cancer Cancer Res., 2016 Dec 15;76(24):7106-7117
22. Mkrтчյան Л.Н. Embryonaliti and malignant growth: problems, creation of an anticancer vaccine // The new Armenian medical journal, 2008, V. 2, № 1, P. 36-55
23. Renowned Melanoma and Immunotherapy Expert Joins NYU Langone Medical Center Jeffrey S. Weber, MD, PhD, to serve as Deputy Director of the Laura and Isaac Perlmutter Cancer Center at NYU Langone, Co-Director of its Melanoma Program and Head of Experimental Therapeutics Sep 09, 2015, 13:12 ET from NYU Langone Medical Center
24. Sitko S.P., Mkrтчյան Л.Н. Introduction to quantum medicine. Kiev, Pattern, 1994, 127 с.
25. Taksler G.B., Perzynski A.T., Kattan M.W. Modeling Individual Patient Preferences for Colorectal Cancer Screening Based on Their Tolerance for Complications Risk. Med. Decis Making., 2016 Nov 22. pii: 0272989X16679161
26. Wang Z.Q., Johnson C.L., Kumar A., Molkentine D.P., Molkentine J.M., Rabin T., Mason K.A., Milas L., Raju U. Inhibition of P-TEFb by DRB suppresses SIRT1/CK2α pathway and enhances radiosensitivity of human cancer cells. Anticancer Res. 2014 Dec;34(12):6981-9

ԱՄՓՈՓՈՒՄ

ՔԱՂՑԿԵՂԱՅԻՆ ԲՋԻՋՆԵՐԻ ՆԿԱՏԱՎԱՐ ՀԱՆԴՈՒԹՈՂԱԿԱՆՈՒԹՅՈՒՆԸ ԿԱՆԽԱՐԳԵԼԻՉ ՊԱՏՎԱՍՏԱՆՅՈՒԹԻ ԱՏԵՂԾՄԱՆ ՀԱՄԱՏԵՔՍՈՒՄ

Մկրտչյան Լ.Ն.

ԵՊԲՀ, պիտաբանական անատոմիայի և կլինիկական մորֆոլոգիայի ամբիոն

Բանալի բառեր` *ՍՀՈՒՄ-LM, հանդուրժողականություն, սաղմնային պրոտեոգլիկաններ, ուռուցքային հիվանդացություն, կանխարգելիչ պատվաստանյութ:*

Մեծահասակների և տարեց մարդկանց շրջանում բնորոշ է քաղցկեղային բջիջների նկատմամբ իմունաբանական հանդուրժողականության առաջացումը: Նորագոյացող բջիջների մակերեսը պատվում է նորմալ սաղմնային ծագման սպիտակուցներով: Գոյատևելու համար քաղցկեղային

բջիջները նմանակում են զարգացող սաղմին, որի հանդեպ օրգանիզմը դրսևորում է «իմունաբանական առավելագույն բարենպաստ կարգավիճակ»:

Հանդուրժողականությունը վերացնելու և թուլացած դիմադրողականությունը բարձրացնելու նպատակով ստեղծվել է սաղմնային ծագման հակաուռուցքային մոդուլյատոր (ՍՀՈՒՄ-LM), որը մի շարք ցուցանիշներով համեմատվում է կանխարգելիչ հակաքաղցկեղային պատվաստանյութերի հետ:

SUMMARY

TOLERANCE TO CANCER CELLS IN THE LIGHT OF CREATION OF PROPHYLACTIC VACCINE

Mkrtchyan L.N.

YSMU, Department of Pathanatomy and Clinical Morphology

Keywords: *EATM-LM, tolerance, embryonic proteoglycan, oncological morbidity, prophylactic vaccine.*

The thesis of immunological tolerance to the cancer cells, which permanently arise in adults and elder people, is substantiated. The key mechanism of tolerance for the incipient antigenic foreign neoplastic cells is their expression of fetal proteins. In

this way, the cancer cells for the purpose of survival mimic the developing embryo, which the “immunological favored status” is manifested to.

With the aim of guiding this tolerance, an immunomodulator of embryonic genesis (EATM-LM) was created, which by a number of parameters is likened to a prophylactic anticancer vaccine.

ՀԻՎԱՆԴՆԵՐԻ ԸՆՏՐՈՒԹՅՈՒՆԸ ՏԱՍՆԵՐԿՈՒՄԱՏՆՅԱ ԱՂԻՔԻ ԹԱՓԱԾԱԿՎԱԾ ԽՈՑԻ ԼԱՊԱՐԱՍԿՈՊԻԿ ՄԻՋԱՄՏՈՒԹՅԱՆ ՀԱՄԱՐ

Ստեփանյան Ս.Ա., Պետրոսյան Ա.Ա., Հակոբյան Վ.Ս., Փափայան Կ.Տ., Եղիապարյան Յ.Յ., Ալեքսանյան Ա.Յու., Սաֆարյան Յ.Յ.

ԵՊԲՀ, վիրաբուժության թիվ 1 ամբիոն, «Արմենիա» ՀԲԿ, վիրաբուժության կլինիկա

Բանալի բառեր՝ պեպտիկ խոց, խոցային հիվանդության բարդություն, խոցի թափածակում, լապարասկոպիա:

Չնայած աշխարհում դիտվում է պեպտիկ խոցից մահացության զգալի նվազում, այնուամենայնիվ այդ հիվանդությունից 2010-ին մահերի գնահատված քանակը աշխարհում կազմել է մոտ 246 000 մարդ: Դա մոտ 7 անգամ ավելի է, քան ապենդիցիտից մահացությունը, զգալիորեն ավելի շատ է, քան որովայնային աորտայի պատռված անևրիզմից մահացությունը, գրեթե հավասար է տղամարդկանց շրջանում շազանակագեղձի քաղցկեղից և կանանց շրջանում ձվարանների, արգանդի վզիկի քաղցկեղից մահացությանը: Տարբեր մասնագետներ ներկայացնում են պեպտիկ խոցի դրսևորման հետևյալ հաճախությունը՝ 3,8-14 դեպք 100.000 բնակչի հաշվով. հիվանդների այս խմբում մահացությունը հասնում է մինչև 10-25%-ի [14,23]:

Ըստ այլ մասնագետների տվյալների՝ պեպտիկ խոցից մահացությունն ավելի քան 10 անգամ մեծ է, քան սուր ապենդիցիտից և սուր խլեցիստիտից [28]:

Աշխարհում պեպտիկ խոցերից մահերի մոտ 70%-ը թափածակման հետևանք է [4]:

Թափածակումների կապակցությամբ վիրահատությունների քանակը կայուն բարձր է մնում և ներկայումս կազմում է պեպտիկ խոցերի կապակցությամբ միջամտությունների ցուցումների 80%-ը [31]:

Որոշ մասնագետների կարծիքով պրոտոնային պոմպի ինհիբիտորների և Helicobacter pylori միկրոօրգանիզմի էրադիկացիոն թերապիայի արդյունավետության շնորհիվ թթվարտադրությունն ընկճող միջամտություններ սովորաբար չեն պահանջվում, և թափածակման դեպքում ճարպոնի եզրի կիրառմամբ պարզ կարումը գերադասելի միջամտություն է դարձել բազմաթիվ հիմնարկներում [19,27,30]:

Ուսումնասիրել են 1940-2012թթ. մասնագիտական գրականության տվյալները թափածակված խոցերի դեղորայքային և վիրաբուժական բուժման վերաբերյալ և հանգել այն եզրակացության, որ այս բարդության վերաբերյալ մինչ այժմ չկա ընդհանուր

կանոնակարգում [18]:

Nathanson-ը և համահեղինակներն առաջին անգամ լապարասկոպիկ եղանակով կարել են թափածակված պեպտիկ խոցը [20]:

Տասներկումատնյա աղիքի թափածակված խոցի՝ առանց կարի (ճարպոնով և ֆիբրինային սոսնձով) լապարասկոպիկ առաջին միջամտությունը կատարել են Mouret P.-ն և համահեղինակները [19]:

Թափածակված պեպտիկ խոցերի բուժման մեջ վիրահատության մեթոդը ընտրելիս և կանխատեսելիս կարևոր նշանակություն ունի ռիսկի գործոնները հաշվի առնելը: Որպես անառարկելի դրույթ ընդունելով այն փաստը, որ դեպի ազատ որովայնի խոռոչ պեպտիկ խոցի թափածակումով բոլոր հիվանդները ենթակա են վիրահատության՝ վիրաբույժները քննարկում են, թե որ դեպքերում կարելի է կատարել բաց, իսկ որ դեպքերում՝ լապարասկոպիկ վիրահատություն:

Պեպտիկ խոցի թափածակումների դեպքում ռիսկի գործոնները գնահատելու և բուժման ելքերը կանխատեսելու նպատակով առաջարկվել են 12 միավորային համակարգեր: Դրանցից առավել առանձնահատուկ են հետևյալ 4 համակարգերը՝ Boey միավորային համակարգը, Hacettepe միավորային համակարգը, Jabalpur միավորային համակարգը և PULP (Peptic Ulcer Perforation) միավորային համակարգը [26]:

Boey միավորային համակարգը առաջինն էր, որ թափածակված պեպտիկ խոցերի դեպքում նպատակաուղղված էր մահացության կանխատեսմանը: J.Boey-ը և համահեղինակները այս միավորային համակարգին վերաբերող բնօրինակում արձանագրել են, որ պեպտիկ խոցի թափածակումից հետո վիրահատությունը 48 ժամից ավելի ուշացնելը, շոկի առկայությունը հոսպիտալացման պահին և ծանր ուղեկցող հիվանդությունների առկայությունը հանգեցնում են մահվան 100%-ով (եթե այս բոլոր գործոններն առկա են) [5]:

Հետագայում Հոնկ Կոնգում իրականացված հետազոտության մեջ նշվել են Boey միավորային համակարգի 3 գործոնները՝ Նոր տարբերակով, հոսպիտալացման պահին սիստոլիկ զարկերակային

ճնշումը 90 մմ. սնդ. սյունից ցածր է, թափածակման ախտանիշերը առկա են 24 ժամից ավելի, ըստ հիվանդի վիճակի գնահատման ASA (American Society of Anesthesiologists) համակարգի գործակիցը 3 կամ 4 է: Boey միավորային համակարգը առավել նպատակաուղղված է լապարասկոպիայի համար թափածակմամբ հիվանդների ընտրությանը: Այն հնարավորություն է տալիս մինչև 93,8% ճշգրտությամբ որոշելու ելքերը այս ախտահարման բուժման դեպքում [6]:

Hacettepe միավորային համակարգն ընդգրկում է 4 գործոններ: Այն առաջին անգամ կիրառվել է Թուրքիայում 173 հիվանդների դեպքում և ներկայացվել է որպես Մանհայմի պերիտոնիտի ինդեքսին համարժեք համակարգ: Նշվել է, որ այս միավորային համակարգի զգայունությունն (83%) ավելի բարձր է, քան Մանհայմի պերիտոնիտի ինդեքսի զգայունությունը (75%) [2, 16]:

Jabalpur միավորային համակարգը կիրառվել է Ջնդկաստանում 140 հիվանդների հետազոտության ժամանակ: Այն հաշվի է առնում 6 գործոններ, որոնք բոլորը հնարավոր է գնահատել մինչ վիրահատությունը: Համակարգը հնարավորություն է տալիս ճշտորեն կանխագուշակելու մահացությունը և բարդությունները [16]:

Համեմատաբար վերջին շրջանում սկսել է կիրառվել PULP (Peptic Ulcer Perforation) միավորային համակարգը, որն առաջարկվել է Դանիայում կատարված հետազոտության արդյունքում: Հետազոտությունն ընդգրկել է 2668 հիվանդներ, որոնցից 55%-ը եղել է կին, իսկ միջին տարիքն էր 70,9տ.: Այս միավորային համակարգում հաշվի են առնվել 7 գործոններ, իսկ յուրաքանչյուր գործոնի կշիռը չափվել է առավելագույնը 18 կետերով [17]:

ASA միավորային համակարգն ամենահինն է նշված համակարգերի մեջ, առաջարկվել է 1941-ին: Այն նպատակաուղղված է հիվանդի նախավիրահատական վիճակը գնահատելու համար: Այս միավորային համակարգը սովորաբար կիրառվում է այլ ցուցանիշերի հետ, ինչպիսիք են տարիքը, սեռը և այլ ֆիզիոլոգիական ցուցանիշեր: Հեղինակներն ընդունում են, որ այս համակարգը սպեցիֆիկ չէ թափածակված պեպտիկ խոցերի դեպքում [21, 29]:

Նպատակը

Հետազոտության նպատակն է ուսումնասիրել կանխատեսման միավորային համակարգերի կիրառումը տասներկուամտևյա աղիքի թափածակված խոցերի վիրահատության մեթոդի ընտրության ժամանակ:

Նյութը և մեթոդները

«Արմենիա» հանրապետական բժշկական կենտրոնի վիրաբուժության կլինիկայում 2010թ. ապրիլ-2017թ. հունիս ամիսներին կատարվել են 117 վիրահատություններ (53 լապարասկոպիկ, 64 որովայնահատմամբ) տասներկուամտևյա աղիքի թափածակված պեպտիկ խոցի կապակցությամբ: Հիվանդներից 105-ը եղել է տղամարդ, 12-ը՝ կին: Միջին տարիքը կազմել է 47տ. (18-89տ. միջակայքում):

Թափածակման կլինիկան արտահայտվել է էպիգաստրալ շրջանում տարբեր ուժգնության հանկարծակի ցավով և այդ ցավի՝ դեպի որովայնի ստորին հատվածներ տարածմամբ: Հիվանդներից միայն 23-ն (20%) է նշել անամնեզում 12-մտևյա աղիքի խոցային հիվանդության առկայություն: Վիրահատվածներից 73-ի (62%) դեպքում թափածակումը եղել է խոցային հիվանդության առաջին արտահայտությունը: Հիվանդներից 21-ը (18%) նշում էին նախկինում խոցային հիվանդությանը բնորոշ զանգատներ, սակայն չէին ենթարկվել որևէ հետազոտության:

Կլինիկա ընդունվելուց հետո հիվանդներն անցել են ստանդարտ լաբորատոր հետազոտություններ՝ արյան ընդհանուր և կենսաքիմիական քննություն, էլեկտրասրտագրություն, որովայնի սոնոգրաֆիա, կրծքավանդակի և որովայնի խոռոչի շրջադիտակային ռենտգենաբանական հետազոտություն: Մի մասին կատարվել է նաև որովայնի ՀՀ, մարսողական ուղու ցայտերանգային (կոնտրաստ) ռենտգենաբանական հետազոտություն ջրայույծ կոնտրաստ նյութով, էզոֆագոգաստրոդուդենոսկոպիա (որոշ դեպքերում վիրահատական սեղանի վրա ընդհանուր անզգայացումը սկսելուց հետո):

Կլինիկա ընդունվելիս ուշադրություն է դարձվել այնպիսի ցուցանիշերի, ինչպիսիք են զարկերակային ճնշման մակարդակը, թափածակումից մինչև հոսպիտալացում եղած ժամանակահատվածը, ուղեկցող հիվանդությունների առկայությունը: Այս ցուցանիշերը նախավիրահատական հետազոտությունների արդյունքների համադրությամբ կիրառվել են մինչև վիրահատական ռիսկի գործոնները որոշելու համար:

Հիմնականում հիվանդները վիրահատվել են կլինիկա ընդունվելուց հետո մոտ 2 ժամվա ընթացքում: Վիրահատությունները կատարվել են ընդհանուր ներշնչափողային անզգայացմամբ:

Լապարասկոպիկ միջամտություններն իրականացվել են Լյոյդ-Դեվիսի («ֆրանսիական») դասավորությամբ՝ սեղանին տալով Ֆոուլերի

(Տրենդէլենբուրգին հակառակ) դիրք: Կիրառվել են «Karl Storz» լապարասկոպիկ համակարգը («Karl Storz», Tuttlingen, Germany), նույն ֆիրմայի արտադրության գործիքներ: Դիտակի տրոակարը տեղադրվել է ինչպես պորտի, այնպես էլ աջ թուլակողի շրջանում: Վերջին դիրքը հնարավորություն է տվել ապահովելու խոցի շրջանի առավել լավ տեսանելիություն, շրջանցելու լատերալ կողմից լյարդի 3-րդ սեգմենտի եզրը: Լյարդի ռետրակտորի համար աջ կողադեղից ներքև տեղադրվել է տրոակար: Գործիքների տրոակարները տեղադրվել են աջ թուլակողում առաջային անութային գծով և ձախ մեզոգաստրալ շրջանում միջանրակային գծով: Բոլոր վիրահատությունների ժամանակ կիրառվել է 45° դիտակ:

Բաց վիրահատությունների ժամանակ կատարվել է վերին միջային որովայնահատում:

Խոցը կարելու համար կիրառվել են մոնֆիլամենտ ներծծվող թելեր՝ PDS 3-0 և «Կապրոֆիլ» 3-0 36 մմ երկարությամբ ծակող ասեղով: Լապարասկոպիկ վիրահատությունների ժամանակ թափածակման բացվածքը կարվել է մեկ կամ երկու կարերով՝ ճարպոնի ազատ եզրը կարի մեջ վերցնելով կամ առանց այդ: Թափածակված խոցի եզրերը նաև հեռացվել են, թարմացվել և կարվել: Կիրառվել են կարելուց հետո հանգույցի ձևավորման ինչպես ինտրակորպորալ, այնպես էլ էքստրակորպորալ մեթոդը: Կարի հերմետիկությունը ստուգվել է ստամոքսի մեջ օդ լցնելու և ճնշում ստեղծելու միջոցով:

Որովայնահատմամբ կատարված վիրահատությունների դեպքում, ի թիվս թափածակված խոցի վրա վերը նշված միջամտությունների, նաև խոցը հեռացվել է և դեֆեկտը կարվել հանգուցակարերով: Վիրահատության ժամանակ որովայնի խոռոչը լվացվել է ֆիզիոլոգիական լուծույթով, բոլոր հատվածներից կատարվել են էքստրակորպորալ ասպիրացիա և դրենավորում հիմնականում 4 դրենաժներով՝ դեպի ենթալյարդային, աջ և ձախ ենթաստոծանային և փոքր կոնքի շրջաններ: Բոլոր հիվանդներին վիրահատության ժամանակ դրվել է նազոգաստրալ զոնդ և այն պահվել է նվազագույնը 24-48 ժամ:

Չետվիրահատական շրջանում հիվանդները ստացել են ինֆուզիոն թերապիա, լայն սպեկտրի հակաբիոտիկներ, ներերակային պրոտոնային պոմպի ինհիբիտորներ: Դրենաժները հեռացվել են հետվիրահատական 2-4-րդ օրերին: Չետվիրահատական շրջանում հիվանդները ստացել են հակախոցային բուժում:

Չետագոտությունների տվյալները մշակվել են MS Excel 2007 (Microsoft Corp., USA) ծրագրով: Եթե p-ի

արժեքը եղել է 0,05-ից փոքր, ապա այն նշանակել է վիճակագրորեն հավաստի:

Արդյունքները

Չետագոտության տվյալները ներկայացված են աղյուսակ 1-ում: Լապարասկոպիայի խմբում 10 հիվանդներ անամնեզում նշել են որովայնային վիրահատություններ, նրանցից 8-ը տարել են բաց ապենդեկտոմիա, երկուսը՝ աճուկային ճողվածքի ռադիկալ վիրահատություն: Որովայնահատման խմբում անամնեզում տարած վիրահատություններ են նշել 17 հիվանդներ. 3 հիվանդներ նախկինում տարել են 12-մասնյա աղիքի թափածակված խոցի կարում, 8 հիվանդներ՝ ապենդեկտոմիա, 2 հիվանդներ՝ ապենդեկտոմիա և ճողվածքի ռադիկալ վիրահատություն, 1 հիվանդ՝ սուր բարակաղիքային անանցանելիություն, 1 հիվանդ՝ արզանդի հեռացում, 1 հիվանդ՝ խլեցիստեկտոմիա, 1 հիվանդ վիրահատվել է որովայնի թափանցող վնասվածքի կապակցությամբ:

Որովայնի խոռոչի շրջադիտակային ռենտգենաբանական հետազոտությամբ 80-ի (68%) դեպքում (14-ի (12%) դեպքում կրկնակի հետազոտությամբ) հայտնաբերել է պնևմոպերիտոնեում, 37-ի (32%) դեպքում որովայնի խոռոչում հետազոտությամբ գազ չի հայտնաբերվել:

Վիրահատվածներից 87-ի դեպքում հայտնաբերվել է ընդհանուր պերիտոնիտ՝ ամբողջ որովայնում թարախալեղային պարունակությամբ և ֆիբրինի փառերով, 30-ի դեպքում հայտնաբերվել է նվազ արտահայտվածության տարածուն պերիտոնիտ: Հիվանդներից միայն 75-ն են ընդունվել կլինիկա թափածակումից հետո առաջին 6 ժամերի ընթացքում: Որովայնահատման խմբում 18 հիվանդների դեպքում հոսպիտալացման պահին եղել են սեպտիկ շոկի նշաններ, 22 հիվանդներ ընդունվել են թափածակման առաջին ախտանիշներից 24 ժամ անց, 15-ի դեպքում եղել են ծանր սիրտ-անոթային և շնչառական հիվանդություններ, 13-ի դեպքում եղել են ուղեկցող այլ հիվանդություններ:

Լապարասկոպիայի խմբում թափածակված խոցի պարզ կար դրվել է 15-ի դեպքում, կար ճարպոնի ազատ եզրով տամպոնադայով՝ 38-ի դեպքում: Վիրահատություններից 27-ի (51%) դեպքում կիրառվել է հանգույցի ձևավորման ինտրակորպորալ, իսկ 26-ի (49%) դեպքում էքստրակորպորալ մեթոդը:

Որովայնահատման խմբում 8 հիվանդների դեպքում կատարվել է խոցի պարզ կարում, 53-ի դեպքում՝ կարում ճարպոնի ազատ եզրով տամպոնադայով, 3-ի դեպքում՝ խոցի հեռացում և կարում:

Աղյուսակ 1

Լապարասկոպիայի և որովայնահատման խմբերի հիվանդների ցուցանիշերի համեմատական բնութագիրը.

Նյութը, մեթոդները և արդյունքները					
Վիրահատության եղանակ	Լապարասկոպիա 53(45.3%)	Որովայնահատում 61(52.1%)	Կոնվերսիա 3(2.6%)	P	
Օտսումնասիրվող ցուցանիշ					
տղամարդ	52 (98%)	50 (82%)	3 (100%)	0,015116	Chi_test
միջին տարիք	40 (18-63) ± 12,6	53 (19-89) ± 17,3	49 (48-50) ± 1,2	3,65E-05	F_test
թափածակումից հոսպիտալիզացիա	3,9 ժամ (0,4-12)	24 ժամ (0,7-240)	3,3 ժամ (2-5)	0,002736	F_test
նուրբկցող հիվանդություններ	7 (13,2%)	27 (44,3%)	1 (33,3%)	0,001457	Chi_test
սիրտ-անոթ. կամ շնչ. համակարգի հիվանդություններ	2 (3,8%)	15 (24,6%)	0 (0%)	0,005464	Chi_test
որովայնի խոռոչի կամ պատի վիրահատություններ	10 (18,9%)	17 (27,9%)	0 (0%)	0,329888	Chi_test
սիստոլիկ ճնշումը ցածր կամ հավասար 90 մմ.սնդ. սյն.	6 (11,3%)	18 (29,5%)	1 (33,3%)	0,053781	Chi_test
ASA E				0,00064	Chi_test
I	5 (9,4%)	1 (1,6%)	0 (0%)		
II	24 (45,3%)	9 (14,8%)	1 (33,3%)		
III	21 (39,6%)	28 (45,9%)	2 (66,7%)		
IV	3 (5,7%)	20 (32,8%)	0 (0%)		
V	0 (0%)	3 (4,9%)	0 (0%)		
Boey				7,87E-06	Chi_test
0	25 (47,2%)	8 (13,1%)	1 (33,3%)		
1	26 (49%)	23 (37,7%)	1 (33,3%)		
2	2 (3,8%)	22 (36,1%)	1 (33,3%)		
3	0 (0%)	8 (13,1%)	0 (0%)		
բարդություններ	6 (11,3%)	29 (47,5%)	0 (0%)	7,26E-05	Chi_test
կրկնակի վիրահատություն	0 (0%)	6 (9,8%)	0 (0%)	0,05486	Chi_test
հոսպիտալիզացիա (վիրահատություն-տուն)	4,8 օր (3-14) ±2,3	12 օր (6-63) ±9,6	9,3 օր (8-10) ±1,2	5,09E-06	F_test
մահ	1 (1,9%)	18 (29,5%)	0 (0%)	0,000261	Chi_test

*-ASA - American Society of Anesthesiologists.

-Chi_test - Chi-square test.

-F_test - Fishers exact test.

Երեք դեպքերում վիրահատությունը սկսվել է լապարասկոպիկ, սակայն կատարվել է կոնվերսիա թափածակման տեղի հայտնաբերման դժվարության (1 դեպք) և թափածակման անցքը կարելու տեխնիկական դժվարությունների պատճառով (2 դեպք):

Լապարասկոպիկ վիրահատություններ տարած հիվանդները եղել են ավելի երիտասարդ, թափածակումից մինչև հոսպիտալացումն ընկած ժամանակահատվածը եղել է ավելի կարճ, նրանք մեծ մասամբ ASA I, II կամ III դասին են պատկանել: ASA IV և V դասերին վերաբերող հիվանդները մեծ մասամբ տարել են բաց վիրահատություններ: Լապարասկոպիայի խմբում ընդգրկվել են մեծ մասամբ Boey 0 և 1 միավորներ ունեցող հիվանդներ, որովայնահատման խմբում՝ Boey 1 և 2 միավորներ ունեցող հիվանդներ: Լապարասկոպիայի խմբում հետվիրահատական ներստացիոնար մահվան մեկ դեպք է գրանցվել սիրտ-անոթային անբավարարության պատճառով (Boey 1 միավոր), որովայնահատման խմբում՝ 18 դեպքեր (Boey 3 միավոր՝ 7 դեպքեր, Boey 2 միավոր՝ 10 դեպքեր, Boey 1 միավոր՝ 1 դեպք):

Որովայնահատման խմբում մահվան պատճառ են եղել սիրտ-անոթային բարդությունները՝ 9-ի դեպքում, թոքային բարդությունները՝ 5-ի դեպքում, հետվիրահատական բարդությունները՝ 4-ի դեպքում: 5 հիվանդների դեպքում կրկնակի վիրահատության կարիք է եղել: Մեկական դեպքերում կատարվել են ստամոքսի մասնահատում դեկոմպենսացված ստենոզի պատճառով, ախտորոշիչ լապարասկոպիա, որովայնի խոռոչի սանացիա և դրենավորում, կպումների անջատում կպումային անանցանելիության պատճառով: Երեք դեպքերում կատարվել է ռելապարատոմիա և սնուցող յեյունոստոմայի ձևավորում: Ռեզիդուալ ներորովայնային թարախակույտ չի ձևավորվել:

Լապարասկոպիայի խմբում ստացիոնար բուժման տևողությունը եղել է ավելի կարճ (4,8 օր), քան որովայնահատման խմբում (12 օր) ($p < 0,001$):

Քննարկումը

Վերջին տասնամյակներին աշխարհում դիտվում է պեպտիկ խոցով հիվանդացության նվազում, որը մասնավորապես կարելի է բացատրել *Helicobacter pylori*-ի էրադիկացիայով և պրոտոնային պոմպի ինհիբիտորների լայն կիրառմամբ [8, 11, 28], սակայն չի նկատվել խոցային հիվանդության բարդությունների նվազում [10]:

Այդ բարդություններից առավել վտանգավորը և անհետաձգելի վիրահատական բուժում պահանջողը

թափածակումն է:

Համեմատվել են թափածակված պեպտիկ խոցի լապարասկոպիկ և բաց վիրահատություններ տարած 50-ական հիվանդների բուժման արդյունքները: Լապարասկոպիայի խմբի հիվանդները եղել են ավելի երիտասարդ, ֆունկցիոնալ՝ ավելի լավ վիճակում, ունեցել են ASA-ի ավելի ցածր աստիճան, նախավիրահատական սեպսիսի ավելի ցածր հաճախություն: Հեղինակների հետազոտությունը բաց վիրահատության հետ համեմատ ցույց է տվել լապարասկոպիկ միջամտությունների արդյունքների բարելավում պեպտիկ խոցերի թափածակումների դեպքում: Նրանց կարծիքով հետվիրահատական ստացիոնար բուժման տևողությունը և դեղորայքի ծախսը նվազել են այն հիվանդների դեպքում, ովքեր չեն ունեցել ուղեկցող հիվանդություններ, ASA կարգը եղել է 3-ից ցածր, չի եղել նախավիրահատական սեպսիս [7]:

Եվրոպայում և Ասիայում թափածակված պեպտիկ խոցերի լապարասկոպիկ վիրահատությունների վերաբերյալ բազմաթիվ աշխատանքներում ցույց են տրվել այս մեթոդի անվտանգ և ընդունելի լինելը, այնպիսի առավելություններ, ինչպիսիք են հետվիրահատական ստացիոնար բուժման տևողության կրճատումը և հետվիրահատական շրջանում անալգետիկների քիչ կիրառումը [3, 12, 24]:

Որոշ հեղինակների կարծիքով թափածակված պեպտիկ խոցերը կարելիս ապացույցները բավարար չեն որովայնահատման նկատմամբ լապարասկոպիային առավելություն տալու համար: Այժմ դա մի շարք նվիրյալ բժիշկների հետազոտությունների և պրակտիկ աշխատանքի արտահայտությունն է, և մեծ մասամբ չեն հայտնաբերվել երկու նշված մեթոդների հակադիր /առավել կամ նվազ արդյունավետության/ արդյունքներ [9, 25]:

Թափածակված խոցերի լապարասկոպիկ վիրահատությունների արդյունքները մեծապես պայմանավորված են հիվանդների ընտրությամբ: Ընտրողական մոտեցումն այս դեպքում կանխարգելում է ներ- և հետվիրահատական բարդությունները, որոնք պայմանավորված են սիրտ-անոթային և շնչառական համակարգերի հիվանդություններով:

Թափածակված պեպտիկ խոցերի դեպքում լապարասկոպիան փորձված վիրաբույժներն առավել հաճախ կիրառում են այն դեպքերում, երբ հիվանդը ծանր չէ և բուժման արդյունքը կանխատեսելի է [25]:

Մասնագիտական ասոցիացիաների ուղեցույցներում նշված է, որ թափածակված պեպտիկ խոցերի բուժման մեջ լապարասկոպիան կիրառվում է որոշ ընտրողական դեպքերում՝ ընտրված հիվանդների

դեպքում [1,22]:

Այս դեպքում անհրաժեշտություն է առաջանում ստեղծելու լապարասկոպիայի համար հիվանդների ընտրության գործոն՝ արդյունավետ և պարզ մեխանիզմ, որը հնարավորություն կտա ճիշտ իրականացնելու նախավիրահատական ընտրությունը և բարելավելու բուժման արդյունքները:

Ուսումնասիրել են 2000-2012թթ. աշխատանքները, որոնք վերաբերում են թափածակված խոցով հիվանդների մահացության և բարդությունների կանխագուշակման միավորային համակարգերին: Թափածակված խոցերի դեպքում առաջարկված են վիճակի գնահատման և կանխագուշակման 12 միավորային համակարգեր [26]:

Առաջարկված միավորային համակարգերը տարատեսակ են, որոշ համակարգեր բարդ են կամ նախատեսված չեն ընտրելու թափածակված խոցերով հիվանդների վիրահատության տվյալ տեսակի կամ բուժման արդյունքները կանխագուշակելու համար, ինչպես, օրինակ՝ ASA միավորային համակարգը:

Վերը նշված միավորային համակարգերից թափածակումների համար սպեցիֆիկ է և կիրառմամբ պարզ Boey միավորային համակարգը:

Boey գործակիցն ի սկզբանե առաջարկվել է թափածակված պեպտիկ խոցերի բարդությունները և մահացության հավանականությունը գնահատելու նպատակով, սակայն ներկայումս այն կիրառվում է նաև լապարասկոպիայի դեպքում հիվանդների ընտրության

նպատակով [13,15]:

Որոշ հեղինակների կարծիքով Boey գործակիցը 3 լինելու դեպքում առկա է հակացուցում լապարասկոպիայի համար [3]:

Ըստ վերը նշվածի՝ մեր աշխատանքում նախավիրահատական հետազոտություններից հետո մինչ վիրահատությունը հիվանդները գնահատվել են Boey միավորային համակարգի միջոցով: Լապարասկոպիկ եղանակով վիրահատելու համար ընտրվել են հատկապես այն հիվանդները, որոնց Boey միավորները եղել են 0 կամ 1, չնայած այն հանգամանքին, որ մեր պոպուլյացիայում Boey 0 միավորով քիչ հիվանդներ են դիմում հիվանդանոց: Մեր աշխատանքում լապարասկոպիկ եղանակով վիրահատելու համար չեն ընտրվել այն հիվանդները, որոնց Boey միավորը եղել է 3: Boey 3 միավորով բոլոր 8 հիվանդներին կատարվել է որովայնահատում և թափածակված խոցի կարում բաց մեթոդով: Որովայնահատման խմբում Boey 3 գործակցով հիվանդների դեպքում ավելի հաճախ են դիտվել հետվիրահատական բարդություններ, և 18 մահերից 7-ը բաժին է ընկել այս խմբին:

Այսպիսով, Boey միավորային համակարգի կիրառումը հնարավորություն է տվել նվազագույնի հասցնելու ներ- և հետվիրահատական բարդությունների ռիսկերը լապարասկոպիկ եղանակով վիրահատվողների խմբում:

ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ՑԱՆԿ

1. Agresta F., Ansaloni L., Baiocchi G.L., Bergamini C., Campanile F.C., Carlucci M. Laparoscopic approach to acute abdomen from the Consensus Development Conference of the Societa Italiana di Chirurgia Endoscopica e nuove tecnologie (SICE), Associazione Chirurgi Ospedalieri Italiani (ACOI), Societa Italiana di Chirurgia (SIC), Societa Italiana di Chirurgia d'Urgenza e del Trauma (SICUT), Societa Italiana di Chirurgia nell'Ospedality Privata (SICOP), and the European Association for Endoscopic Surgery (EAES). *Surg. Endosc.*, 2012, 26: 2134-2164
2. Altaca G., Sayek I., Onat D., Cakmakci M., Kamiloglu S. Risk factors in perforated peptic ulcer disease: comparison of a new score system with the Mannheim Peritonitis Index. *Eur. J. Surg.*, 1992, 158(4):217-221
3. Bertleff MJ., Lange J.F. Laparoscopic correction of perforated peptic ulcer: first choice? A review of literature. *Surg. Endosc.*, 2010, 24(6): 1231-1239
4. Bertleff MJ., Lange J.F. Perforated peptic ulcer disease: a review of history and treatment. *Dig. Surg.*, 2010, 27: 161-169
5. Boey J., Choi S.K., Poon A., Alagaratnam T.T. Risk stratification in perforated duodenal ulcers. A prospective validation of predictive factors. *Ann. Surg.*, 1987, 205: 22-26
6. Boey J., Wong J., Ong G.B. A prospective study of operative risk factors in perforated duodenal ulcers. *Ann. Surg.*, 1982, 195(3): 265-269
7. Byrge N., Barton R.G., Ennis T.M., Nirula R. Laparoscopic versus open repair of perforated gastroduodenal ulcer: a National Surgical Quality Improvement Program analysis. *The American Journal of Surgery*, 2013, 206, 957-963
8. Dutta A.K., Chacko A., Balekuduru A., Sahu M.K., Gangadharan S.K. Time trends in epidemiology of peptic ulcer disease in India over two decades. *Indian J. Gastroenterol.*, 2012, 31: 111-115
9. Kuwabara K., Matsuda S., Fushimi K., Ishikawa K.B., Horiguchi H., Fujimori K. Community-based evaluation of laparoscopic versus open simple closure of perforated peptic ulcers. *World J. Surg.*, 2011, 35: 2485-2492
10. Lassen A., Hallas J., Schaffalitzky de Muckadell O.B. Complicated and uncomplicated peptic ulcers in a Danish country 1993-2002: a population-based cohort study. *Am. J. Gastroenterol.*, 2006, 101: 945-953
11. Lau J.Y., Sung J., Hill C., Henderson C., Howden C.W., Metz D.C. Systematic review of the epidemiology of complicated peptic ulcer disease: incidence, recurrence, risk factors and mortality. *Digestion*, 2011, 84: 102-113
12. Lee C.W., Sarosi G.A. Emergency ulcer surgery. *Surg. Clin. North Am.*, 2011, 91: 1001-1013
13. Lohsirivat V., Prapasivorakul S., Lohsirivat D. Perforated peptic ulcer: clinical presentation, surgical outcomes, and the accuracy of the Boey scoring system in predicting postoperative morbidity and mortality. *World J. Surg.*, 2009, 33(1): 80-85
14. Lozano R., Naghavi M., Foreman K., Lim S., Shibuya K., Aboyans V. et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*, 2012, 380: 2095-2128
15. Lunevicius R., Morkevicius M. Management strategies, early results, benefits, and risk factors of laparoscopic repair of perforated peptic ulcer. *World J. Surg.*, 2005, 10: 1299-1310
16. Mishra A., Sharma D., Raina V.K. A simplified prognostic scoring system for peptic

- ulcer perforation in developing countries. *Indian J. Gastroenterol.*, 2003, 22(2): 49-53
17. Moller M.H., Engebjerg M.C., Adamsen S., Bendix J., Thomsen R.W. The Peptic Ulcer Perforation (PULP) score: a predictor of mortality following peptic ulcer perforation. A cohort study. *Acta Anaesthesiol., Scand.*, 2012, 56: 655-662
 18. Mouly C., Chati R., Scotté M., Regimbeau J.-M. Therapeutic management of perforated gastro-duodenal ulcer: Literature review, *Journal of Visceral Surgery*, 2013, 150; 333-340
 19. Mouret P., Francois Y., Vignal J., Barth X., Lombard-Platet R. Laparoscopic treatment of perforated peptic ulcer. *Br. J. Surg.*, 1990; 77: 1006
 20. Nathanson L.K., Easter D.W., Cuschieri A. Laparoscopic repair/peritoneal toilet of perforated duodenal ulcer. *Surg. Endosc.*, 1990; 4: 232-233
 21. Saklad M. Grading of patients for surgical procedures. *Anesthesiology*, 1941, 2: 281-284
 22. Sauerland S., Agresta F., Bergamaschi R., Borzellino G., Budzynski A., Champault G. et al. Laparoscopy for abdominal emergencies: evidence-based guidelines of the European Association for Endoscopic Surgery. *Surg. Endosc.*, 2006, 20: 14-29
 23. Søreide K., Thorsen K., Søreide J.A. Strategies to improve the outcome of emergency surgery for perforated peptic ulcer. *Br. J. Surg.*, 2014 Jan, 101(1): 51-64. doi: 10.1002/bjs.9368. Epub 2013 Nov 29
 24. Svanes C. Trends in perforated peptic ulcer: incidence, etiology, treatment, and prognosis. *World J. Surg.*, 2000, 24; 277-283
 25. Thorsen K., Glomsaker T.B., von Meer A., Søreide K., Søreide J.A. Trends in diagnosis and surgical management of patients with perforated peptic ulcer. *J. Gastrointest. Surg.*, 2011, 15: 1329-1335
 26. Thorsen K., Søreide J.A., Søreide K. Scoring systems for outcome prediction in patients with perforated peptic ulcer. *Scand. J. Trauma Resusc Emerg. Med.*, 2013, 21: 25. Published online, 2013, A10. doi: 10.1186/1757-7241-21-25
 27. Tomtitchong P., Siribumrungwong B., Vilaichone R.K., Kasetsuwan P., Matsukura N., Chaiyakunapruk N. Systematic review and meta-analysis: Helicobacter pylori eradication therapy after simple closure of perforated duodenal ulcer. *Helicobacter*, 2012, 17: 148-152
 28. Wang Y.R., Richter J.E., Dempsey D.T. Trends and outcomes of hospitalizations for peptic ulcer disease in the United States 1993 to 2006. *Ann. Surg.*, 2010, 251: 51-58
 29. Wolters U., Wolf T., Stutzer H., Schroder T. ASA classification and perioperative variables as predictors of postoperative outcome. *Br. J. Anaesth.*, 1996, 77(2): 217-222
 30. Wong C.S., Chia C.F., Lee H.C., Wei P.L., Ma H.P., Tsai S.H. et al. Eradication of Helicobacter pylori for prevention of ulcer recurrence after simple closure of perforated peptic ulcer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Surg. Res.*, 2013; 182: 219-226
 31. Zittel T.T., Jehle E.C., Becker H.D. Surgical management of peptic ulcer disease today: indication, technique and outcome. *Langenbecks Ann. Surg.*, 2000, 385(2): 84-96

SUMMARY

PATIENT SELECTION FOR LAPAROSCOPIC REPAIR OF PERFORATED DUODENAL ULCER

Stepanyan S.A., Petrosyan A.A., Hakobyan V.M., Papazyan K.T., Yeghiazaryan H.H., Aleksanyan A.Y., Safaryan H.H. YSMU, Department of Surgery 1 RMC "Armenia", Clinic of Surgery

Keywords: *peptic ulcer, peptic ulcer complication, ulcer perforation, laparoscopy.*

Perforation is a dangerous complication of peptic duodenal ulcer and requires an emergency surgical treatment. Both open and laparoscopic closures are used in such cases. Many methods of laparoscopic repair of perforated peptic ulcer were suggested. It is important to select patients for laparoscopic procedures. 12 scoring systems are suggested for a patient selection. Boey scoring system is used for selection of patients with perforated peptic ulcer for laparoscopic procedures.

117 patients underwent surgery for perforated duodenal ulcer between the period of April 2010 and June 2017 in the clinic of surgery of the Republican Medical Center "Armenia". Preoperative subjective, objective and instrumental examinations were used for evaluation of the condition of the patients. Boey scoring system and ASA (American Society of Anesthesiologists) system were used for preoperative evaluation of examination data and patient selection for laparoscopic procedures. We used Lloyd-Devis position with reverse Trendelenburg tilt in all laparoscopic procedures. The repair of perforation was performed with an omental patch or without it. In laparoscopic procedures closure was performed with monofilament absorbable sutures by the intra-corporeal or extra-corporeal knotting technique. The procedures were completed by the leak test.

After repair of perforation site, the abdominal cavity was irrigated with 4-6 liters of normal saline solution. We routinely drained the abdominal cavity.

The median age of the patients was 47 (range 18-89) years old, and the majority were males (n=105; 90%). In 64 (53.7%) cases repair was performed by the open method: 61 (52.1%) of primary laparotomy, 3 (2.6%) cases of conversion, and in 53 cases (45.3%) by laparoscopy. Based on the Boey score, we excluded all patients with comorbid diseases and severe peritonitis (the Boey score 3) from the laparoscopy group. This selection ensured better results in the laparoscopy group. In our study, 51 patients /96.2%/ in the laparoscopy group had the Boey score 0 and 1. In our opinion strict selection is necessary for good results of laparoscopic repair of perforated duodenal ulcer.

Mean operation time was shorter in the laparoscopy group (95 min) compared to laparotomy (125 min) and conversion groups (173 min) ($p < 0.001$). In the laparoscopy group mean hospital stay was 4,8 days (range 3-14), in open group – 12 days (range 6-63) ($p < 0.001$). There was one death in the laparoscopy group (cardiovascular incident, Boey score 1) and 18 deaths in the laparotomy group (7 patients with Boey score 3 and 11 patients with Boey score 2). The causes of death in the laparotomy group were cardiovascular complications in 9 cases, pulmonary complications in 5 cases, and postoperative complications in 4 cases.

Our study results show that laparoscopic repair for perforated duodenal ulcer is feasible with acceptable mortality and morbidity rates. It is reliable and safe minimally invasive surgery in selected cases. The Boey scoring system is simple and acceptable for selection of patients with perforated duodenal ulcer for laparoscopic operation.

РЕЗЮМЕ

ВЫБОР БОЛЬНЫХ ДЛЯ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА ПРИ ПЕРФОРАТИВНОЙ ДУОДЕНАЛЬНОЙ ЯЗВЕ

Степанян С.А., Петросян А.А., Акобян В.М., Папазян К.Т., Егиазарян Г.Г., Алексанян А.Ю., Сафарян А.Г.
ЕГМУ, Кафедра хирургии 1 РМЦ «Армения», Клиника хирургии

Ключевые слова: язвенная болезнь, осложнение язвенной болезни, перфорация язвы, лапароскопия.

Перфорация – опасное осложнение язвенной болезни двенадцатиперстной кишки и требует неотложного хирургического лечения. Применяются открытые и лапароскопические методы выполнения данной операции. Были предложены разные модификации лапароскопического ушивания перфоративной язвы. Важен отбор больных для лапароскопических процедур. Для отбора данных больных предложены двенадцать балловых систем. Балловая система по Воеу применяется для отбора больных с перфоративной язвой двенадцатиперстной кишки для лапароскопических процедур.

В клинике хирургии Республиканского Медицинского Центра «Армения» за период с апреля 2010 года по июнь 2017 года по поводу перфоративной дуоденальной язвы было оперировано 117 больных. Для оценки состояния больных были применены предоперационные субъективные, объективные и инструментальные исследования.

Для предоперационной оценки результатов исследований и отбора больных для лапароскопических процедур были использованы балловая система по Воеу и система ASA (American Society of Anesthesiologists). Во время всех лапароскопических процедур было использовано расположение по Lloyd-Devis (“французское расположение”) с позицией операционного стола по Фоулеру. Ушивание перфоративного отверстия производилось с использованием края большого сальника или без этого. При лапароскопических процедурах ушивание производилось монофиламентными рассасывающимися нитями интра- или экстракорпоральным формированием узлов. После завершения ушивания производился тест на физическую герметичность шва. После ушивания язвы брюшная полость промывалась 4-6 литрами физиологического раствора. Дренаживание брюшной полости

было произведено у всех больных.

Средний возраст больных составил 47 лет (от 18 до 89), большинство из них были мужчины (n=105; 90%). В 64 (53,7%) случаях ушивание язвы было произведено открытым методом – 61 случай (52,1%) первичной лапаротомии, 3 случая (2,6%) конверсии, а в 53 случаях (45,3%) – лапароскопически. Основываясь на балловую систему Воеу, мы исключили из группы лапароскопии всех больных с сопутствующими заболеваниями и тяжелым перитонитом (баллы по Воеу - 3). Такой отбор обеспечивает хорошие результаты в группе лапароскопии. В нашем исследовании 51 больной (96,2%) из группы лапароскопии имели баллы по Воеу – 0 и 1. По нашему мнению строгий отбор необходим для лапароскопического ушивания перфоративной дуоденальной язвы. Средняя продолжительность оперативного вмешательства была короче в группе лапароскопии (95 мин) по сравнению с группой лапаротомии (125 мин) и конверсии (173 мин) ($p < 0,001$). Средняя продолжительность стационарного лечения была 4,8 дней (3-14 дней), в группе лапаротомии 12 дней (6-63 дней, $p < 0,001$). В группе лапаротомии было 18 летальных случаев (7 больных с баллами по Воеу - 3; 11 больных с баллами по Воеу - 2), в группе лапароскопии – 1 летальный случай (сердечно-сосудистая недостаточность, баллы по Воеу - 1). В группе лапаротомии причинами смерти были сердечно-сосудистые осложнения в 9 случаях, легочные осложнения – в 5 случаях, послеоперационные осложнения – в 4 случаях.

Результаты нашего исследования показали, что лапароскопическое ушивание перфоративной дуоденальной язвы имеет приемлемые показатели осложнений и летальности. Это надежное и безопасное малоинвазивное вмешательство при отборе больных. Балловая система Воеу проста в применении и приемлема для отбора больных с перфоративной дуоденальной язвой для лапароскопической операции.

ВИРУСНО-БАКТЕРИАЛЬНАЯ КОНТАМИНАЦИЯ ЭНДОМЕТРИЯ ПРИ ПРИВЫЧНОМ НЕВЫНАШИВАНИИ БЕРЕМЕННОСТИ

Казарян С.М.

Федеральный национальный центр эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи Минздрава РФ, Москва
Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва

Ключевые слова: вирусы, бактерии, контаминация, привычное невынашивание беременности, эндометрий.

Вирусные и бактериальные инфекции играют значительную роль в перинатальной патологии человека и могут являться причинами развития акушерско-гинекологической патологии, перинатальной смертности, бесплодия. В последние годы одно из ведущих мест в генезе невынашивания беременности (НБ) занимают бактериальные и вирусные инфекции, бессимптомная персистенция которых в эндометрии приводит к изменениям в иммунной системе преимущественно на локальном уровне, в системе гомеостаза, формируя патологический иммунный ответ на беременность [3, 5]

При этом, если острые вирусные инфекции могут приводить как к невынашиванию беременности, так и к рождению детей с различными нарушениями в развитии, то хронические инфекции, которые часто прогрессируют на фоне гестационной иммуносупрессии, редко приводят к порокам развития плода, однако достаточно часто сопровождаются различными формами патологии беременности [1, 2].

На современном этапе в инфекционной патологии актуальным является стремительный рост числа случаев, когда у пациента одновременно развиваются два и более заболеваний, что обусловлено заражением разными возбудителями и одновременным протеканием нескольких инфекционных процессов в организме больного [4, 6].

В настоящее время доказана роль персистенции условно-патогенных микроорганизмов в эндометрии в формировании симптомокомплекса НБ. Роль микст-вирусно-бактериального инфицирования эндометрия остается недостаточно изученной. В связи с изложенным представляет интерес исследование эндометрия женщин с НБ в анамнезе для выявления в нем вирусных контаминаций, в частности, цитомегаловирусом (ЦМВ) и вирусом простого герпеса (ВПГ) как наиболее распространенных возбудителей акушерских и неонатальных инфекций, а также их ассоциаций с бактериальными агентами.

Цель исследования – частота обнаружения микст-вирусной контаминации эндометрия и ее ассоциации с бактериальными агентами в эндометрии в генезе

невынашивания беременности.

Материалы и методы

Материалом исследования служили *биоптаты эндометрия*, полученные на 7-9 день менструального цикла от 154 женщин с НБ в анамнезе вне беременности для выявления контаминаций его вирусами и бактериями.

В эндометрии определяли наличие ВПГ, ЦМВ методом полимеразной цепной реакции (ПЦР); хламидий, уреоплазм, микоплазм; анаэробных и аэробных микроорганизмов бактериологическими исследованиями, методами иммуноферментного анализа (ИФА), реакцией иммунофлюоресценции (РИФ).

Результаты и обсуждение

Результаты исследования по изучению спектра выявленных инфекционных агентов в эндометрии обследуемых женщин с НБ в анамнезе представлены в таблице 1.

Чаще всего в эндометрии выявлялись анаэробы (57,8%), хламидии (50,6%) и ЦМВ (47,4%), то есть почти у каждой второй женщины с НБ обнаруживалась инфекция.

Следует отметить, что лишь у 4 пациенток из 154 женщин с НБ посевы эндометрия были стерильны.

Таблица 1

Спектр выявленных инфекционных агентов в эндометрии обследуемых женщин с невынашиванием беременности в анамнезе

Инфекционные агенты	Женщины с НБ в анамнезе (n=154)	
	абс.	%
Вирус простого герпеса	43	27,2
Цитомегаловирус	73	47,4
Хламидии	78	50,6
Уреоплазма	17	11,0
Микоплазма	14	9,1
Анаэробы	89	57,8
Аэробы	28	18,2
Отсутствие инфекционных агентов	4	2,6

Таблица 2

Частота обнаружения ЦМВ и ВПГ в эндометрии женщин с невынашиванием беременности в анамнезе

Группа обследованных	Наличие маркеров ВПГ и ЦМВ								Всего	
	Моно-ВПГ		Моно- ЦМВ		Моно-вирусная инфекция ВПГ и ЦМВ		Микст-вирусная инфекция (ВПГ+ЦМВ)			
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Женщины с НБ в анамнезе (n=150)	13	8,4	43	27,9	56	36,3	30	19,5	86	55,8

Таблица 3

Спектр выявленных инфекционных агентов в эндометрии обследуемых женщин с невынашиванием беременности в анамнезе I+II, III групп

Инфекционные агенты	Женщины I+II групп (n=86)		Женщины III групп (n=64)	
	абс.	%	абс.	%
Вирус простого герпеса	43	50	0	0
Цитомегаловирус	73	84,9	0	0
Хламидии	70	81,4	8	12,5
Уреаплазма	7	8,1	10	15,6
Микоплазма	6	7,0	8	12,5
Анаэробы	37	43,0	52	81,3
Аэробы	13	15,1	15	23,5

Анаэробная микрофлора была представлена чаще всего бактероидами, гарднереллами, пептострептококками, фузобактериями; аэробная – стрептококком группы В, золотистым и эпидермальным стафилококками, энтеробактериями.

Нами установлено, что в 55,8% случаев при НБ в анамнезе присутствует вирусная (ВПГ и ЦМВ) контаминация эндометрия. Частота обнаружения ЦМВ и ВПГ в эндометрии женщин с НБ в анамнезе представлена в таблице 2.

Установлено наличие микст- вирусной контаминации эндометрия (ВПГ + ЦМВ) в 19,5% случаев и моно-вирусной контаминации (ВПГ и ЦМВ) – в 36,3%, причем следует отметить, что моно-ЦМВ инфекция обнаруживается в 27,9% случаев, что в 3,3 раза больше, чем моно- ВПГ инфекция (8,4%).

Следует подчеркнуть, что вирусная контаминация эндометрия во всех случаях была ассоциирована с наличием бактериальной инфекции. Изолированной вирусной контаминации эндометрия не было выявлено ни у одной обследованной женщины.

У 4 пациенток из 154, как было указано выше, посевы эндометрия были стерильны. Остальные 150 женщин в зависимости от результатов вирусологи-

ческих и микробиологических исследований эндометрия были разделены на 3 группы: I группу составили 30 женщин с микст-вирусно-бактериальной контаминацией эндометрия, II группу – 56 женщин с моно-вирусно-бактериальной контаминацией эндометрия и III группу – 64 женщины с бактериальной контаминацией эндометрия.

Спектр выявленных инфекционных агентов в эндометрии обследованных женщин с НБ в анамнезе по группам представлен в таблице 3.

Из таблицы 3 видно, что в группе женщин (I+II) с НБ наряду с наличием вирусной инфекции обнаруживалась и бактериальная, причем преобладала хламидийная инфекция (частота обнаружения составила 81,4%); в III же группе женщин с бактериальной контаминацией эндометрия преобладала анаэробная инфекция (81,3%).

Далее интересно было проследить среди лиц с наличием ЦМВ и ВПГ наличие сочетаний с хламидиями, уреаплазмами, микоплазмами, анаэробами, аэробами в эндометрии женщин с НБ. Частота обнаружения ЦМВ и ВПГ в сочетании с хламидиями, уреаплазмами, микоплазмами, анаэробами, аэробами в эндометрии представлена в таблице 4.

Таблица 4

Частота обнаружения ЦМВ и ВПГ в сочетании с хламидиями, уреоплазмами, микоплазмами, анаэробами, аэробами в эндометрии женщин с невынашиванием беременности в анамнезе

В ассоциации с	Наличие ВПГ и ЦМВ						Всего N=86
	Моно-ЦМВ (n=43)		Моно-ВПГ (n=13)		Микст-вирусная инфекция-(ВПГ+ЦМВ) (n=30)		
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
Хламидиями	27	62,7	13	100,0	30	100,0	70
Уреоплазмой	3	7,0	1	7,7	3	10,0	7
Микоплазмой	3	7,0	1	7,7	2	6,67	6
Анаэробами	18	41,9	8	61,5	11	36,7	37
Аэробами	6	13,5	1	7,7	6	20,9	13

Микст-вирусная контаминация эндометрия в 100% случаев была ассоциирована с хламидийной инфекцией, и достаточно часто – в 36,7% и 20,9% случаев, встречалась в ассоциации с анаэробами и аэробами, соответственно.

При моно-ВПГ также в 100% случаев была обнаружена хламидийная инфекция, а в 61,5% – в ассоциации с анаэробами; при моно-ЦМВ инфекции хламидии были выявлены в 62,7% случаев, на втором месте – в ассоциации с анаэробами (41,9%).

Как было указано выше, в III группу обследуемых женщин (64 чел.) вошли лица с наличием только бактериальной контаминации эндометрия. Среди них были выявлены женщины с наличием моно-бактериальной инфекции (78,1%) и в ассоциации с другими представителями бактериальной инфекции (21,9%). В эндометрии обследуемых женщин в качестве моно-бактериальной инфекции встречались хламидии и микоплазмы в 4,7% случаев, уреоплазма – в 6,3%, аэробы – в 23,4% и анаэробы – в 39,0% случаев. Частота обнаружения сочетанных форм бактериальной инфекции была представлена в виде комбинаций: микоплазма + уреоплазма – 3,1%; чаще встречались сочетания анаэробов – 18,8% с другими микроорганизмами – хламидиями (7,8%), уреоплазмой (6,3%) и микоплазмой (4,7%).

Нами также были выявлены различные ассоциации вирусов и бактерий по группам обследуемых женщин.

В I группе (женщины с микст-вирусно-бактериальной контаминацией эндометрия) наиболее часто в эндометрии выявляли следующие бактериальные ассоциации: хламидии + анаэробы- 55%; хламидии + аэробы – 30%; реже – хламидии + уреоплазма + микоплазма – 10%; хламидии + уреоплазма – 5%. В качестве моно-бактериального агента были выявлены только хламидии – 100%.

Во II группе (женщины с моно-вирусно-бактери-

альной контаминацией эндометрия) выявляли следующие бактериальные ассоциации: хламидии + анаэробы – 82,6%; хламидии + уреоплазма + микоплазма – 4,35%; хламидии + уреоплазма – 4,35%; уреоплазма + микоплазма + анаэробы – 4,35%; хламидии + аэробы – 4,35%. В качестве моно-бактериального агента: хламидии – 54,55%; анаэробы – 18,2%; аэробы – 18,2%; микоплазмы – 6%; уреоплазмы – 3%.

В III группе (женщины с бактериальной контаминацией эндометрия) бактериальные ассоциации были представлены: хламидиями + анаэробами в 35,7%, уреоплазмами + анаэробами в 28,6%, микоплазмами + анаэробами в 21,4% и уреоплазмами + микоплазмами в 14,3%. В качестве моно-бактериального агента чаще выявляли – анаэробы (50%) и аэробы (30%), реже – уреоплазмы (8%), хламидии (6%), микоплазмы (6%).

Заключение

Таким образом, среди обследованных женщин вирусно-бактериальная контаминация эндометрия выявлена более чем у половины пациенток (у 55,8%) с НБ в анамнезе вне беременности.

Обнаружено наличие микст-вирусной контаминации эндометрия (ВПГ + ЦМВ) в 19,5% случаев; моно-вирусной контаминации (ВПГ и ЦМВ) – в 36,3% (моно-ЦМВ – 27,9%; моно-ВПГ – 8,4%).

Следует подчеркнуть, что вирусная контаминация эндометрия во всех случаях была ассоциирована с наличием бактериальной инфекции.

Изолированной вирусной контаминации эндометрия не было выявлено ни у одной обследованной женщины.

Лишь у 4 пациенток из 154 женщин с НБ (2,6%) посевы эндометрия были стерильны.

В группах женщин с микст- и моно-вирусной контаминацией эндометрия, как правило, выявляли также различные бактериальные ассоциации в эндометрии.

Для женщин с изолированной бактериальной контаминацией эндометрия более характерна моно-бактериальная инфекция (78,1%).

Как при микст- и моно-вирусных контаминациях эндометрия, так и при бактериальной контаминации эндометрия чаще всего выявлялись хламидии + анаэробы (55%, 82,6%, 35,7% соответственно).

Высокая частота микст-вирусно-бактериальной

инфекции у женщин с НБ в анамнезе свидетельствует о необходимости включения в скрининговое обследование вне беременности исследования биоптатов эндометрия для выявления вирусно-бактериальной контаминации и последующего проведения (при показаниях) соответствующей этиотропной антибактериальной и иммуноглобулинотерапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адаскевич В.П. Актуальные вопросы эпидемиологии инфекционных болезней: Сборник научных трудов (вып. 3), М.: ВУНМЦ МЗ РФ, 1999, 320 с.
2. Долгушина Н.В. Патогенез и профилактика плацентарной недостаточности и синдром потери плода у беременных с вирусными инфекциями. Автореф. дисс.: док. мед. наук, М., 2009, 48 с.
3. Практическая гинекология: клинические лекции/ Под ред. акад. РАМН В. И. Кулакова, проф. В. А. Прилепской, 4-ое изд, доп., М: «МЕДпресс-информ», 2008, 752 с.
4. Савилов Е.Д., Колесников С.Н., Брико Н.И. Коморбидность в эпидемиологии- новый тренд в исследованиях общественного здоровья. Журн. микробиол., 2016, 4: 66-75
5. Сидельникова В.М., Сухих Г.Т. Актуальные проблемы невынашивания беременности. Руководство для практических врачей, М., 2009, 290 с.
6. Шкарин В.В., Благоданова А.С., Чубукова О.А. Эпидемиологический подход к изучению сочетанной инфекционной патологии. Эпидемиол. и инфекц. болезни. Актуал. вопр., 2016, 6: 67-75

ԱՍՓՈՓՈՒՄ

ՀԴԻՈՒԹՅԱՆ ՍՈՎՈՐՈՒԹՅԱՅԻՆ ԿՐԵԼԱԽԱՆՏԻ ԴԵՊՋՈՒՄ ԷՆԴՈՄԵՏՐԻՈՒՄԻ ՎԻՐՈՒՄԱԲԱԿԿՏԵՐԻԱԿՅԻՆ ԲԱՂԱՐԿՈՒՄԸ

Ղապարյան Ս.Ս.

ՌԴ ԱՆ Ն.Ֆ. Գամայելի անվ. Էպիդեմիոլոգիայի և մանրէաբանության գիտահետազոտական կենտրոն, Մոսկվա
Ի.Ս. Սեչենովի անվ. պետական առաջին բժշկական համալսարան, Մոսկվա

Բանալի բառեր՝ վիրուսներ, բակտերիաներ, բաղարկում, հղիության սովորության կրելախախտ, Էնդոմետրիում:

Նպատակը: Էնդոմետրիումում միքստ-վիրուսային բաղարկման և բակտերիային գործոնների հետ դրա զուգորդման հաճախականության հայտնաբերումը հղիության սովորության կրելախախտի գենետիկ:

Նյութերը և մեթոդները: Հետազոտության նյութ են եղել անամնեզում հղիության կրելախախտ (ՀԿ) ունեցող 154 կանանցից հղիությունից դուրս դաշտանային ցիկլի 7-9-րդ օրը ստացված Էնդոմետրիումի բիոպտատները՝ վիրուսներով և բակտերիաներով բաղարկումները հայտնաբերելու համար:

Էնդոմետրիումում որոշվել են հասարակ հերպեսի վիրուսի (ՀՀԿ), ցիտոմեգալովիրուսի (ՑՄԿ) առկայությունը (պոլիմերազային շղթայական ռեակցիայի մեթոդով), խլամիդիաների, ուրեապլազմաների, միկոպլազմաների, աերոբ և անաերոբ միկրոօրգանիզմների առկայությունը (բակտերիաբանական հետազոտություններ իմունաֆլուորեսցենտ ռեակցիայի, իմունաֆերմենտային անալիզի մեթոդներով):

Արդյունքները և քննարկումը: Հետազոտվածների շրջանում Էնդոմետրիումի վիրուսա-բակտերիային բաղարկումը հայտնաբերվել է հղիությունից դուրս կեսից ավելի (55,8%) անամնեզում ՀԿ ունեցող կանանց դեպքում:

Էնդոմետրիումի միքստ-վիրուսային բաղարկումը (ՀՀԿ + ՑՄԿ) հայտնաբերվել է 19,5%-ի դեպքում, իսկ մոնո-վիրուսային բաղարկումը (ՀՀԿ և ՑՄԿ)՝ 36,3%-ի դեպքում

(մոնո ՑՄԿ՝ 27,9%, մոնո ՀՀԿ՝ 8,4% դեպքերում):

Հարկ է նշել, որ Էնդոմետրիումի վիրուսային բաղարկումը բոլոր դեպքերում զուգորդված էր բակտերիային վարակի առկայության հետ: Մեկուսացված վիրուսային բաղարկում չի հայտնաբերվել:

ՀԿ ունեցող 154 կանանցից միայն 4-ի (2,6%) դեպքում Էնդոմետրիումի ցանքերը ստերիլ են եղել:

Էնդոմետրիումի միքստ և մոնո վիրուսային բաղարկումներով կանանց խմբերում սովորաբար Էնդոմետրիումում հայտնաբերվել են տարբեր բակտերիային զուգորդումներ: Էնդոմետրիումի մեկուսացված բակտերիային բաղարկում ունեցող կանանց առավել բնորոշ էր մոնո-բակտերիային վարակը (78,1%):

Էնդոմետրիումի ինչպես միքստ և մոնո-վիրուսային բաղարկումների, այնպես էլ բակտերիային բաղարկման դեպքում ամենից հաճախ հայտնաբերվել են խլամիդիաներ + անաերոբներ (55%, 82,6%, 35,7% համապատասխանաբար) զուգորդումները:

Եզրակացություն: Անամնեզում հղիության կրելախախտ ունեցող կանանց դեպքում միքստ վիրուսա-բակտերիային վարակի բարձր հաճախականությունը փաստում է այն մասին, որ անհրաժեշտ է հղիությունից դուրս սկրինինգային հետազոտությունների ցանկում ընդգրկել Էնդոմետրիումի բիոպատատների հետազոտությունը վիրուսա-բակտերիային բաղարկումը հայտնաբերելու համար և ցուցումների դեպքում իրականացնել հետագա էթիոտրոպ հակաբակտերիային և իմունազոտոլիսային բուժում:

RESUME

VIRAL AND BACTERIAL CONTAMINATION OF ENDOMETRIUM AT HABITUAL PREGNANCY MISCARRIAGE*Kazaryan S.M.**Federal Research Center of Epidemiology and Microbiology after N.F. Gamaleya of RF Health Ministry
First Moscow State Medical University after I.M. Sechenov, Moscow*

Keywords: *viruses, bacteria, contamination, habitual pregnancy miscarriage, endometrium.*

Objective: Frequency of detection of mixed viral contamination of the endometrium and its association with bacterial agents in the endometrium in genesis of habitual pregnancy miscarriage.

Materials and methods: The material of the study was presented by endometrial biopsy obtained on the 7th-9th day of the menstrual cycle, from 154 women with an anamnesis of pregnancy miscarriage to detect contamination with viruses and bacteria.

Herpes simplex virus (HSV), cytomegalovirus (CMV) was detected in the endometrium by the PCR method. Chlamydia, ureaplasma, mycoplasma, as well as anaerobic and aerobic microorganisms were detected by bacteriological studies, RIF or ELISA.

Results and discussion: Among the examined women, viral and bacterial contamination of the endometrium (in non-pregnant period) was detected in more than half of the patients (in 55.8%) with a miscarriage in anamnesis.

The presence of mixed viral contamination of the endometrium (HSV + CMV) was detected in 19.5% of the cases and mono-viral contamination (HSV and CMV) - in 36.3% of the cases (monocyte CMV was detected in 27.9% of cases and mono-HSV

in 8.4%).

It should be emphasized that viral contamination of the endometrium in all cases was associated with the presence of bacterial infection.

Isolated viral contamination of the endometrium was not detected in any of the examined women.

Only 4 out of 154 women with habitual pregnancy miscarriage (2.6%) had endometrial cultures that were sterile.

In groups of women with mixed- and mono-viral contamination of the endometrium, various bacterial associations in the endometrium were also usually detected. For women with isolated bacterial contamination of the endometrium, a mono-bacterial infection is more common (78.1%).

As with mixed and mono-viral contamination of the endometrium, and bacterial contamination of the endometrium, the most common associations were chlamydia plus anaerobes (55%, 82.6%, 35.7%, respectively).

Conclusion: The high incidence of mixed viral-bacterial infection in women with miscarriage in anamnesis indicates the need for inclusion of an endometrial biopsy in the screening outside of pregnancy to detect viral-bacterial contamination and to ensure subsequent (if indicated) proper etiologic antibacterial and immunoglobulin therapy.

ՀՏԴ՝ 616-006.441:615.28-053.2

ԲԵՐԿԻՏԻ ԼԻՄՖՈՄԱՆ ԵՐԵՏԱՆԵՐԻ ՇՐՋԱՆՈՒՄ

Թամայան Գ.Ն.

ԵՊԲՀ, ուռուցքաբանության ամբիոն և «Մուրացան» հիվանդանոցային համալիրի քիմիաթերապիայի կլինիկա

Բանալի բառեր՝ *Բերկիտի լիմֆոմա, Էպշտեյն-Բարրի վիրուս, երեխաներ, քիմիաթերապիա, մանկական քաղցկեղ:*

Տվյալ աշխատանքի նպատակն է ամփոփել Բերկիտի լիմֆոմայի տարածվածությունը, կլինիկական պատկերը, ախտանիշները, ախտորոշման առանձնահատկությունները և պայմանավորված հիվանդության տարածվածությամբ՝ բուժման մոտեցումները:

Ընդհանուր բնութագիրը և տարածվածությունը

Լիմֆոմաները (Հոջկինի լիմֆոմա և ոչ հոջկինյան լիմֆոմա) երրորդ ամենահաճախադեպ մանկական քաղցկեղի տեսակն են: Ոչ հոջկինյան լիմֆոմաները (ՌՅԼ) կազմում են զարգացած երկրներում գրանցված մանկական քաղցկեղի (մինչև 20 տարեկան) դեպքերի մոտ 7%-ը [18]:

Վերջին տասնամյակների ընթացքում լուրջ առաջընթաց գրանցվեց ՌՅԼ-ի ախտորոշման և բուժման բնագավառում: Չարգացած երկրներում ՌՅԼ-ի 5-ամյա ապրելիությունը մինչև 19 տարեկան երեխաների շրջանում գրեթե կրկնապատկվեց՝ հատելով 80%-ի շեմը [20]:

Հիմնվելով իմունոֆենոտիպի, մոլեկուլային կենսաբանության և բուժման պատասխանի վրա՝ ՌՅԼ-ների մեծամասնությունը երեխաների շրջանում պատկանում է հետևյալ երեք տարատեսակներից մեկին՝

1. հասուն B-բջջային ՌՅԼ (Բերկիտի և Բերկիտանման լիմֆոմա-լեյկեմիա, դիֆուզ խոշոր B-բջջային լիմֆոմա և առաջնային միջնորմային B-բջջային լիմֆոմա),
2. լիմֆոբլաստային լիմֆոմա,
3. անապլաստիկ խոշոր բջջային լիմֆոմա:

Վերը նշվածներից մենք ստորև կքննարկենք Բերկիտի լիմֆոման:

Չարգացած երկրների համեմատ՝ Սահարային Աֆրիկայում Բերկիտի լիմֆոման մոտ 10-20 անգամ ավելի հաճախադեպ է, որը պայմանավորված է Էպշտեյն-Բարրի վիրուսի (EBV) տարածվածությամբ [1]:

Բերկիտի և Բերկիտանման լիմֆոմա-լեյկեմիան կազմում է ԱՄՆ-ում գրանցվող մանկական ՌՅԼ-ների մոտ 40%-ը:

Բերկիտի լիմֆոման առավել հաճախադեպ է արական սեռի դեպքում. ըստ ԱՄՆ 1992-2008թթ. տվյալների արական-իգական փոխհարաբերակցությունը 3.9:1.1 է եղել (աղ. 1):

Աֆրիկյան երկրներում, որոնք համարվում են EBV Էնդեմիկ շրջան, Բերկիտի լիմֆոմա-լեյկեմիայի գրեթե բոլոր դեպքերը պայմանավորված են այդ վիրուսով, սակայն Եվրոպայում և ԱՄՆ-ում ազգաբնակչության շրջանում կատարված հետազոտությունները ցույց են տվել, որ միայն 15%-ի դեպքում է ուռուցքային հյուսվածքում EBV հայտնաբերվել [8]:

Բերկիտի լիմֆոմա-լեյկեմիան բնորոշվում է յուրահատուկ քրոմոսոմային տրանսլոկացիայով, հիմնականում t(8;14) և առավել հազվադեպ՝ t(8;22) կամ t(2;8): Այս տրանսլոկացիաների հետևանքով առաջանում է c-myc օնկոգենի անհամապատասխան էքսպրեսիա, որն էլ ներգրավված է բջջային պրոլիֆերացիայի գործընթացներում [12, 15]:

Բերկիտի և Բերկիտանման լիմֆոմա-լեյկեմիայի միջև տարբերակումը մինչ օրս քննարկումների տեղիք է տալիս: Ախտաբանների մի մասը կասկած է հայտնում Բերկիտանման լիմֆոմա-լեյկեմիա ախտորոշումը հաշվի առնելով, որ բնութագրիչները համապատասխանում են դիֆուզ խոշոր B-բջջային լիմֆոմային [21]:

c-myc ձևախախտման *ghnոգենետիկ առկայությունը Բերկիտի լիմֆոմա-լեյկեմիայի ախտորոշման ոսկե ստանդարտն է:*

Կլինիկական պատկերը

Ի տարբերություն մեծահասակների, որոնց դեպքում ՌՅԼ-ն հիմնականում արտահայտվում է ավշահանգույցների ախտահարմամբ, երեխաների շրջանում առավել հաճախ լինում է էքստրանոդալ ախտահարում՝ ներառելով միջնորմը, որովայնը, գլուխ-պարանոցը, ոսկրածուծը և ԿՆՀ-ն: Չարգացող երկրներում մոտ 60%-ի դեպքում Բերկիտի լիմֆոման ի հայտ է գալիս որովայնում, իսկ 15-20%-ի դեպքում՝ գլուխ-պարանոցային շրջանում: Էքստրանոդալ հիվանդության գերակշռմամբ է պայմանավորված երեխաների շրջանում ՌՅԼ-ի համար Մերֆիի դասակարգման օգտագործումը՝ ԱՆՆ Արբորի դասակարգման փոխարեն [10, 12, 13, 18]:

Աղյուսակ 1. Բերկիտի լիմֆոմայի տարածվածությունն ըստ տարիքի և սեռի (վերցված է ԱՄՆ Քաղցկեղի ազգային ինստիտուտի cancer.gov կայքից)

	Տարեկան Բերկիտի լիմֆոմայի նոր գրանցված դեպքերը ըստ 1 միլիոն բնակչի							
	Արական				Իգական			
Տարիք (տ)	<5	5-9	10-14	15-19	<5	5-9	10-14	15-19
Բերկիտի լիմֆոմա	3,2	6	6,1	2,8	0,8	1,1	0,8	1,2

Ախտորոշումը և պրոգնոստիկ գործոնները

ՈՂԼ-ն ախտորոշելու համար օգտագործվում են հետևյալ թեստերը և միջոցները՝

- ◆ հիվանդության պատմության հավաքագրում և ֆիզիկական քննություն,
- ◆ իմունաֆենոտիպավորում՝ իմունահիստոքիմիական մեթոդով կամ հոսքային ցիտոմետրիայով,
- ◆ ցիտոգենետիկա և, կամ FISH,
- ◆ ոսկրածուծի ասպիրացիա և բիոպսիա,
- ◆ լյումբար պունկցիա,
- ◆ ճառագայթային ախտորոշում՝ համակարգչային շերտագրություն (ՅՇ), պոզիտրոն-էմիսիոնային (ՊԵՇ) և մագիսա-ռեզոնանսային շերտագրություն (ՄՌՇ),
- ◆ շիճուկում էլեկտրոլիտները, միզաթթուն, միզանյութը և կրեատինինը,
- ◆ լյարդի ֆունկցիոնալ թեստերը:

ՈՂԼ-ի պրոգնոստիկ գործոնները ներառում են բուժման նկատմամբ պատասխանը, ախտորոշման պահին հիվանդության փուլը և ախտահարված հատվածները, ուռուցքի կենսաբանական հատկությունները, տարիքը և իմունիտետի պատասխանն ուռուցքին:

Բերկիտի լիմֆոմա-լեյկեմիայի դեպքում բուժման նկատմամբ ուռուցքի պատասխանը կարևորագույն պրոգնոստիկ գործոններից մեկն է. պրեֆազայից հետո հիվանդության <20% հետզարգացումը վատ պատասխան է և այդ դեպքում առանց ռեցիդիվի ապրելիությունը միջինը կազմում է մոտ 30%: Ինդուկցիայից հետո ռեմիսիայի բացակայությունը վատ պրոգնոստիկ նշան է [3, 14]:

Հիմնականում հիվանդության ցածր ստադիայի դեպքում ակնկալվում է գերազանց ելքի հնարավորություն՝ մոտ 90% 5-ամյա ապրելիություն՝ անկախ ուռուցքի հյուսվածքաբանական տեսակից: Լակտատ դեհիդրոգենազան, որը հիմնականում զգալիորեն բարձրացած է լինում տարածված

հիվանդության դեպքում, ևս կարող է կանխորոշիչ դեր ունենալ [4, 11, 16, 17, 19, 22]:

Բուժումը

Բերկիտի և Բերկիտանման լիմֆոմա-լեյկեմիան երեխաների շրջանում կլինիկորեն շատ ագրեսիվ է և բուժվում է շատ ինտենսիվ կուրսերով: Ուռուցքի քայքայման համախտանիշը հաճախ է դրսևորվում ախտորոշման պահին և բուժումը սկսելիս: Այդ պատճառով մինչ բուժումը սկսելն անհրաժեշտ է հաշվի առնել այս հանգամանքը և նախաձեռնել կանխարգելիչ և բուժական համապատասխան միջոցառումներ [3, 5, 17, 22]:

Երբ ախտահարված է լինում նաև ոսկրածուծը, դժվար է պարզել, թե արդյոք հիվանդն ունի լիմֆոմա, թե՛ լեյկեմիա: Սովորաբար ընդունված է 25%-ից ավելի բլաստերի առկայությունը ոսկրածուծում համարել լեյկեմիա, իսկ պակասը՝ լիմֆոմա: Տեղին է նշել, որ Բերկիտի լեյկեմիայով հիվանդներին խորհուրդ է տրվում բուժել Բերկիտի լեյկեմիայի համար նախատեսված բուժական սխեմաներով [3, 22]:

Ինտենսիվ քիմիաթերապիան հիմնականում ներառում է հետևյալ դեղերի տարատեսակ համակցումներ՝ վինկրիստին, կորտիկոստերոիդներ, ցիկլոֆոսֆամիդ կամ իֆոսֆամիդ, դոքսոռուբիցին, էտոպոզիդ, բարձրադոզային մետոտրեքսատ կամ բարձրադոզային ցիտարաբին: ԿԼՀ-ի ախտահարումը կանխարգելելու և բուժելու համար, բացի ինտրատեկալ քիմիաթերապիայից, օգտագործվում է բարձրադոզային մետոտրեքսատ և ցիտարաբին՝ առանց ճառագայթման:

Աղյուսակ 2-ում ամփոփված են B-բջջային ՈՂԼ-ների դասակարգման մոտեցումներն ըստ FAB/LMB and BFM սխեմաների, և համապատասխան բուժական ստանդարտ մոտեցումները Բերկիտի և Բերկիտանման լիմֆոմա-լեյկեմիաների դեպքում:

Բերկիտի և Բերկիտանման լիմֆոմա-լեյկեմիայի ռեցիդիվի և ռեֆրակտեր հիվանդության դեպքում մինչ

Աղյուսակ 2. FAB/LMB and BFM դասակարգման սխեմաները B-բջջային ՌՉԼ-ների համար և բուժական մոտեցումները Բերկիտի և Բերկիտանման լիմֆոմա-լեյկեմիաների դեպքում (համապատասխանեցված է ԱՄՆ Զաղցկեղի ազգային ինստիտուտի cancer.gov կայքին).

	Խմբերը	Կլինիկական արտահայտությունը	Բուժումը
FAB/LMB միջազգային հետազոտություն	A	ամբողջությամբ ռեզեկցված I և արդյունավետ II ստադիա	2 կուրս քիմիաթերապիա
	B	բազմաթիվ էքստրա-արդյունավետ ախտահարումներ	արտֆազա և 4 կուրս քիմիաթերապիա (ռեզուկցված ինտենսիվությամբ ճյուղ)
		չռեզեկցված I և II ստադիա, III, IV ստադիա (ոսկրածուծում <25% բլաստեր, ԿԼՉ-ի ախտահարում չկա)	
C	հասուն B-բջջային սուր լիմֆոբլաստային լեյկեմիա (ULL) (>25% բլաստեր ոսկրածուծում) և/կամ ԿԼՉ ախտահարում	արտֆազա և 8 կուրս քիմիաթերապիա (ամբողջական ինտենսիվությամբ ճյուղ)	
BFM Խումբ	R1	ամբողջությամբ ռեզեկցված I և արդյունավետ II ստադիա	2 կուրս քիմիաթերապիա
	R2	չռեզեկցված I և II ստադիա, III ստադիա, երբ լակտատդեհիդրոգենազ՝ ԼԴՀ<500/L	արտֆազա և 4 կուրս քիմիաթերապիա (մետոտրեքսատի 4-ժամյա ինֆուզիա)
	R3	III ստադիա, երբ ԼԴՀ 500-999/L	արտֆազա և 5 կուրս քիմիաթերապիա (մետոտրեքսատի 24-ժամյա ինֆուզիա)
		IV ստադիա, B-բջջային ULL (ոսկրածուծում >25% բլաստեր), ԿԼՉ-ի ախտահարում չկա և ԼԴՀ<1000/L	
R4	III և IV ստադիա, B-բջջային ULL, երբ ԼԴՀ >1000/L	արտֆազա և 6 կուրս քիմիաթերապիա (մետոտրեքսատի 24-ժամյա ինֆուզիա)	
	ԿԼՉ-ի ցանկացած ախտահարում		

օրս գոյություն չունի ստանդարտ բուժում: Այս դեպքում ապրելիությունը միջինը կազմում է 10-30%: Հետևյալ դեղորայքը և նրանց տարբեր համակցումներ կարող են օգտագործվել նման դեպքերում. իֆոսֆամիդի, կարբոպլատինի, էտոպոզիդի, ցիսպլատինի, ցիտարաբինի, L-ասպարագինազայի, ռիտուքսիմաբի և այլնի համակցումներ: Եթե հնարավոր է լինում ստանալ հիվանդության ռեմիսիա, լավագույն արդյունքը կարելի է ակնկալել բարձրադոզային քիմիաթերապիայի և ցողունային բջիջների փոխպատվաստման միջոցով, սակայն այդպես կամ աուտո-տրանսպլանտացիայի միջև օգտակարության տարբերությունը մինչ օրս պարզաբանված չէ [2,6,7,9]:

Եզրակացություն

Բժշկագիտության վերջին տարիների զարգացումների շնորհիվ Բերկիտի լիմֆոմայի ցածր ստադիաների դեպքում զարգացած երկրներում երեխաների ճշող մեծամասնությունը հնարավորություն ունի լրիվ առողջանալու, սակայն հիվանդության տարածման, ինչպես նաև ռեցիդիվի և ռեֆրակտեր հիվանդության դեպքում ապրելիությունը խիստ նվազում է: Ներկայումս գիտական աշխատանքները մեծապես ուղղված են առավել արդյունավետ և օպտիմալ սխեմաների փնտրողական և բուժման հեռակա ազդեցությունների ուսումնասիրությանը:

ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅՈՒՆ

1. Aka P., Kawira E., Masalu N. et al. Incidence and trends in Burkitt lymphoma in northern Tanzania from 2000 to 2009. *Pediatr. Blood Cancer*, 2012, 59(7):1234-1238
2. Atra A., Gerrard M., Hobson R., Imeson J.D., Hann I.M., Pinkerton C.R. Outcome of relapsed or refractory childhood B-cell acute lymphoblastic leukaemia and B-cell non-Hodgkin's lymphoma treated with the UKCCSG 9003/9002 protocols. *Br. J. Haematol.*, 2001, 112(4):965-968
3. Cairo M.S., Gerrard M., Sposto R. et al. Results of a randomized international study of high risk central nervous system B-non-Hodgkin's lymphoma and B-acute lymphoblastic leukemia in children and adolescents. *Blood*, 2006, 109(7):2736-2743
4. Gerrard M., Cairo M.S., Weston C. et al. Excellent survival following two courses of COPAD chemotherapy in children and adolescents with resected localized B-cell non-Hodgkin's lymphoma: results of the FAB/LMB 96 international study. *Br. J. Haematol.*, 2008, 141(6):840-847
5. Goldman S., Smith L., Anderson J.R. et al. Rituximab and FAB/LMB 96

- chemotherapy in children with Stage III/IV B-cell non-Hodgkin lymphoma: a Children's Oncology Group report. *Leukemia*. 2013, 27(5):1174-1177
6. Griffin T.C., Weitzman S., Weinstein H. et al. A study of rituximab and ifosfamide, carboplatin, and etoposide chemotherapy in children with recurrent/refractory B-cell (CD20+) non-Hodgkin lymphoma and mature B-cell acute lymphoblastic leukemia: A report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer*. 2009, 52(2):177-181
 7. Gross T.G., Hale G.A., He W. et al. Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Refractory or Recurrent Non-Hodgkin Lymphoma in Children and Adolescents. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2010, 16(2):223-230
 8. Gutiérrez M.I., Bhatia K., Barriga F. et al. Molecular epidemiology of Burkitt's lymphoma from South America: differences in breakpoint location and Epstein-Barr virus association from tumors in other world regions. *Blood*, 1992, 79(12):3261-3266
 9. Kobrinsky NL, Sposto R, Shah NR, et al. Outcomes of treatment of children and adolescents with recurrent non-Hodgkin's lymphoma and Hodgkin's disease with dexamethasone, etoposide, cisplatin, cytarabine, and l-asparaginase, maintenance chemotherapy, and transplantation: Children's Cancer Group Study CCG-5912. *J. Clin. Oncol.*, 2001, 19(9):2390-2396
 10. Lervat C., Auperin A., Patte C. et al. Head and neck presentations of B-NHL and B-AL in children/adolescents: Experience of the LMB89 study. *Pediatr. Blood Cancer.*, 2014, 61(3):473-478
 11. Link M.P., Shuster J.J., Donaldson S.S., Berard C.W., Murphy S.B. Treatment of Children and Young Adults with Early-Stage Non-Hodgkin's Lymphoma. *N. Engl. J. Med.*, 1997, 337(18):1259-1266
 12. Mbulaiteye S.M., Biggar R.J., Bhatia K., Linet M.S., Devesa S.S. Sporadic childhood Burkitt lymphoma incidence in the United States during 1992-2005. *Pediatr. Blood Cancer*, 2009, 53(3):366-370
 13. Patte C., Auperin A., Gerrard M. et al. Results of the randomized international FAB/LMB96 trial for intermediate risk B-cell non-Hodgkin's lymphoma in children and adolescents: it is possible to reduce treatment for the early responding patients. *Blood*, 2006, 109(7):2773-2780
 14. Patte C., Auperin A., Michon J. et al. The Société Française d'Oncologie Pédiatrique LMB89 protocol: highly effective multiagent chemotherapy tailored to the tumor burden and initial response in 561 unselected children with B-cell lymphomas and L3 leukemia. *Blood*, 2001, 97(11):3370-3379
 15. Perkins S.L., Lones M.A., Davenport V., Cairo M.S. B-Cell non-Hodgkin's lymphoma in children and adolescents: surface antigen expression and clinical implications for future targeted bioimmunity therapy: a children's cancer group report. *Clin. Adv. Hematol. Oncol.*, 2003, 1(5):314-317
 16. Reiter A., Schrappe M., Ludwig W.D. et al. Intensive ALL-type therapy without local radiotherapy provides a 90% event-free survival for children with T-cell lymphoblastic lymphoma: a BFM group report. *Blood*, 2000, 95(2):416-421
 17. Reiter A., Schrappe M., Tiemann M. et al. Improved treatment results in childhood B-cell neoplasms with tailored intensification of therapy: A report of the Berlin-Frankfurt-Münster Group Trial NHL-BFM 90. *Blood*, 1999, 94(10):3294-3306
 18. Sandlund J.T., Downing J.R., Crist W.M. Non-Hodgkin's Lymphoma in Childhood. *N. Engl. J. Med.*, 1996, 334(19):1238-1248
 19. Seidemann K., Tiemann M., Schrappe M. et al. Short-pulse B-non-Hodgkin lymphoma-type chemotherapy is efficacious treatment for pediatric anaplastic large cell lymphoma: a report of the Berlin-Frankfurt-Münster Group Trial NHL-BFM 90. *Blood*, 2001, 97(12):3699-3706
 20. Smith M.A., Altekruse S.F., Adamson P.C., Reaman G.H., Seibel N.L. Declining childhood and adolescent cancer mortality. *Cancer*, 2014, 120(16):2497-2506
 21. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, 2008
 22. Woessmann W., Seidemann K., Mann G. et al. The impact of the methotrexate administration schedule and dose in the treatment of children and adolescents with B-cell neoplasms: a report of the BFM Group Study NHL-BFM95. *Blood*, 2005, 105(3):948-958

РЕЗЮМЕ

ЛИМФОМА БЕРКИТТА У ДЕТЕЙ

Татамян Г.Н.

ЕГМУ, Кафедра онкологии и Клиника химиотерапии больничного комплекса «Мурацан»

Ключевые слова: лимфома Беркитта, вирус Эпштейна-Барр, дети, химиотерапия, детская онкология.

Лимфома Беркитта является самым распространённым типом детских неходжкинских лимфом (НХЛ). В США лимфома/лейкемия Беркитта, а также беркиттоподобная лимфома/лейкемия, занимает 40% в численности детских НХЛ, но в Суб-Сахарной Африке, заболевание встречается в 10-20 раз чаще, что объясняется распространённостью вируса

Эпштейна-Барр. Лимфома Беркитта у детей в основном презентуется в экстранодальных областях, в особенности в железах, в области головы и шеи, в медиастинальной области, а также в костном мозгу и ЦНС. Опухоль развивается очень быстро и у ребенка могут появиться симптомы за короткий срок. В рамках этого обзора обсуждается распространённость, клиническая картина, диагностика и методы лечения лимфомы Беркитта.

SUMMARY

BURKITT LYMPHOMA IN CHILDREN

Tatamyan G.N.

YSMU, Department of Oncology and Muratsan Hospital Complex, Clinic of Chemotherapy

Keywords: Burkitt lymphoma, Epstein-Barr virus, children, chemotherapy, pediatric cancer.

Burkitt lymphoma is the most common type of childhood non-Hodgkin lymphoma (NHL). In the United States Burkitt and Burkitt-like lymphoma/leukemia accounts for around 40% of all childhood NHL. However in the Sub-Saharan Africa the incidence rate is around 10-20 times higher because of the

Epstein-Barr virus spread in those regions. Burkitt lymphoma in children usually presents in extranodal sites, mostly in the abdomen, head and neck area, mediastinum, bone marrow and CNS. The tumor grows rapidly and the child can develop symptoms in a short period of time. In this review the incidence, clinical presentation, diagnosis and the approaches of treatment of Burkitt and Burkitt-like lymphoma/leukemia are discussed.

ՅՏԴ՝ 617.713_089:615.849.19

FEMTO LASIK ՌԵՖՐԱԿՑԻՈՆ ՄԻԶԱՍՏՈՒԹՅԱՆ ԱՐԴՅՈՒՆԱՎԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԼԱՅԱՏՈՒՄԸ

Մալայան Ե.Ա.^{1,2}, Մանուկյան Ս.Վ.¹

¹ Ս.Վ. Մալայանի անվան ակնաբուժական կենտրոնի Էքսիմեր-լազերային վիրաբուժության և ախտորոշման բաժանմունք

² Երևանի Ս. Զերայցու անվան պետական բժշկական համալսարանի ակնաբուժության ամբիոն

Բանալի բառեր՝ լազերային կորեկցիա, FEMTO LASIK, ռեֆրակտիվ վիրաբուժություն:

Femto-վայրկյանային լազերային տեխնոլոգիան (Femtosecond (FS) laser) ստեղծվել է 1990-ականների սկզբին Ռոնալդ Կուրտի կողմից Միչիգանի համալսարանում ստանալով լայնորեն կիրառելի մեֆրակցիոն վիրաբուժության մեջ [13]: Femto-վայրկյանային լազերը օգտագործվում է կարճատև (10-15 վրկ), 1053նմ ալիքի երկարությամբ լուսային պուլսային ալիքներ, որի դեպքում ֆոտո-տարածումն ուղեկցվում է հարակից հյուսվածքների նվազագույն վնասմամբ [13, 14]: Դա հնարավորություն է տալիս ճշգրտությամբ իրականացնելու կտրվածք՝ առանց մետաղական շեղք կիրառելու:

Ժամանակակից կորնեալ և ռեֆրակտիվ վիրաբուժության մեջ կիրառվող Femto-վայրկյանային լազերային տեխնոլոգիան ունի հետևյալ առավելությունները.

Լաթի ձևավորում: Femto-վայրկյանային լազերային տեխնոլոգիայի կիրառումը հեղափոխել է կորնեալ և ռեֆրակտիվ վիրաբուժության ոլորտը՝ շնորհիվ իր առավելագույն անվտանգության, ճշգրտության և կանխատեսելիության՝ ավանդական միկրոկերատոմի համեմատ անշեղք Femto-վայրկյանային լազերային տեղային կերատոմիլոգ մեթոդի (Femto second assisted LASIK (FS-LASIK)) առավելությունները միկրոկերատոմով իրականացվող LASIK մեթոդի (MK-LASIK) նկատմամբ ներառում են առավել քիչ արտահայտված չոր աչքի ախտանիշ, լաթի դեֆեկտների առաջացման ցածր ռիսկ [6, 12] և տեսողության ժամանակավոր կորստի նվազագույն տևողություն, տեսողության ֆունկցիայի արագ վերականգնում շնորհիվ վիրահատության ընթացքում ներակնային ճնշման ֆիզիոլոգիական պահպանման: Սա բնորոշ է հատկապես FS լազերային այնպիսի պլատֆորմներին, որոնք ունեն կոնտակտային կոր մակերես: Այսպիսի կոնֆիգուրացիան հնարավորություն է տալիս եղջերաթաղանթի մակերեսին ինտերֆեյսը ճշգրիտ համադրելու և ավելի ցածր ճնշում կիրառելու՝

հարթ կոնտակտային մակերեսով լազերային ինտերֆեյսերի և ավանդական միկրոկերատոմների համեմատ: Արդյունքում հնարավորություն է ընձեռվում ստանալու լաթի ձևավորման ֆիզիոլոգիական կտրվածք: Մեթոդը ներառում է նաև լաթի ոտիկի և տրամագծի փոփոխման հնարավորություն, որ իր հերթին հնարավոր է դարձնում դրա կիրառությունը բարակ եղջերենու դեպքում:

Լաթի ձևավորման ճշգրտության և կանխատեսելիություն: Ըստ մի շարք հետազոտությունների արդյունքների՝ լաթի ձևավորման ճշգրտության, դրա կանխատեսելիության և վերարտադրելիության առավելություններն ակնհայտ են միկրոկերատոմային եղանակով ստացված լաթերի նկատմամբ [8, 18]:

Լաթի կայունություն, Էպիթելային ներած և ստրոմալ մակերես: FS լազերային տեխնոլոգիան հնարավորություն է տալիս ստանալու ավելի նուրբ և հարթ լաթ (100–110մկմ)՝ միկրոկերատոմի կիրառմամբ ստացվող կիսալուսնաձև լաթի համեմատ, որն ունի կենտրոնական բարակ և ծայրամասային ավելի հաստ հատվածներ [6]: FEMTO LASIK եղանակով ստացված լաթերն ունեն ճշգրիտ տրամագիծ և հաստություն, որ հաստատուն պահպանվում է լաթի ողջ երկայնքով [3]: Դա նաև հնարավորություն է տալիս ստանալու լաթի առավել կայունություն և իջեցնելու կլինիկորեն նշանակալի Էպիթելային ներածը: Մեկ այլ կարևոր առավելություն է լամելյար (թաղանթային) լաթ վերականգնելու հնարավորությունը, որ կարիքը կարող է առաջանալ տեխնիկական անսարքությունների հետևանքով: Այսպիսով, տեխնոլոգիան է միկրոկերատոմի կիրառման բարդությունների շտկման հնարավորություն ընձեռում:

Կենսամեխանիկական կայունություն: FS լազերային տեխնոլոգիան է ավելի բարակ լաթեր ստանալու հնարավորություն ընձեռում, որ նվազագույնս է վնասում ստրոմալ կառուցվածքները: Ավելին՝ օվալ լաթերի ստացման առավելությունը հնարավորություն է տալիս ավելի քիչ թաղանթներ վնասել ուղղահայաց առանցքով՝ այսպիսով մեծացնելով լաթի կայունությունը [2, 7, 9]:

Տեսողության որակը: FS լազեր կիրառելու դեպքում բարձրակարգ աբերացիաներ չեն գրանցվում, մինչդեռ միկրոկերատոմային եղանակով ստացված լաթերի դեպքում դրանք հաճախ են պատահում [15]: Ավելին՝ FS լազերի կիրառման դեպքում են գրանցվում ավելի լավ կոնտրաստային զգայունություն և բարձր տարածական հաճախականություններ և՛ ֆոտոպիկ, և՛ սկոպիկ պայմաններում [5]:

Միօպիայի բուժման կայունություն:

Ժամանակակից մասնագիտական գրականության տվյալները փաստում են, որ ռեֆրակցիոն միջամտության նպատակով FS լազերի և միկրոկերատոմային եղանակի կիրառման արդյունքները համեմատելիս FS լազերային եղանակի դեպքում գրանցվում են տեսողության սրության ավելի լավ արդյունքներ և հետվիրահատական մնացորդային աստիգմատիզմի ցածր ցուցանիշներ, քան միկրոկերատոմային եղանակի դեպքում [1]: Ավելին՝ հետվիրահատական տեսողության սրության ստացված ցուցանիշներն առավել կայուն են FS լազերային եղանակ կիրառելու դեպքում 1, 3, 6 և 12 ամիս դիսամիկ հսկողությամբ [4]:

Չոր աչքի ախտանիշի պակասեցում:

Թեև մինչ օրս այս ախտանիշը գրանցվում է LASIK միջամտություն անցած հիվանդների մինչև 90%-ի մոտ [16], սակայն FS լազերային եղանակ կիրառելու դեպքում գրանցվում են չոր աչքի ախտանիշի, ինչպես նաև մակերեսային կետային էպիթելային էրոզիաների ավելի քիչ դեպքեր [11]:

FEMTO LASIK տեխնոլոգիան հնարավորություն է ընձեռում ավելի ապահով, ճշգրիտ և արագ կատարելու էքսիմեր-լազերային վիրահատություններ՝ կանխատեսելի արդյունքներով: Ավելին՝ լազերային շտկման Նորագույն մեթոդի՝ FEMTO LASIK-ի կիրառման շնորհիվ հնարավորություն է ստեղծվում միջամտություն կատարելու վիրահատության համար հակացուցումներ ունեցող աչքում, մասնավորապես եղջերաթաղանթի անատոմիական կառուցվածքի և խիստ կարճատեսության, ինչպես նաև պախիմետրիայի վատ ցուցանիշների դեպքում:

Հետազոտության նպատակը

Սույն հետազոտության նպատակը FEMTO LASIK ռեֆրակցիոն միջամտության արդյունավետությունը գնահատելն է:

Մեթոդները

Հետազոտություն անցկացնելու նպատակով պատահականության սկզբունքով ընտրվել են 74 հիվանդների վիրահատության պատմություններ, որոնց

դեպքում Ս.Վ. Մալայանի անվան ակնաբուժական կենտրոնի ռեֆրակցիոն վիրաբուժության բաժանմունքում 2014-2016 թթ. իրականացվել է FEMTO LASIK ռեֆրակցիոն միջամտություն: Կենտրոնում 2014-ից ի վեր ներդրվել և գործում է FS-200 WaveLight Femto-վայրկյանային լազերային տեխնոլոգիան (Wave Light FS 200 Laser System, Alcon Laboratories, Inc.):

Ընդգրկվել են հիվանդների նախավիրահատական հետազոտությունների, ինչպես նաև հետվիրահատական ցուցանիշների և դիսամիկ հսկողության տվյալները, իրականացվել է տվյալների հավաքագրում SPSS 16.0 տվյալների բազա և հետագա վերլուծություն:

Սույն հետազոտությունը համապատասխանում է Բիոէթիկայի ինստիտուցիոնալ կոմիտեի դրույթներին և Յելսինյան դեկլարացիայի սկզբունքներին:

Արդյունքները

Ըստ հետազոտության արդյունքների՝ 2014-2016 թվականների ընթացքում FEMTO LASIK տեխնոլոգիայով պատահականության սկզբունքով ընտրված 74 հիվանդների դեպքում կատարվել է աչքի ռեֆրակցիոն ընդհանուր **133** միջամտություն:

Հիվանդների միջին տարիքը կազմել է 29,3±7,5 տարի: Հիվանդներից 39-ը (52,7%) կին է և 35 (47,3%)՝ տղամարդ: Նրանցից 33-ը (44,6%) երևանից է:

Պախիմետրիայի միջին ցուցանիշներն են. (աղ. 1)՝

Աղյուսակ 1.

FEMTO LASIK տեխնոլոգիայով ռեֆրակցիոն միջամտության ենթարկված հիվանդների պախիմետրիայի միջին ցուցանիշները

Պախիմետրիայի միջին ցուցանիշներ (N=133)	
Կենտրոնական	511,9±45,9
Հարկենտրոնական	547,1±41,3
Պերիֆերիկ	600,5±37,1

Կերատոմետրիայի միջին ցուցանիշներն են (աղ. 2)՝

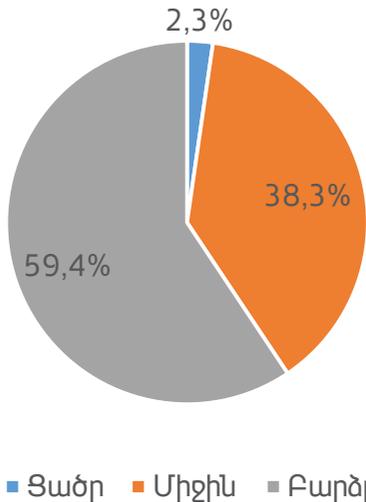
Աղյուսակ 2.

FEMTO LASIK տեխնոլոգիայով ռեֆրակցիոն միջամտության ենթարկված հիվանդների կերատոմետրիայի միջին ցուցանիշները

	Կերատոմետրիայի տվյալներ (N=133)	
	Mm	D
K1	8,0±0,3	42,3±1,5
K2	7,6±0,3	44,4±1,6

Ռեֆրակցիայի միջին ցուցանիշը վիրահատությունից առաջ կազմել է $(\pm)5,6 \pm (\pm)2,8$ D (սվազագույնը՝ 1,0; առավելագույնը՝ 14,0) :

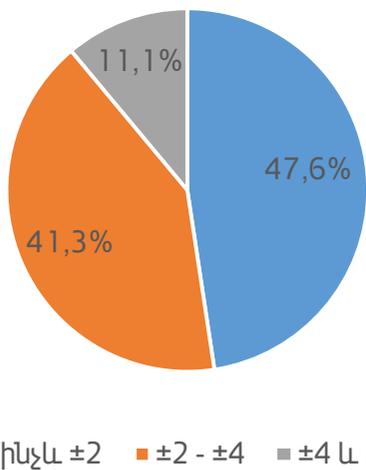
Հիվանդների ռեֆրակցիայի աստիճանը եղել է՝ ցածր՝ 3 (2,3%), միջին՝ 51 (38,3%) և բարձր՝ 79 (59,4%) (նկ. 1):



Նկար 1. FEMTO LASIK տեխնոլոգիայով ռեֆրակցիոն միջամտության ենթարկված հիվանդների ռեֆրակցիայի աստիճանը ըստ մասնաբաժինների:

FEMTO LASIK ռեֆրակցիոն միջամտություն անցած հիվանդներից աստիզմատիզմ դիտվել է 94,7%-ի դեպքերում: Աստիզմատիզմի միջին ցուցանիշը եղել է $(\pm)2,2 \pm (\pm)1,3$ D (սվազագույն՝ 0,5; առավելագույն՝ 5,75):

Դիտվել են աստիզմատիզմի հետևյալ ցուցանիշները ըստ կատեգորիաների՝ մինչև $(\pm)2$ ՝ 47,6% (60 աչք), $(\pm)2 - (\pm)4$ ՝ 41,3% (52 աչք) և $(\pm)4$ և ավելի՝ 11,1%-ի (14 աչք) դեպքում (նկ. 2):



Նկար 2. FEMTO LASIK տեխնոլոգիայով ռեֆրակցիոն միջամտության ենթարկված հիվանդների աստիզմատիզմի կատեգորիաները ըստ մասնաբաժինների:

Նախավիրահատական տեսողության սրությունը

FEMTO LASIK ռեֆրակցիոն միջամտություն անցած հիվանդների նախավիրահատական տեսողության սրության միջին ցուցանիշները կազմել են՝ $0,1 \pm 0,07$ (սվազագույնը՝ 0,01, առավելագույնը՝ 0,4) :

Նախավիրահատական առավելագույն կորեկցիայով տեսողության սրության ցուցանիշները կազմել են $0,8 \pm 0,2$ (սվազագույնը՝ 0,1, առավելագույնը՝ 1,0):

Լաթի հաստությունը միջինը կազմել է $99,5 \pm 10,6$ մկմ (սվազագույն՝ 90, առավելագույն՝ 120): Ներակնային ճնշումը ըստ Մակլակովի կազմել է միջինը՝ $19,2 \pm 1,3$ մմ ս.ս.: Եղջերաթաղանթի տրամագիծը միջինը կազմել է $12,1 \pm 1,8$ մմ:

Հետվիրահատական տեսողության սրությունը

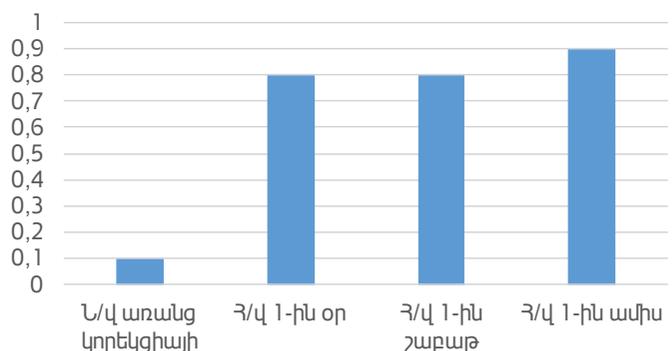
Տեսողության սրության միջին ցուցանիշները վիրահատությունից 1 օր, 1 շաբաթ և 1 ամիս անց ներկայացված են աղյուսակ 3-ում՝ հետվիրահատական առաջին ամսում կազմելով 0,9 ցուցանիշ (աղ. 3, նկ. 3):

Աղյուսակ 3.

FEMTO LASIK տեխնոլոգիայով ռեֆրակցիոն միջամտության ենթարկված հիվանդների հետվիրահատական տեսողության սրության ցուցանիշներ

(N= 133)	
Հետվիրահատական 1-ին օր	$0,8 \pm 0,2$ (սվազագույն՝ 0,1, առավելագույն՝ 1,0)
Հետվիրահատական 1-ին շաբաթ	$0,8 \pm 0,2$ (սվազագույն՝ 0,1, առավելագույն՝ 1,0)
Հետվիրահատական 1-ին ամիս	$0,9 \pm 0,2$ (սվազագույն՝ 0,4, առավելագույն՝ 1,0)

Տեսողության սրության ցուցանիշներ



Նկար 3. FEMTO LASIK տեխնոլոգիայով ռեֆրակցիոն միջամտության ենթարկված հիվանդների նախա- և հետվիրահատական տեսողության սրության ցուցանիշ գրաֆիկական պատկերը:

Ամփոփում

Ժամանակակից ռեֆրակտիվ վիրաբուժության արագընթաց զարգացումն ու նորանոր տեխնոլոգիաների կիրառումը հնարավորություն է ընձեռում ստանալու ռեֆրակցիոն միջամտություն անցած հիվանդների տեսողության սրության ավելի լավ արդյունքներ և հետվիրահատական մնացորդային աստիգմատիզմի, ինչպես նաև բարդությունների առաջացման ցածր ցուցանիշներ: Նման տեխնոլոգիաների հասանելիությունը Ա.Վ. Մալայանի անվան ակնաբուժական կենտրոնի ռեֆրակցիոն վիրաբուժության բաժանմունքում ստեղծում կատարելու միջազգային ընդունված միջամտություններ՝ դրանց շարունակական բարելավմամբ: Ռեֆրակցիոն միջամտություն անցած հիվանդների նախա- և հետվիրահատական, դինամիկ հսկողության ցուցանիշների ուսումնասիրությունը, դրանց քանակական և որակական գնահատումն ապահովում է միջազգային ստանդարտներին

համապատասխան որակ և ցուցանիշներ: Ըստ սույն հետազոտության արդյունքների՝ ռեֆրակցիոն միջամտություն անցած հիվանդների տեսողության սրության միջին արժեքը կազմել է $\pm 5,6D$ ՝ մատնանշելով մեթոդի դերի կարևորությունը ռեֆրակցիայի բարձր աստիճանների շտկման դեպքում: FEMTO LASIK ռեֆրակցիոն միջամտություն անցած հիվանդների մոտ 60%-ը ունեցել է ռեֆրակցիայի «բարձր» աստիճան: Հիվանդներից 95%-ի դեպքում առկա է եղել նաև աստիգմատիզմ (\pm)2,2D միջին ցուցանիշով: Հետվիրահատական 1-ին ամսում տեսողության սրության միջին ցուցանիշը կազմել է $0,9 \pm 0,2$: Այսպիսով, գրանցված արդյունքները փաստում են և հաստատում ժամանակակից մասնագիտական գրականության տվյալները, ըստ որոնց՝ FEMTO LASIK ռեֆրակցիոն միջամտության դերը և արդյունքը անգնահատելի են բարձր ռեֆրակցիայի աստիճանի և աստիգմատիզմի համակցմամբ դեպքերի շտկման հարցում:

ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ՑԱՆԿ

1. Durrie D.S., Kezirian G.M. Femtosecond laser versus mechanical microkeratome flaps in wavefront-guided laser in situ keratomileusis: prospective contralateral study. *J. Cataract Refract. Surg.*, 2005;31(1):120-6
2. Knox Cartwright N.E., Tyrer J.R., Jaycock P.D., Marshall J. Effects of variation in depth and side cut angulations in LASIK and thin-flap LASIK using a femtosecond laser: a biomechanical study. *J. Refract. Surg.*, 2012;28(6):419-25
3. Kanellopoulos AJ, Asimellis G. Digital analysis of flap parameter accuracy and opaque bubble layer objective assessment in femtosecond laser assisted LASIK. A novel technique. *Clin Ophthalmol.* 2013;7:343-51.
4. Kanellopoulos AJ, Asimellis G. Long-term bladeless LASIK outcomes with the FS200 Femtosecond and EX500 Excimer Laser workstation: the Refractive Suite. *Clin. Ophthalmol.* 2013;7:261-9
5. Montes-Mico R., Rodríguez-Galietero A., Alio J.L., Cervino A. Contrast sensitivity after LASIK flap creation with a femtosecond laser and a mechanical microkeratome. *J. Refract. Surg.*, 2007;23(2):188-92
6. Morshirfar M., Gardiner J.P., Schliesser J.A., Espandar L., Feiz V., Mifflin M.D. et al. Laser in situ keratomileusis flap complications using mechanical microkeratome versus femtosecond laser: retrospective comparison. *J. Cataract Refract. Surg.*, 2010;36:1925-33
7. Muñoz G., Albarrán-Diego C., Ferrer-Blasco T., García-Lázaro S., Cerviño-Expósito A. Long-term comparison of corneal aberration changes after laser in situ keratomileusis: mechanical microkeratome versus femtosecond laser flap creation. *J. Cataract Refract. Surg.*, 2010;36(11):1934-44
8. Pajic B., Vastardis I., Pajic-Eggspuehler B., Gatziofias Z., Hafezi F. Femtosecond laser versus mechanical microkeratome-assisted flap creation for LASIK: a prospective, randomized, paired-eye study. *Clin. Ophthalmol.*, 2014;8:1883-9
9. Randleman J.B., Dawson D.G., Grossniklaus H.E., McCarey B.E., Edelhauser H.F. Depth-dependent cohesive tensile strength in human donor corneas: implications for refractive surgery. *J. Refract. Surg.*, 2008;24(1):S85-9
10. Rosa A.M., NetoMurta J., Quadrado MJ., Tavares C., Lobo C., Van Velze R. et al. Femtosecond laser versus mechanical microkeratomes for flap creation in laser in situ keratomileusis and effect of postoperative measurement interval on estimated femtosecond flap thickness. *J. Cataract Refract. Surg.*, 2009;35(5):833-8.
11. Salomão MQ, Ambrósio Jr R., Wilson SE. Dry eye associated with laser in situ keratomileusis: Mechanical microkeratome versus femtosecond laser. *J. Cataract Refract Surg.* 2009;35(10):1756-60.
12. Salomao M.Q., Wilson S.E. Femtosecond laser in laser in situ keratomileusis. *J. Cataract Refract Surg.* 2010; 36:1024-32.
13. Soong HK, Malta J.B. Femtosecond lasers in ophthalmology. *Am J. Ophthalmol.* 2009;147:189-97.
14. Stern D., Schoenlein R.W., Puliafito C.A., Dobi E.T., Birngruber R., Fujimoto J.G. Corneal ablation by nanosecond, picosecond, and femtosecond lasers at 532 and 625 nm. *Arch Ophthalmol.* 1989;107(4):587-92.
15. Tran D.B., Sarayaba M.A., Bor Z., Garufis C., Duh Y.J., Soltes C.R., et al. Randomized prospective clinical study comparing induced aberrations with IntraLase and Hansatome flap creation in fellow eyes: potential impact on wavefront-guided laser in-situ keratomileusis. *J. Cataract Refract Surg.* 2005;31(1):97-105.
16. Wilson S.E. Laser in situ keratomileusis-induced (presumed) neurotrophic epitheliopathy. *Ophthalmology.* 2001;108:1082-7.
17. Zhang Y., Chen Y.G., Xia Y.J. Comparison of corneal flap morphology using AS-OCT in LASIK with the WaveLight FS200 femtosecond laser versus a mechanical microkeratome. *J. Refract. Surg.* 2013; 29:320-4.
18. Zheng Y., Zhou Y., Zhang J., Liu Q., Zhai C., Wang Y. Comparison of laser in situ keratomileusis flaps created by 2 femtosecond lasers. *Cornea.* 2015;34(3):328-33.

РЕЗЮМЕ

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ РЕФРАКЦИОННОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА ФЕМТО-LASIK

Малаян Е. А.^{1,2} Манукян С. В.¹

¹Отделение диагностики и эксимер-лазерной хирургии, Офтальмологический центр имени С.В. Малаяна

²ЕГМУ, Кафедра офтальмологии

Ключевые слова: лазерная коррекция, Фемто-ЛАСИК, рефракционная хирургия.

Фемто-ЛАСИК - методика лазерной коррекции зрения, которая в настоящее время широко используется в современной рефракционной хирургии роговицы, имеет следующие преимущества: формирование роговичного лоскута без механического воздействия на роговицу, возможность изменения ножки и диаметра лоскута, большая точность и предсказуемость формирования лоскута, использование в случае утонченной роговицы, снижение частоты ЛАСИК-индуцированного синдрома сухого глаза, быстрое восстановление функции зрения, стабильность результатов, а также

возможность коррекции осложнений после использования микрокератома.

Текущее исследование оценивает эффективность Фемто-ЛАСИК - рефракционного вмешательства в отделении диагностики и эксимер-лазерной хирургии, офтальмологического центра имени С. В. Малаяна. Согласно результатам, у 60% пациентов, перенесших Фемто-ЛАСИК, степень нарушения рефракции была «Высокая»: средний показатель рефракции составлял (\pm) 5,6D. У большинства пациентов (95%) имел место астигматизм со средним показателем (\pm) 2,2D. Средний показатель остроты зрения в 1-ом месяце послеоперационного периода составил 0,9.

SUMMARY

THE EVALUATION OF EFFECTIVENESS OF THE FEMTO-LASIK REFRACTIVE INTERVENTION

Malayan E.A.^{1,2}, Manukyan S.V.¹

¹Diagnostic and Laser Surgery Department, Ophthalmological Center after S.V. Malayan

²YSMU, Department of Ophthalmology

Keywords: laser correction, FEMTO LASIK, refractive surgery.

Femtosecond LASIK method is widely used in contemporary corneal and refractive surgery having the following advantages: lamellar flap formation performed without mechanical microkeratome, flap base and diameter change options, greater accuracy and predictability of flap formation, possibility of usage in case of thinned cornea, decrease in the incidence of LASIK-induced dry eye, rapid recovery of visual function, higher quality of vision, stability of vision as well as the possibility of correction

of microkeratome-induced complications. The current study is aimed at evaluating the FEMTO LASIK refractive intervention effectiveness at the Diagnostic and Laser Surgery Department of the Ophthalmological Center after S.V. Malayan. According to the results, 60% of the patients undergoing FEMTOLASIK had "high" degree of refraction: the mean refraction index was (\pm) 5.6D. The majority of patients (95%) had also astigmatism, with mean index of (\pm) 2.2D. The average rate of visual acuity in post-operative 1st month was 0.9.

ԱԼԿՈՅՈՒԼԱՅԻՆ ՀԱՐԲԱԾՈՒԹՅԱՆ ՉՈՒԳԱԿՑՄԱՄԲ ԸՆԹԱՑՈՂ ՄԵԿՈՒՍԱՑՎԱԾ ԳԱՆԳՈՒՂԵՂԱՅԻՆ ՎՆԱՍՎԱԾՔԻ ԿԼԻՆԻԿԱԿԱՆ ՄԵՆԵՋՄԵՆԹԻ ԱՌԱՆՁՆԱԶԱՏԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ

Միրպոյան Յ.Յ.
ԵՊԲՀ, Նյարդավիրաբուժության ամբիոն

Բանալի բառեր՝ *ալկոհոլ, հարբածություն, գանգոլեդային մեկուսացված վնասվածք, կլինիկական մենեջմենթ, առանձնահատկություններ:*

Ալկոհոլային հարբածությունը ոչ միայն նպաստում է մեկուսացված գանգոլեդային վնասվածքի (ՄԳՈՒԿ), այլև ՄԳՈՒԿ-ի կլինիկական մենեջմենթում բարդ ու խճճված խնդիրների առաջացմանը, արդյունավետ բժշկակազմակերպական մոտեցումների մշակմանն ու կիրառմանը: Պատահական չէ, որ մի շարք հետազոտություններում հիվանդների շուրջ 61,2%-ը վնասվածք ստանալու պատճառ է դիտարկվում հոգնածությունը, դրա հետևանքով դրսևորված անուշադրությունը [3], 54,3%-ը նշում է ալկոհոլ օգտագործելն աշխատանքային շաբաթվա կամ օրվա վերջում կուտակված հոգեհուզական լարվածությունը, զերհոգնածությունը թուլացնելու նպատակով, որը 2,3-3 անգամ մեծացնում է գանգոլեդային վնասվածքի հավանականությունը [1, 2, 9, 11]:

Մեկուսացված գանգոլեդային վնասվածքի ախտորոշման գործընթացի կազմակերպման հարցերը հատկապես բարդ են ալկոհոլային հարբածության վիճակում գտնվող հիվանդների շրջանում, քանի որ ՄԳՈՒԿ-ի կլինիկական դրսևորումն ու ընթացքը շեղվում են դասական ընթացքից, հիվանդության տարբեր փուլերում հաճախ արտահայտվում բարդ ու խճճված կլինիկական պատկերով [1, 9, 13]: Ալկոհոլային հարբածության վիճակում գտնվելը հիվանդների շրջանում առավել հաճախ կարող է թույլ տալ բացթողումներ ու տարաբնույթ սխալներ ախտորոշման և բուժման գործընթացը կազմակերպելու և իրականացնելու հարցում [7, 8, 9]: Այս ամենը խնդիր է առաջացնում ստացիոնար և հատկապես ամբուլատոր պայմաններում բժշկական օգնություն ցուցաբերելու և հսկողության նպատակով առավել օպտիմալ բժշկակազմակերպական մոտեցումներ մշակելու, որոնք հնարավորություն կտան խուսափելու ՄԳՈՒԿ-ի անցանկալի բարդություններից, ելքերից և հետևանքներից [6, 10, 12]: Ալկոհոլի չարաշահումն էական նշանակություն կարող է ունենալ ոչ միայն գանգոլեդային վնասվածքի վաղ փուլերում, այլև հետագայում անբարենպաստ հետևանքների

զարգացման, մասնավորապես քրոնիկական սուբդուրալ արյունակույտի զարգացման, որը կարող է հիվանդի կյանքի համար անմիջական վտանգ սպառնացող վիճակ ստեղծել: Վերջին տարիներին այն բավական հաճախացել է պայմանավորված ոչ միայն վնասակասար սովորույթներով, այդ թվում ալկոհոլի չարաշահմամբ՝ այլև ալկոհոլային հարբածության զուգակցմամբ դիտվող ՄԳՈՒԿ-ի կլինիկական մենեջմենթի մոտեցումների պակաս արդյունավետությամբ, ի տարբերություն այդ զուգակցման բացակայության դեպքում կիրառվող մոտեցումների [4, 5, 9]:

Աշխատանքի նպատակն է գնահատել ալկոհոլային հարբածության ազդեցությունը մեկուսացված գանգոլեդային վնասվածքի կլինիկական մենեջմենթի մոտեցումներում:

Հետազոտության նյութը և մեթոդները

Հետազոտության առաջնային նյութը ՀՀ տարբեր քաղաքներում մայրաքաղաք Երևանի և մարզկենտրոններ Գյումրիի, Վանաձորի, Կապանի, Հրազդանի, Աշտարակի բժշկական կենտրոններում (ԲԿ) մեկուսացված գանգոլեդային վնասվածքով (ՄԳՈՒԿ) հիվանդներին ցուցաբերված բժշկական օգնության կազմակերպմանն ու իրականացմանը վերաբերող տվյալներն են, որոնք գրանցված են համապատասխան փաստաթղթերում՝ հիվանդության նկարագրերում և ամբուլատոր դեպքերի գրանցամատյաններում: Երևանում հետազոտությունն իրականացվել է երեք նեղ մասնագիտացված հիվանդանոցներում՝ «Արմենիա», «Սուրբ Գրիգոր Լուսավորիչ» և «Էրեբունի» ԲԿ-ներում, իսկ մարզկենտրոններում՝ համանուն ԲԿ-ներում: Հետազոտության մեջ ընդգրկվել են 3746 հիվանդներ ՄԳՈՒԿ-ով, որոնցից 2294-ը ստացել է ստացիոնար բժշկական օգնություն, իսկ 1452-ը չի հոսպիտալացվել՝ ստանալով ամբուլատոր բժշկական օգնություն:

ՄԳՈՒԿ-ով հիվանդներից 255-ը գտնվել է ալկոհոլային հարբածության վիճակում (աղ. 1), նրանցից 156-ը ստացել է ստացիոնար բուժօգնություն (աղ. 2):

2832 հիվանդների շրջանում ախտորոշվել

Ե գլխուղեղի ցնցում, 295-ի շրջանում՝ գլխուղեղի թեթև աստիճանի սալջարդ, 214-ի՝ գլխուղեղի միջին աստիճանի սալջարդ և 217-ի՝ գլխուղեղի ծանր աստիճանի սալջարդ: 151 հիվանդների շրջանում ախտորոշվել է գլխուղեղի ճնշման համախտանիշով դրսևորվող ներգանգային արյունակույտ, 37-ի շրջանում՝ գանգաթաղը կազմող ոսկրերի ներհրված կոտրվածք, որի հետևանքով զարգացել է գլխուղեղի ճնշման համախտանիշ (աղ. 1):

ՄԳՈՒԿ-ը կլինիկորեն դրսևորվել է գիտակցության խանգարման երևույթներով (822), մենինգեալ կամ օջախային ախտահարման նշաններով, ընդհանուր գանգուղեղային և ակնաշարժ նյարդերի խանգարման երևույթներով կամ դրանցից որևէ մեկի կամ մի քանիսի բացակայությամբ (աղ. 1):

ՄԳՈՒԿ-ն ախտորոշելու համար իրականացվել են նյարդաբանական զննում, գանգի ռենտգենաբանական և գլխուղեղի ՅՇ հետազոտություններ, ինչպես նաև պարակլինիկական հետազոտություններ՝ նյարդաօֆթալմոլոգիական հետազոտություն և էխոէնցեֆալոսկոպիա: Պայմանականորեն որպես ախտորոշման սխալ են դիտարկվել այն դեպքերը, երբ հիվանդի ընդունվելուց հետո առաջին 24 ժամերին հաստատված ախտորոշումը չի համընկել վերջնական ախտորոշմանը: Այդպիսի սխալներ են թույլ տրվել ստացիոնար բժշկական օգնություն ստացած 502 հիվանդների շրջանում, 1792 հիվանդների շրջանում ախտորոշման սխալներ չեն հայտնաբերվել (աղ. 2):

ՄԳՈՒԿ-ի ելքերը գնահատվել են Գլազգոյի ելքերի սանդղակով (ԳԵՍ, Glasgow Outcome Scale) և Կառնֆսկու ասնդղակով (ԿՍ): ՄԳՈՒԿ-ով հիվանդներն ըստ ելքի առանձնացվել են 3 խմբերում: Առաջին խմբում ընդգրկվել են այն հիվանդները (թվով 1456 հիվանդներ), որոնց դեպքում ՄԳՈՒԿ-ի ելքը ԳԵՍ-ով եղել է 5 բալ, իսկ ԿՍ-ով 90-100 բալ, 2-րդ խմբում (784 հիվանդներ)՝ ԳԵՍ-ով՝ 2-4 բալ, իսկ ԿՍ-ով՝ 10-80 բալ, 3-րդ խմբում՝ մահվան ելքով հիվանդները (54)՝ ԳԵՍ-ով՝ 1 բալ, իսկ ԿՍ-ով՝ 0 բալ: Առաջին խմբի հիվանդների շրջանում ԳՈՒԿ-ի ելքը պայմանականորեն եղել է լավ, 2-րդ խմբի հիվանդների շրջանում՝ բավարար, 3-րդ խմբի հիվանդների շրջանում՝ մահ (աղ. 3):

66 հիվանդների շրջանում զարգացել են արտազանգային, ներգանգային բարդություններ կամ երկու տեսակ բարդություն նույն հիվանդի դեպքում (Աղ. 3): Արտազանգային բարդություններից են պառկելախոցի, թոքաբորբի, սրտամկանի սուր ինֆարկտի զարգացումը, որոնք դիտվել են 9 հիվանդի շրջանում ներգանգային բարդություններից՝ գլխուղեղի այտուցի, գլխուղեղի ճնշման, դիսլոկացիոն

երևույթների զարգացում, Էնցեֆալոմալացիայի օջախների ձևավորում, մենինգոէնցեֆալիտի, իշեմիկ ինսուլտի զարգացում, որոնք նշվել են 41 դեպքի, 2 տեսակ բարդություններ զարգացել են 16 հիվանդի շրջանում:

Չավաքագրված տվյալներն ու բոլոր չափանիշների արժեքները ծածկագրվել և մուտքագրվել են մեր կողմից մշակված համակարգչային տվյալների բազայում: Բազայում մուտքագրված տվյալները մշակվել են վիճակագրական SPSS 22.0 (Statistical Package for the Social Sciences - SPSS Inc, an IBM company, Chicago, Illinois, USA) ծրագրային փաթեթի միջոցով, որը հնարավորություն է տվել կիրառելու χ^2 թեստը: Նշված տվյալների վերլուծության հիման վրա ստեղծվել են աղյուսակներ: Չետազոտությունների արդյունքները վիճակագրորեն հավաստի են առաջին տեսակ սխալի հավանականության $p < 0,05$ դեպքում:

Արդյունքները և քննարկումը

Ալկոհոլային հարբածության վիճակը՝ ազդելով ՄԳՈՒԿ-ի կլինիկական ընթացքի վրա, կարող է հանգեցնել տարբեր աստիճանների արտահայտված գիտակցության խանգարման, անբարենպաստ դրսևորումների՝ գրգռվածության, անհնազանդության, ցինիզմի, ագրեսիայի երևույթների և այլն:

Ստացված արդյունքներից պարզվել է (աղ. 1), որ գիտակցության խանգարման դեպքերը ալկոհոլային հարբածության վիճակում գլխուղեղի ցնցում ստացած հիվանդների (189) խմբում 27,5% (52) են, իսկ ալկոհոլ չօգտագործած հիվանդների (2643) խմբում 9,7% (256), ($\chi^2 = 57,83$, $p < 0,0001$):

Ներկայացված տվյալներից երևում է, որ գիտակցության խանգարման դեպքերը ալկոհոլային հարբածության վիճակում ՄԳՈՒԿ-ի մյուս տեսակներով (66) հիվանդների խմբում 86,4% (57) են, իսկ ալկոհոլ չօգտագործած հիվանդների (848) խմբում 53,9% (457), ($\chi^2 = 26,23$, $p < 0,0001$): Այսպիսով, ալկոհոլային հարբածության զուգակցմամբ ընթացող ՄԳՈՒԿ-ն զգալիորեն հաճախ է դրսևորվում գիտակցության խանգարմամբ:

Չետազոտության արդյունքները վկայում են (աղ. 2), որ ախտորոշման սխալները ալկոհոլային հարբածության վիճակում գլխուղեղի ցնցումով հիվանդների (93) խմբում 25,8% (24) է, իսկ ալկոհոլ չօգտագործածների խմբում (1374)՝ 17,5% (241), ($\chi^2 = 4,02$, $p = 0,045$): Ալկոհոլային հարբածության վիճակում ՄԳՈՒԿ-ի մյուս տարատեսակներով հիվանդների (63) խմբում ախտորոշման սխալները եղել են 41,3% դեպքերում (26), իսկ ալկոհոլ չօգտագործած

Աղյուսակ 1.

ՄԳՈՒՎ-ով հիվանդների շրջանում գիտակցության խանգարման դրսևորումների կախվածությունը ակտիվային հարբածությունից

ՄԳՈՒՎ, գիտակցությունը	Ակտիվային հարբածություն				Ընդամենը			
	չկա		կա		n		%	
	n	%	n	%				
Գլխուղեղի ցնցում								
պարզ	2387	90,3	137	72,5	2524	89,1		
խանգարված	256*	9,7	52*	27,5	308	10,9		
ընդամենը	2643	93,3	189	6,7	2832	75,6		
ՄԳՈՒՎ-ի մյուս տեսակները								
պարզ	391	46,1	9	13,6	400	43,8		
խանգարված	457#	53,9	57#	86,4	514	56,2		
ընդամենը	848	92,8	66	7,2	914	24,4		
Ընդամենը	3491	93,2	255	6,8	3746	100,0		

Ծանոթություն. * $\chi^2=57,83, p<0,0001$; # $\chi^2 =26,23, p<0,0001$:

Աղյուսակ 2.

Ախտորոշման սխալների կախվածությունն ակտիվային հարբածությունից

ՄԳՈՒՎ, ախտորոշման սխալ	Ակտիվային հարբածություն				Ընդամենը			
	բացակայություն		առկայություն		n		%	
	n	%	n	%				
Գլխուղեղի ցնցում								
չկա	1133	82,5	69	74,2	1202	81,9		
կա	241*	17,5	24*	25,8	265	18,1		
ընդամենը	1374	93,7	93	6,3	1467	64,0		
ՄԳՈՒՎ-ի մյուս տեսակները								
չկա	553	72,4	37	58,7	590	71,3		
կա	211#	27,6	26#	41,3	237	28,7		
ընդամենը	764	92,4	63	7,6	827	36,0		
Ընդամենը	2138	93,2	156	6,8	2294	100,0		

Ծանոթություն. * $\chi^2=4,02, p=0,045$; # $\chi^2=5,30, p=0,02$:

հիվանդների (764) խմբում 27,6% (211) դեպքերում ($\chi^2=5,30, p=0,02$): Այսպիսով, կարող ենք փաստել, որ ակտիվային հարբածության վիճակն անբարենպաստ է ՄԳՈՒՎ-ով հիվանդների շրջանում ախտորոշման սխալների քանակի հավաստի ավելացման պատճառով:

Վերոնշյալից ելնելով, կարող ենք փաստել, որ ՄԳՈՒՎ-ը աչքի է ընկնում կլինիկաձևաբանական դրսևորման և ընթացքի առանձնահատկություններով, մասնավորապես նյարդաբանական դրսևորման և կլինիկական ընթացքի յուրահատկություններով, որոնցում մեծ դեր ունի ակտիվային հարբածությունը: Այս ամենը լրջագույն խնդիրներ է առաջացնում ՄԳՈՒՎ-ի ախտորոշման գործընթացը կազմակերպելու հարցում, հանգեցնում տարատեսակ բազմաթիվ թերացումների ու սխալների: Եթե սրան հավելենք, որ ակտիվային հարբածության

վիճակում ՄԳՈՒՎ-ով հիվանդների միայն 61,2% (156/255)-ն են ստանում ստացիոնար բուժօգնություն, ապա առավել արտահայտիչ է դառնում խնդրի կարևորությունը: Առկա խնդիրների լուծման ուղղությամբ անհրաժեշտ է սահմանել ՄԳՈՒՎ-ի կլինիկական դրսևորման և կլինիկական ընթացքի, ինչպես նաև ներզանգային ախտաձևաբանական վնասվածքային փոփոխությունների դիանամիկ հսկողություն՝ կատարելով նյարդաբանական զննում, նեյրոտեսանելի հետազոտություններ և պարակլինիկական հետազոտություններ:

Ուսումնասիրվել է ակտիվային հարբածության ազդեցությունը ՄԳՈՒՎ-ի բուժական գործընթացի, ելքերի, ներզանգային և արտազանգային բարդությունների, ստացիոնար բուժման միջին տևողության վրա (աղ. 3): Այսպես, հայտնաբերվել է, որ ակտիվային հարբածության վիճակում ՄԳՈՒՎ ստացած

Աղյուսակ 3.

Ալկոհոլային հարբածության ֆոնի վրա ընթացող ՄԳՈՒՎ-ի ելքը, բարդությունները

Ուսումնասիրվող ցուցանիշներ	Ալկոհոլային հարբածություն				Ընդամենը	
	չկա		կա		n	%
	n	%	n	%		
ՄԳՈՒՎ-ի ելքը						
լավ	1367*	63,9	89*	57,1	1456	63,5
բավարար	725	33,9	59	37,8	784	34,2
բացասական	46*	2,2	8*	5,1	54	2,3
Բարդությունները						
Ներզանգային	37	1,7	4	2,6	41	1,8
արտազանգային	7	0,3	2	1,3	9	0,4
2-ը միասին	14	0,7	2	1,3	16	0,7
բացակայում են	2080	97,3	148	94,9	2228	97,1
Ընդամենը	2138	93,2	156	6,8	2294	100,0

Ծանոթություն. $\chi^2=7,21, p=0,027$:

հիվանդների (156) շրջանում բացասական ելքը նշվել է ավելի հաճախ (5,1% (86)), լավ ելքը՝ սակավ (57,1% (89)), քան սթափ վիճակում ընդունված հիվանդների խմբում (2138), որում բացասական ելքը 2,2% (46) է, լավ ելքը՝ 63,9% (1367): Ալկոհոլային հարբածության վիճակում ՄԳՈՒՎ-ով հիվանդների խմբում ավելի հաճախ են դիտվել բարդություններ, ինչպես ներզանգային (2,6% (4)), այնպես էլ արտազանգային (1,3% (2)) կամ երկու բարդությունները միաժամանակ (1,3% (2)), քան ալկոհոլային հարբածության վիճակում չեղող հիվանդների դեպքում (ներզանգային բարդությունները՝ 1,7% (37), արտազանգային՝ 0,3% (7), երկու բարդությունները միաժամանակ՝ 0,7% (14)): Հետևապես, ալկոհոլի չարաշահումը բացասաբար է անդրադառնում ՄԳՈՒՎ-ով հիվանդներին ցուցաբերվող բժշկական օգնության կազմակերպմանը և

իրականացմանը, ՄԳՈՒՎ-ի ելքերին:

Այսպիսով՝ ՄԳՈՒՎ-ի ախտորոշման և բուժման գործընթացի կազմակերպման ռիսկ է համդիսանում ալկոհոլային հարբածությունը, որն էական ազդեցություն ունի ինչպես ՄԳՈՒՎ-ի կլինիկական դրսևորման, այնպես էլ անբարենպաստ ելքերի և բարդությունների զարգացման վրա: Նշված ռիսկը նվազեցնելու համար անհրաժեշտ է ՄԳՈՒՎ-ի բուժական գործընթացի կազմակերպելիս, հաշվի առնել հայտնաբերված առանձնահատկությունները, որոնք դիտվում են ալկոհոլային հարբածության զուգացման դեպքում:

Եզրակացություն: Ալկոհոլային հարբածությունն էական ազդեցություն ունի ՄԳՈՒՎ-ի կլինիկական դրսևորման, ընթացքի և ելքերի վրա, որոնցով էլ մեծապես պայմանավորված են կլինիկական մենեջմենթի առանձնահատկությունները:

ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ՑԱՆԿ

1. Гришин С.Г., Берснев В.П., Валерко В.Г., Драгун В.М., Морозов С.А., Морозов А.И., Микаилов С.Ю. Влияние этанола на течение изолированной тяжелой ЧМТ // Российский нейрохирургический журнал им. Поленова / СПб., 2013, том V, с. 21.
2. Егоров А. Ю., Алкоголизм в позднем возрасте: гендерный аспект // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова / М., 2006, №9 (106), с. 17-21.
3. Мордовцев А.Г. Медико-социальные риски черепно-мозгового травматизма и их профилактика (по материалам социологического исследования) // Автореф. дисс. ... канд. мед. наук / Астрахань, 2007, 23 с..
4. Полховский А.А. Ранняя диагностика, особенности течения и лечения хронических субдуральных гематом у больных пожилого и старческого возраста // Автореф. дисс. ... канд. мед. наук / М., 2007, 27с..
5. Сергеев В.А. Сравнительное клинико-психологическое исследование больных с отдаленными последствиями черепно-мозговой травмы, осложненными алкогольной зависимостью // Автореф. дисс. ... докт. мед. наук / Челябинск, 2006, 17 с..
6. Филатова Ф.А., Гербер Ю.М., Филатова М.М. Некоторые показатели частоты и тяжести черепно-мозговой травмы в Удмуртской Республике // Мат. Всеросс. науч.-практ. конференции "Поленовские чтения" / СПб., 2005, с. 26-27.
7. Шеховцова К.В., Шеховцов В.И., Кондаков Е.Н. Эпидемиология черепно-мозговой травмы и организация медицинской помощи пострадавшим в Ставропольском крае // Нейрохирургия / М., 2006, № 3, с. 59-63.
8. Bernier R. A., Hillary F.G., Trends in alcohol use during moderate and severe traumatic brain injury: 18 years of neurotrauma in Pennsylvania, Brain Inj. 2016;30(4):414-421.
9. Chen C.M., Yi H.Y., Yoon Y.H., Dong C. Alcohol Use at Time of Injury and Survival Following Traumatic Brain Injury: Results From the National Trauma Data Bank, J Stud Alcohol Drugs, 2012 July, 73(4): 531-541.
10. Cheng Po-Liang, Lin Hsin-Yi, Lee Yi-Kung, Hsu Chen-Yang, Lee Ching-Chih, Su Yung-Cheng, Higher mortality rates among the elderly with mild traumatic brain injury: a nationwide cohort study, Scand J Trauma Resusc Emerg Med, 2014, 22:7.
11. Opreanu R.C., Kuhn D., Basson M.D., The Influence of Alcohol on Mortality in Traumatic Brain Injury, J Am Coll Surg. 2010 Jun; 210(6): 997-1007.
12. Pandor A., Goodacre S., Harnan S., Holmes M., Pickering A., Fitzgerald P., Rees

A., Stevenson M. Diagnostic management strategies for adults and children with minor head injury: a systematic review and an economic evaluation. *Health Technol Assess*, 2011, 15(27):1-202.

13. Raj R., Mikkonen E.D., Siironen J., Hernesniemi J., Lappalainen J., Skrifvars M.B. Alcohol and mortality after moderate to severe traumatic brain injury: a meta-analysis of observational studies. *J Neurosurg*. 2015 Oct, 23:1-9.

РЕЗЮМЕ

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО МЕНЕДЖМЕНТА ИЗОЛИРОВАННЫХ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВЫХ ТРАВМ, ПРОТЕКАЮЩИХ НА ФОНЕ АЛКОГОЛЬНОГО ОПЬЯНЕНИЯ

Мирзоян А.О.

ЕГМУ, кафедра нейрохирургии

Ключевые слова: алкоголь, опьянение, изолированная черепно-мозговая травма, клинический менеджмент, особенности.

Одной из сложных задач клинического менеджмента изолированных черепно-мозговых травм (ИЧМТ), остается разработка и проведение медико-организационных подходов при больных с ИЧМТ, которые находятся в алкогольном опьянении, потому что в этих ситуациях клиническое проявление и течение ИЧМТ резко отклоняется от своего классического характера и на разных стадиях заболевания проявляется с сложной и запутанной клинической картиной.

В работе была поставлена цель оценить влияние алкогольного опьянения на подходы клинического менеджмента изолированных черепно-мозговых травм.

Первичным материалом исследования послужили данные, касающиеся организации и оказания медицинской помощи в медицинских центрах (МЦ) города Еревана и областных

центров - Гюмри, Ванадзор, Капан, Раздан, Аштарак, зарегистрированные в историях болезней и амбулаторных регистрационных журналах. В городе Ереване исследования проводились в трех узкоспециализированных МЦ - "Армения", "Эребуни", "Святой Григорий Просветитель", а в областных центрах - одноименных МЦ. В исследование были включены 3746 больных с ИЧМТ, из них 2294 получили стационарное лечение, 1452 - амбулаторное. В алкогольном опьянении были 255 больные, из них 156 больные получили стационарное лечение, 99 - амбулаторное. Статистический анализ первичного материала исследования осуществлена с применением компьютерной программы SPSS 22.0 (статистический пакет для социальных наук).

Заключение. Алкогольное опьянение имеет существенное влияние на клиническое проявление, течение и исходов изолированных черепно-мозговых травм, чем обусловлены особенности клинического менеджмента.

SUMMARY

PECULIARITIES OF CLINICAL MANAGEMENT OF ISOLATED TRAUMATIC BRAIN INJURY FLOWING THE ALCOHOLIC INTOXICATION

Mirzoyan H.H.

YSMU, Department of Neurological Surgery

Keywords: alcohol, intoxication, isolated brain trauma, clinical management, peculiarities.

One of the challenging tasks of clinical management of isolated traumatic brain injury (ITBI), remain the development and implementation of medico-organizational approaches in patients with ITBI, who are in alcoholic intoxication, because in these situations the clinical manifestation and course of ITBI sharply deviates from its classical nature, at different stages of the disease manifests with a complex and confusing clinical implications.

The goal was to evaluate the effect of alcoholic intoxication on approaches to clinical management of isolated traumatic brain injury.

The primary material of the study is based on data relating to the organization and delivery of health care in medical centres

(MC) of the city of Yerevan and the regional centers of Gyumri, Vanadzor, Kapan, Hrazdan, Ashtarak, registered in histories and ambulator logs. In the city of Yerevan the study was conducted in three specialized MC "Armenia", "Erebuni", "St. Gregory the Illuminator", a regional centers - the homonymous MC. The study included 3746 patients with ITBI, of whom 2294 were received inpatient treatment, 1452 - outpatient. In alcoholic intoxication was 255 patients, of whom 156 patients received inpatient treatment, 99 - outpatient. Statistical analysis the primary research material was carried out using the computer program SPSS 22.0 (statistical package for social Sciences).

Conclusion. Alcohol intoxication has a significant impact on the clinical manifestation, course and outcomes of isolated traumatic brain injury, what causes clinical features management.

ՀՏԴ 614.2

ԳԼԽՈՒՂԵՂԻ ՃՆՇՈՒՄ ԱՌԱՋԱՑՆՈՂ ՎՆԱՍՎԱԾՔԱՅԻՆ ԲՆՈՒՅԹԻ ՍՈՒՐ ՆԵՐԳԱՆԳԱՅԻՆ ԱՐՅՈՒՆԱԿՈՒՅՏԻ ԿԼԻՆԻԿԱԿԱՆ ՄԵՆԵՋՄԵՆԹԻ ԱՌԱՆՁՆԱԳՆԱՏԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ

Միրզոյան Յ.Յ.¹, Հայրապետյան Ա.Կ.², Եղունյան Մ.Ա.¹, Պատրիկյան Դ.Ա.¹
¹ԵՊԲՀ, Նյարդավիրաբուժության ամբիոն
²ԵՊԲՀ, հանրային առողջության ամբիոն

Բանալի բառեր՝ գլխուղեղ, վնասվածքային ներգանգային սուր ճնշում, արյունակույտ, կլինիկական մենեջմենթ, առանձնահատկություններ:

Գլխուղեղի ճնշում առաջացնող վնասվածքային ներգանգային սուր արյունակույտի ախտորոշման հարցում առկա մոտեցումներն էապես տարբերվում են, որի մասին վկայում է նրա տեսակարար կշռի բավական լայն տիրույթը գանգուղեղային վնասվածքի (ԳՈՒԿ) ընդհանուր պատկերում՝ ծանր աստիճանի ԳՈՒԿ-ով հիվանդների շրջանում տատանվելով 25,0-45,0%-ի սահմաններում, միջին աստիճանի ԳՈՒԿ-ով հիվանդների շրջանում՝ 3,0-12,0%-ի սահմաններում [3, 8, 12, 13]: Նյարդավիրաբուժական բաժանմունք կամ ծառայություն ունեցող բուժփմնարկների մի մասում ներգանգային արյունակույտ ախտորոշվում է միայն այն հիվանդների դեպքում, երբ կատարված ՅՇ հետազոտությամբ հայտնաբերվում է ավելի քան 50մլ ներգանգային արյունակույտ, բոլոր մնացած դեպքերում, երբ արյունակույտն ունենում է փոքր չափեր (օրինակ՝ թիթեղանման սուբդուրալ, էպիդուրալ կամ թաղանթային արյունակույտ կամ ներուղեղային արյունակույտ 30-50մլ ծավալի) և չի առաջացնում գլխուղեղի ճնշման համախտանիշ, հիվանդների շրջանում ախտորոշվում է միայն գլխուղեղի սալջարդ: Այլ բուժփմնարկներում ներգանգային արյունակույտն ախտորոշվում է ՅՇ հետազոտությամբ ցանկացած ծավալի ու տեղակայման ներգանգային արյունակույտ հայտնաբերելու դեպքում: Երբեմն ԳՈՒԿ-ի սուր շրջանում գլխուղեղի ՅՇ հետազոտություն չի իրականացվում, որը դժվարացնում է ներգանգային արյունակույտի ախտորոշումը [5, 6, 7, 10]: Չնայած ներգանգային արյունակույտով հիվանդների բուժման բազմաթիվ չափորոշիչներին՝ դրանցում առկա են բազում վիճելի և հակասական հարցեր: Վերջին տարիներին տարվում են աշխատանքներ՝ առավել տարբերակիչ մոտեցումներ մշակելու ուղղությամբ, որոնցում հաշվի են առնվում գլխուղեղի սալջարդի օջախի, ներգանգային արյունակույտի ծավալը, տեղակայումը, ռեզերվային ներգանգային տարածությունների առկայությունը,

դիսլոկացիոն ախտանիշների, կլինիկական նշանների արտահայտվածության աստիճանը: Տարբեր հեղինակների ուսումնասիրություններից պարզվել է, որ ժամանակի ընթացքում որոշակի ծավալի ներգանգային վնասվածքային արյունակույտերը և գլխուղեղի սալջարդի օջախները լրիվ ներծծվում են կոնսերվատիվ բուժման արդյունքում, որը հաստատվում է ստուգողական ՅՇ հետազոտության իրականացմամբ [2, 11, 14, 15]: Վնասվածքային բնույթի սուր ներգանգային արյունակույտի հեռացման վիրահատական եղանակների ընտրության և ժամկետների հարցը ևս խնդրահարույց է [1, 4, 9, 11]:

Աշխատանքի նպատակն է գնահատել գլխուղեղի ճնշում առաջացնող վնասվածքային բնույթի սուր ներգանգային արյունակույտի կլինիկական մենեջմենթի մոտեցումների ազդեցությունը ելքերի վրա:

Հետազոտության նյութը և մեթոդները

Հետազոտության առաջնային նյութը Երևան քաղաքի 3 նեղ մասնագիտացված բժշկական կենտրոններում (ԲԿ)՝ «Արմենիա», «Սուրբ Գրիգոր Լուսավորիչ» և «Էրեբունի», Գյումրիի, Վանաձորի, Կապանի ԲԿ-ում գլխուղեղի ճնշում առաջացնող վնասվածքային բնույթի սուր ներգանգային արյունակույտի կապակցությամբ վիրահատական բուժում ստացած 151 հիվանդների բժշկական օգնության կազմակերպմանն ու իրականացմանը վերաբերող տվյալներն են, որոնք գրանցված են համապատասխան փաստաթղթերում՝ հիվանդության նկարագրերում և վիրահատական գրանցամատյաններում:

Գլխուղեղի ճնշում առաջացնող վնասվածքային բնույթի սուր ներգանգային արյունակույտի նյարդաբանական դրսևորման առավել ծանր տեսակներն ընդգծելու համար, հիմք ընդունելով Լիխտերման-Կոնովալովի գիտակցության խանգարման և Գլազգոյի կոմայի սանդղակները (Glasgow Coma Scale, ԳԿՍ), մեր կողմից մշակվել և առաջարկվել է գիտակցության խանգարման գնահատման աշխատանքային սանդղակ (ԳԽԳԱՍ),

որում առանձնացվել են գիտակցության խանգարման սահմանային և ոչ սահմանային վիճակները (աղ. 1): Գիտակցության խանգարման ոչ սահմանային վիճակ է դիտվել պարզ գիտակցությամբ (կամ 15 բալ ըստ ԳԿՍ-ի), ինչպես նաև չափավոր և խոր մթազնման (կամ 11-14 բալ ըստ ԳԿՍ-ի) մակարդակներում գիտակցության խանգարմամբ դրսևորվող ներգանգային արյունակույտը (86): Գիտակցության խանգարման սահմանային վիճակ է դիտվել սոպորի (կամ 9-10 բալ ըստ ԳԿՍ-ի) և կոմայի (կամ 3-8 բալ ըստ ԳԿՍ-ի) մակարդակներում գիտակցության խանգարմամբ դրսևորվող ներգանգային արյունակույտը (65):

Ներգանգային բարդություններ են դիտվել 31 հիվանդի դեպքում՝ գլխուղեղի այտուցի, գլխուղեղի ճնշման, դիսլոկացիոն երևույթների զարգացում, էնցեֆալոմալացիայի օջախների ձևավորում, մենինգոէնցեֆալիտի, իշեմիկ ինսուլտի զարգացմամբ (աղ. 1):

Գլխուղեղի ճնշում առաջացնող վնասվածքային բնույթի սուր ներգանգային արյունակույտն ախտորոշելու համար իրականացվել են նյարդաբանական զննում, գանգի ռենտգենաբանական և գլխուղեղի ՅՇ հետազոտություններ, ինչպես նաև պարակլինիկական հետազոտություններ՝ նյարդաօֆթալմոլոգիական հետազոտություն և էխոէնցեֆալոսկոպիա: Մեր կողմից պայմանականորեն որպես ախտորոշման սխալ են դիտվել այն դեպքերը, երբ հիվանդի ընդունվելուց հետո առաջին 24 ժամերին հաստատված ախտորոշումը չի համընկել վերջնական ախտորոշմանը (42 հիվանդներ):

Գլխուղեղի ՅՇ հետազոտություն իրականացվել է 148 հիվանդների շրջանում (աղ. 2), հիվանդներին ԲԿ-ներ հոսպիտալացնելուց հետո առաջին 24 ժամերին կամ դրանից հետո եղած ժամանակահատվածում: Գլխուղեղի ՅՇ հետազոտությամբ նկարագրվել է ձևավորված ներգանգային արյունակույտ 142 հիվանդների դեպքում, մնացած հիվանդների դեպքում ներգանգային վնասվածքային փոփոխությունները որակվել են որպես սուբարախնոիդալ կամ ներուղեղային արյունազեղում կամ գլխուղեղի սալջարդի օջախ, իսկ վիրահատության ժամանակ արդեն հայտնաբերվել է ներգանգային արյունակույտը: Գլխուղեղի ՅՇ դինամիկ հսկողություն իրականացվել է 14 հիվանդների շրջանում, որոնց դեպքում հայտնաբերվել է ներգանգային հեմատոմայի ձևավորում կամ մեծացում, որը հանգեցրել է գլխուղեղի սուր ճնշման:

Ինտենսիվ թերապիայի և ստացիոնար բուժման

տևողությունը եղել է 1-153 օր:

Վիրահատություններն իրականացվել են տարբեր ժամկետներում (աղ.4), ըստ որի՝ պայմանականորեն առանձնացվել են հիվանդների 3 խմբեր, որոնք վիրահատվել են ընդունվելուց հետո մինչև 3 ժամ՝ 81 հիվանդ, 3-5 ժամվա ընթացքում՝ 18 հիվանդ, 5 ժամից հետո՝ 52 հիվանդ:

Նեղ մասնագիտացված ԲԿ-ներում վնասվածքային բնույթի ներգանգային արյունակույտը 102 դեպքերում հեռացվել է ռեզեկցիոն կրանիէկտոմիայի միջոցով, 22 դեպքում՝ ոսկրապլաստիկ կրանիտոմիայի և 7 դեպքում՝ լայնացված ֆրեզային անցքի միջոցով (աղ.5):

Գլխուղեղի ճնշում առաջացնող վնասվածքային բնույթի սուր ներգանգային արյունակույտի ելքերը գնահատվել են Գլագոյի ելքերի սանդղակով (ԳԵՍ, Glasgow Outcome Scale) և Կառնոֆսկու սանդղակով (ԿՍ): Ըստ այդմ հիվանդները բաժանվել են 3 խմբի: Առաջին խմբում ընդգրկվել են այն հիվանդները (78 հիվանդ), որոնց դեպքում արյունակույտի ելքը ԳԵՍ-ով եղել է 5 բալ, իսկ ԿՍ-ով՝ 90-100 բալ, 2-րդ խմբում (48 հիվանդ)՝ ԳԵՍ-ով՝ 2-4 բալ, իսկ ԿՍ-ով՝ 10-80 բալ, 3-րդ խմբում՝ մահվան ելքով հիվանդները (25)՝ ԳԵՍ-ով՝ 1 բալ, իսկ ԿՍ-ով՝ 0 բալ: Առաջին խմբի հիվանդների շրջանում արյունակույտի ելքը պայմանականորեն եղել է լավ, 2-րդ խմբի հիվանդների շրջանում՝ բավարար, 3-րդ խմբի հիվանդների շրջանում՝ մահ (աղ. 3):

Հավաքագրված տվյալներն ու բոլոր չափանիշների արժեքները ծածկագրվել և մուտքագրվել են մեր կողմից մշակված համակարգչային տվյալների բազայում: Բազայում մուտքագրված տվյալները մշակվել են վիճակագրական SPSS 22.0 (Statistical Package for the Social Sciences - SPSS Inc, an IBM company, Chicago, Illinois, USA) ծրագրային փաթեթի միջոցով, որը հնարավորություն է տվել կիրառելու χ^2 թեստը: Նշված տվյալների վերլուծության հիման վրա ստեղծվել են աղյուսակներ: Հետազոտությունների արդյունքները վիճակագրորեն հավաստի են առաջին տեսակի սխալի հավանականության $p < 0,05$ դեպքում:

Արդյունքները և քննարկումը

Վերլուծության արդյունքներից պարզվել է, որ գլխուղեղի ճնշում առաջացնող վնասվածքային բնույթի սուր ներգանգային արյունակույտը միայն 43,0% (65) դեպքերում է կլինիկորեն դրսևորվում գիտակցության խանգարման սահմանային վիճակով, իսկ 57,0% (86)-ում՝ ոչ սահմանային վիճակով: Կլինիկական դրսևորման այսպիսի առանձնահատկությունները մեծ մասամբ հանգեցնում են ախտորոշման սխալների (17,2% (26)) և ներգանգային բարդությունների

Աղյուսակ 1

Վնասվածքային սուր ներզանգային արյունակույտի ախտորոշման սխալների, ներզանգային բարդությունների կախվածությունը գիտակցական խանգարումից

Ախտորոշում	Ներզանգային բարդություններ										Ընդամենը	
	բացակայություն					զարգացում						
	Ախտորոշման սխալ										n	%
	չկա		կա		ընդ.	չկա		կա		ընդ.		
n	%	n	%	n	n	%	n	%	n	n	%	
Ներզանգային արյունակույտ												
ոչ սահմանային	51	67,1	25	32,9	76	5	50,0	5*	50,0	10	86	57,0
սահմանային	35	79,5	9	20,5	44	18	85,7	3*	14,3	21	65	43,0
Ընդամենը	86	71,7	34	28,3	120	23	74,2	8	25,8	31	151	100,0

Ծանոթություն. * $\chi^2=4,51, p=0,03$:

Աղյուսակ 2.

Վնասվածքային սուր ներզանգային արյունակույտի ախտորոշման սխալները ՅՇ արդյունքներից

ՅՇ հետազոտությամբ ներզանգային արյունակույտ	Ախտորոշման սխալ				Ընդամենը	
	չկա		կա			
	n	%	n	%	n	%
չի հայտնաբերվել	0*	0,0	6*	100,0	6	4,1
հայտնաբերվել է	109*	76,8	33*	23,2	142	95,9
Ընդամենը	109	73,6	39	26,4	148	100,0

Ծանոթություն. * $\chi^2 = 16,73, p<0,0001$:

զարգացման (20,5% (31)): Հատկապես գլխուղեղի ճնշում առաջացնող վնասվածքային բնույթի սուր ներզանգային արյունակույտի այնպիսի կլինիկական դրսևորման դեպքում, երբ հիվանդները գիտակցության խանգարման «ոչ սահմանային» վիճակում են (աղ. 1):

Այսպես՝ աղյուսակ 1-ում ներկայացված տվյալների վերլուծության արդյունքներից ակնհայտ է, որ ներզանգային բարդություններով ներզանգային արյունակույտի ախտորոշման սխալները գիտակցության խանգարման ոչ սահմանային վիճակով (10) դրսևորման դեպքում եղել են հավաստիորեն ($\chi^2=4,51, p=0,03$) ավելի հաճախ (50,0% (5)), քան գիտակցության խանգարման սահմանային վիճակով (21) դրսևորման դեպքում (14,3% (3)): Ուստի, կարելի է ենթադրել, որ գիտացության խանգարման սահմանային վիճակով դրսևորվող ներզանգային արյունակույտի ախտորոշման սխալները հանգեցնում են ներզանգային բարդությունների զարգացման:

Գլխուղեղի ճնշում առաջացնող վնասվածքային բնույթի սուր ներզանգային արյունակույտի ախտորոշման սխալների նվազմանը մեծապես նպաստում է գլխուղեղի ՅՇ հետազոտությունը, այնուհանդերձ վերլուծության արդյունքներից պարզվել է, որ նույնիսկ այդ հետազոտությունն իրականացնելու դեպքում հնարավոր են ախտորոշման սխալներ:

Այսպես՝ ներզանգային արյունակույտի

պատճառով վիրահատված հիվանդներից 148-ի դեպքում իրականացվել է գլխուղեղի ՅՇ հետազոտություն (աղ. 2), որի արդյունքներով 4,1%-ի դեպքում (6) ներզանգային արյունակույտ չի հայտնաբերվել, և թույլ են տրվել ախտորոշման սխալներ (100,0% (6)): Ախտորոշման սխալները գլխուղեղի ՅՇ հետազոտությամբ ներզանգային արյունակույտ հայտնաբերելու դեպքում (142) առկա են եղել 23,2% (33) ($\chi^2 = 16,73, p<0,0001$): Ընդհանուր առմամբ (148), 26,4% դեպքերում են (39) թույլ տրվել ախտորոշման սխալներ, որոնք պայմանավորված են եղել վիրահատության ընթացքում հայտնաբերված ներզանգային վնասվածքային փոփոխությունների տեղակայումամբ, արտահայտվածության աստիճանով (12,8% (19)), ներզանգային արյունակույտի ներվիրահատական հայտնաբերումով (4,1% (6)) կամ ներզանգային արյունակույտի ձևավորումով (9,5% (14)): Վերջինս հայտնաբերվել է առաջնակի ՅՇ հետազոտությունից հետո 24 ժամերին կրկնակի ՅՇ հետազոտությամբ: Այսինքն՝ չնայած ներզանգային ախտաձևաբանական փոփոխությունների՝ դրանց զարգացումների մասին տեղեկատվությունը ստացվում է գլխուղեղի ՅՇ հետազոտությամբ, այնուամենայնիվ ոչ բոլոր դեպքերում է այն արտացոլում ներզանգային վնասվածքային փոփոխությունների տեղակայումն ու արտահայտվածության աստիճանը, որը կարող է

Աղյուսակ 3.

Վնասվածքային սուր ներզանգային արյունակույտի ելքի կախվածությունը գիտակցության խանգարումից

Գիտակցություն	Ելք						Ընդամենը	
	լավ		բավարար		բացասական		n	%
	n	%	n	%	n	%		
ոչ սահմանային	55	64,0	26	30,2	5*	5,8	86	57,0
սահմանային	23	35,4	22	33,8	20*	30,8	65	43,0
ընդամենը	78	51,7	48	31,8	25	16,6	151	100,0

Ծանոթություն. * $\chi^2=19,93, p<0,0001$:

Աղյուսակ 4.

Վնասվածքային սուր ներզանգային արյունակույտի ելքի կախվածությունը վիրահատության ժամկետից

Ելք	Վիրահատության իրականացման ժամկետները						Ընդամենը	
	0-ից մինչև 3 ժամ		3-5 ժամում		5 ժամից հետո		n	%
	n	%	n	%	n	%		
Գիտակցության խանգարման սահմանային վիճակում գտնվող հիվանդներ								
լավ	18	40,9	2	33,3	3	20,0	23	35,4
բավարար	17*	38,6	2*	33,3	3*	20,0	22	33,8
բացասական	9*	20,5	2*	33,3	9*	60,0	20	30,8
ընդամենը	44	67,7	6	9,2	15	23,1	65	100,0
Պարզ գիտակցություն, գիտակցության չափավոր կամ խորը մթազնում								
լավ	23	62,2	5	41,7	27	73,0	55	64,0
բավարար	13	35,1	6	50,0	7	18,9	26	30,2
բացասական	1	2,7	1	8,3	3	8,1	5	5,8
ընդամենը	37	43,0	12	14,0	37	43,0	86	100,0

Ծանոթություն. * $\chi^2=8,23, p=0,008$:

փոփոխվել 24 ժամվա ընթացքում, հայտնաբերվել վիրահատության ընթացքում կամ կրկնակի ՉՇ դինամիկ հսկողության շնորհիվ:

Բժշկական օգնության կազմակերպման, իրականացվող վիրահատության, նախա- և հետվիրահատական շրջանում անցկացվող ինտենսիվ թերապիայի կարևորությունն առավել մեծ չափով է ընդգծվում, եթե նկատենք, որ նեղ մասնագիտացված ԲԿ-ներում ներզանգային արյունակույտով մահացած հիվանդների ստացիոնար բուժման միջին տևողությունը կազմել է շուրջ 5-7օր («Արմենիա» ԲԿ-ում՝ 7,6±2,3 օր, «Էրեբունի» ԲԿ-ում՝ 5,8±1,5, «Սուրբ Գրիգոր Լուսավորիչ» ԲԿ-ում՝ 5,2±1,3 օր), այսինքն հիվանդները մահացել են մեծ մասամբ ոչ թե ընդունման առաջին 2 օրերին, այլ ավելի ուշ: Բուժական գործընթացի կազմակերպմանն առնչվող մոտեցումների շուրջ է ծավալվում ստորև ներկայացվող նյութի քննարկումը:

Դիտարկվել է ներզանգային արյունակույտի ելքերի կախվածությունն ընդունվելիս հիվանդի գիտակցության խանգարման արտահայտվածությունից: Այսպես՝ վիճակագրական վերլուծության արդյունքում պարզվել է (աղ. 3), որ բացասական կամ մահվան ելքերն ավելի

հաճախ են դիտվել գիտակցության խանգարման սահմանային վիճակ ունեցող հիվանդների (30,8%(20/65)) խմբում, քան ընդունվելիս գիտակցության նման խանգարումներ չունեցող հիվանդների (5,8% (5/86)) խմբում՝ $\chi^2=19,93, p<0,0001$:

Վիրահատության կատարման ժամկետի ազդեցությունը գլխուղեղի ճնշում առաջացնող վնասվածքային բնույթի սուր ներզանգային արյունակույտի ելքի վրա գնահատելու համար իրականացված վերլուծությամբ պարզվել է (աղ. 4), որ գիտակցության խանգարման սահմանային վիճակում եղող հիվանդների շրջանում բավարար (38,6%(17/44)) ելքը դիտվել է հավաստիորեն ($\chi^2=8,23, p=0,008$) ավելի հաճախ, երբ հիվանդը վիրահատվել է ընդունվելուն հաջորդող առաջիկա երեք ժամում, սակավ (33,3%(2/6))՝ 3-5 ժամերում, առավել քիչ՝ 5 ժամից հետո կատարված վիրահատության դեպքում (20,0% (3/15)):

Մահվան ելքեր նշվել են ավելի հաճախ հիվանդի ընդունվելուն հաջորդող 5 ժամից հետո կատարված վիրահատության դեպքում (60,0%(5)), սակավ՝ 3-5 ժամերին (33,3%(2)), ավելի պակաս՝ առաջին 3 ժամում վիրահատված հիվանդների շրջանում (20,5%(9)):

Աղյուսակ 5.

Վնասվածքային սուր ներզանգային արյունակույտի ելքը վիրահատական եղանակից

Ելք	Վիրահատական մուտք						Ընդամենը	
	1-ին խումբ		2-րդ խումբ		3-րդ խումբ			
	n	%	n	%	n	%	n	%
«Արմենիա» ԲԿ								
ԳԻՏՎԱՍ-ով ոչ սահամանային վիճակում գտնվող հիվանդներ								
լավ	0	0,0	18	72,0	7	28,0	25	55,5
բավարար	0	0,0	4	80,0	1	20,0	5	11,1
բացասական	0	0,0	3	100,0	0	0,0	3	6,7
Գիտակցության խանգարման սահմանային վիճակում գտնվող հիվանդներ								
լավ	0	0,0	4	57,1	3	42,9	7	15,6
բավարար	0	0,0	1	33,3	2	66,7	3	6,7
բացասական	0	0,0	2	100,0	0	0,0	2	4,4
ընդամենը	0	0,0	32	71,1	13	28,9	45	100,0
«Էրեբունի» ԲԿ								
ԳԻՏՎԱՍ-ով ոչ սահամանային վիճակում գտնվող հիվանդներ								
լավ	3	21,4	7	50,0	4	28,6	14	38,9
բավարար	3	60,0	2	40,0	0	0,0	5	13,9
բացասական	0	0,0	1	100,0	0	0,0	1	2,8
Գիտակցության խանգարման սահմանային վիճակում գտնվող հիվանդներ								
լավ	0	0,0	2	66,7	1	33,3	3	8,3
բավարար	1	10,0	7	70,0	2	20,0	10	27,8
բացասական	0	0,0	3	100,0	0	0,0	3	8,3
ընդամենը	7	19,4	22	61,1	7	19,4	36	100,0
«Սուրբ Գրիգոր Լուսավորիչ» ԲԿ								
ԳԻՏՎԱՍ-ով ոչ սահամանային վիճակում գտնվող հիվանդներ								
լավ	0	0,0	11	100,0	0	0,0	11	22,0
բավարար	0	0,0	15	93,8	1	6,2	16	32,0
բացասական	0	0,0	1	100,0	0	0,0	1	2,0
Գիտակցության խանգարման սահմանային վիճակում գտնվող հիվանդներ								
լավ	0	0,0	4	80,0	1	20,0	5	10,0
բավարար	0	0,0	5	100,0	0	0,0	5	10,0
բացասական	0	0,0	12	100,0	0	0,0	12	24,0
ընդամենը	0	0,0	48	96,0	2	4,0	50	100,0

Այսինքն, անհրաժեշտ է գլխուղեղի ճնշում առաջացնող վնասվածքային բնույթի սուր ներզանգային արյունակույտով հիվանդի վիրահատության կատարման օպտիմալ ժամկետ է առաջին 3 ժամը:

Վերլուծվել է նեղ մասնագիտացված ԲԿ-ներում ներզանգային արյունակույտի ելքի կախվածությունը վիրահատական եղանակների ընտրությունից և հիվանդների գիտակցության խանգարման մակարդակից (աղ. 5):

ԳԻՏՎԱՍ-ով հիվանդները վերոնշյալի պես բաժանվել են 2 խմբի: Ներզանգային արյունակույտի հեռացումն իրականացվել է վիրահատական տարբեր եղանակներով՝ ռեզեկցիոն կրանիէկտոմիայի, լայնացված ֆրեզային անցքի, ոսկրապլաստիկ կրանիոտոմիայի միջոցով: Ըստ այդմ՝ հիվանդները բաժանվել են 3 խմբի: Առաջին խմբում ընդգրկվել են այն հիվանդները, որոնց դեպքում ներզանգային

արյունակույտը հեռացվել է լայնացված ֆրեզային անցքով, երկրորդում՝ ռեզեկցիոն կրանիէկտոմիայով, 3-րդ խմբում՝ ոսկրապլաստիկ կրանիոտոմիայով: Ստացված արդյունքներից պարզվել է, որ էական տարբերություն չկա, թե ինչ եղանակով են վիրահատվել հիվանդները, չնայած բոլոր մահացած հիվանդների դեպքում ներզանգային արյունակույտը հեռացվել է ռեզեկցիոն կրանիէկտոմիայի միջոցով: Առկա մոտեցումները տարբեր են: Նախընտրելի են առավել խնայողական վիրահատությունները:

Եզրակացություն

Գլխուղեղի ճնշում առաջացնող վնասվածքային բնույթի սուր ներզանգային արյունակույտի ելքերի վրա էական ազդեցություն ունեն կլինիկական մենեջմենթի հայտնաբերված առանձնահատկությունները:

ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ՑԱՆԿ

1. Абдурасулов Ф.Х., Кариев Ш.М., Усмонов Л.А. К лечению множественных травматических внутричерепных гематом // Российский нейрохирургический журнал им. Поленова / СПб., 2014, т. VI, с. 294-298
2. Балябин А.В. Варианты хирургической тактики при травматическом сдавлении головного мозга // Автореф. дисс. ... канд. мед. наук / М., 2012, 21 с.
3. Балябин А.В., Яшин К.С. Возможности консервативного лечения травматического сдавления головного мозга // Российский нейрохирургический журнал им. Поленова / СПб., 2014, т. VI, с. 21
4. Пилипенко Г.С., Сирко А.Г., Ионов Т.А., Кирпа И.Ю., Марченко А.А. Пути оптимизации лечения острых травматических гематом у больных в коматозном состоянии // Российск. нейрохирург. журн. им. Поленова / СПб., 2014, т. VI, с. 365-366
5. Фраерман А.П. Декомпрессивная и резекционная трепанация черепа при черепно-мозговой травме- идентичные понятия? // Российск. нейрохирург. журн. им. Поленова / СПб., 2014, т. VI, с. 38
6. Чудин В.И., Кушнирук П.И., Медведев В.Г. Вопросы организации лечения больных с ушибами головного мозга в стационарах г. Волгограда и обл. // Российск. нейрохирург. журн. им. Поленова / СПб., 2013, т. V, с. 382
7. Agrawal D., Saini R., Singh P.K., Sinha S., Gupta D.K., Satyarthee G.D., Misra M.C. Bedside computed tomography in traumatic brain injury: Experience of 10000 consecutive cases in neurosurgery at a level 1 trauma center in India // Neurol India, 2016, 64:62-65
8. Gregson B.A., Rowan E.N., Mitchell P.M., Unterberg A., McColl E.M., Chambers I.R., McNamee P., Mendelow A.D. Surgical trial in traumatic intracerebral hemorrhage (STITCH (Trauma)): study protocol for a randomized controlled trial, Trials 2012, 13:193
9. Grille P., Tommasino N. Decompressive craniectomy in severe traumatic brain injury: prognostic factors and complications. Rev. Bras. Ter. Intensiva, San Paulo, 2015, 27(2):113-118
10. Hartings J.A., Vidgeon S., Strong A.J., Zacko C., Vagal A., Andaluz N., Ridder T., Stanger R., Fabricius M., Mathern B., Pahl C., Tolia C.M., Bullock M.R. Surgical management of traumatic brain injury: a comparative-effectiveness study of 2 centers. J. Neurosurg., 2014 Feb; 120(2):434-46
11. Honeybul S., Ho K.M. The current role of decompressive craniectomy in the management of neurological emergencies. Brain Injury, 2013, 27:9, 979-991
12. Katz D.I., Cohen S.I., Alexander M.P. Mild traumatic brain injury. Handb. Clin. Neurol., 2015;127:131-56
13. Kochanek P.M., Bramlett H.M., Dixon C.E., Shear D.A., Dietrich W.D., Schmid K.E., Tortella F.C. Approach to modeling, therapy evaluation, drug selection, and biomarker assessments for a multicenter pre-clinical drug screening consortium for acute therapies in severe traumatic brain injury: operation brain trauma therapy. Journal of Neurotrauma, 2016, 33(6), 513-522
14. Morries L.D., Cassano P., Henderson T.A. Treatments for traumatic brain injury with emphasis on transcranial near-infrared laser phototherapy. Neuropsychiatr. Dis. Treat., 2015, Aug 20;11:2159-75
15. Whitmore R.G., Thawani J., Grady S.M., Levine J.M., Sanborn M., Stein S.C. Is aggressive treatment of traumatic brain injury cost-effective? Journal of Neurosurgery, 2012, 116:5, p. 1106-1113

РЕЗЮМЕ

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО МЕНЕДЖМЕНТА ОСТРЫХ ТРАВМАТИЧЕСКИХ ВНУТРИЧЕРЕПНЫХ ГЕМАТОМ С КОМПРЕССИЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Мирзоян А.О.¹, Айрапетян А.К.², Егунян М.А.¹, Патрикян Д.А.¹

¹ ЕГМУ, Кафедра нейрохирургии

² ЕГМУ, Кафедра общественного здоровья

Ключевые слова: *головной мозг, травматическая острая внутричерепная компрессия, гематома, клинический менеджмент, особенности.*

Подходы клинического менеджмента острых внутричерепных гематом, касающиеся разработки и проведения диагностики и лечебной тактики, выборов хирургических методов, а также сроков проведения операции, остаются дискуссионными.

Целью работы является оценка влияния подходов клинического менеджмента на исход острых травматических внутричерепных гематом с компрессией головного мозга.

Первичным материалом служили данные, касающиеся организации и оказания медицинской помощи в медицинских центрах (МЦ) города Еревана и областных центров (Гюмри, Ванадзор, Капан), зарегистрированные в историях

болезней и операционных регистрационных журналах. В Ереване исследования проводились в трех узкоспециализированных МЦ - "Армения", "Эребуни" и "Святой Григорий Просветитель", а в областных центрах - в соответствующих одноименных МЦ. В исследование были включены 151 больной с острой травматической внутричерепной гематомой с компрессией головного мозга, которые были оперированы в разные сроки и разными хирургическими методами. Статистический анализ первичного материала осуществлен с применением компьютерной программы SPSS 22.0 (статистический пакет для социальных наук).

Заключение. Выявленные особенности клинического менеджмента имеют существенное влияние на исход острых травматических внутричерепных гематом с компрессией головного мозга.

SUMMARY

PECULIARITIES OF CLINICAL MANAGEMENT OF ACUTE TRAUMATIC INTRACRANIAL HEMATOMAS WITH COMPRESSION OF THE BRAIN

Mirzoyan H.H.¹, Hayrapetyan A.K.², Yeghunyanyan M.A.¹, Patrikyan D.A.¹

¹ YSMU, Department of Neurological Surgery

² YSMU, Department of Public Health

Keywords: *brain, traumatic intracranial acute compression, hematoma, clinical management, peculiarities.*

The approaches of clinical management of acute intracranial hematomas, concerning the development and conduct of diagnostics and treatment tactics, the election of surgical methods and the timing of the operation, remain controversial.

In the work the goal was to assess the impact of approaches to clinical management on outcomes of acute traumatic intracranial hematoma with brain compression.

The primary material of the study is based on data relating to the organization and delivery of health care in medical centres (MCs) of the city of Yerevan and in the regional centers of Gyumri, Vanadzor, Kapan that are registered in histories and

operating logs. In the city of Yerevan the study was conducted in three specialized MCs “Armenia”, “Erebuni”, “St. Gregory the Illuminator”, and in the regional centers it was conducted in the homonymous MCs. The study included 151 patients with acute traumatic intracranial hematoma with compression of the brain. They were operated by different surgical methods and in different time. Statistical analysis of the primary research material was carried out using the computer program «SPSS 22.0» (statistical package for social Sciences).

Conclusion. The features of the clinical management have a significant impact on the outcomes of acute traumatic intracranial hematoma with brain compression.

О СОВРЕМЕННЫХ ПОДХОДАХ ПРОТИВОВИРУСНОГО ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОГО ИНФЕКЦИОННОГО МОНОНУКЛЕОЗА ЭПШТЕЙН-БАРР ВИРУСНОЙ ЭТИОЛОГИИ

Мкртчян А.А., Гюлазян Н.М., Шмавонян М.В., **Асоян А.В.**
ЕГМУ, Кафедра инфекционных болезней
Инфекционная клиническая больница «Норк»

Ключевые слова: *инфекционный мононуклеоз, вирус Эпштейна-Барр, ацикловир, валацикловир, рекомбинантный интерферон α -2b.*

Одной из актуальных проблем современной медицины является высокая инфицированность населения вирусом Эпштейна-Барр (ВЭБ) - одним из представителей оппортунистических возбудителей. Эпштейн-Барр вирусная инфекция (ЭБВИ) практически повсеместно распространена благодаря способности поддерживать латентную инфекцию в организме в течение всей его жизни и периодически реактивироваться, не вызывая выраженных клинических проявлений. Инфицированность мирового населения составляет более 90% [27]. Практикующие врачи в повседневной практике чаще сталкиваются с клинически манифестными формами первичной ЭБВИ в виде острой, как правило, не верифицированной респираторной инфекции (более 40% случаев) или инфекционного мононуклеоза (ИМ) (около 18% всех заболеваний) [25,29].

В развивающихся странах дети приобретают ЭБВИ на первом году жизни, в развитых странах инфицирование происходит в подростковом возрасте. В мире сероконверсия в среднем происходит в 3-4 года [27]. Клинические проявления зависят от возраста первичного контакта с инфекционным агентом. При заражении в раннем детстве клиника ЭБВИ стертая или, как правило, отсутствует, в то время как в школьном и подростковом возрасте развивается классическая картина ИМ: фебрильная лихорадка, тонзиллит, лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, атипичные мононуклеары в крови. Наиболее тяжелое течение острого ИМ ВЭБ этиологии наблюдается у лиц старше 24 лет [7].

Первичная ЭБВИ преимущественно протекает доброкачественно и заканчивается выздоровлением [10,29]. Однако в 10-25% случаев первичное бессимптомное инфицирование ВЭБ и острая ЭБВИ могут иметь неблагоприятные последствия [12,18,19] с формированием лимфопролиферативных и онкологических заболеваний, синдрома хронической усталости,

ВЭБ-ассоциированного гемофагоцитарного синдрома и др. [12,19,28,30,33]. Накопленные за последний период знания свидетельствуют об огромной роли ВЭБ в инфекционной, онкологической и иммунологической патологии человека. Несмотря на это до сих пор нет четких критериев, позволяющих прогнозировать исход первичного инфицирования ВЭБ, и патогенетически обоснованной схемы лечения больных, а имеющиеся рекомендации часто противоречат друг другу.

По мнению многих исследователей, лечение острого ИМ ВЭБ этиологии не требует назначения специфической терапии [21,31]. Противовирусные препараты обычно не рекомендуются, так как отсутствуют данные, подтверждающие их клиническую эффективность [26]. С другой стороны, многие авторы считают, что неосложненный ИМ не требует назначения противовирусного лечения, а применение адекватной противовирусной терапии показано в случае тяжелых или осложненных форм инфекции и у иммунокомпрометированных пациентов. Однако это положение достаточно спорно, так как в первые дни при выборе тактики лечения далеко не всегда понятна истинная тяжесть заболевания, а осложнения ИМ формируются обычно только в конце острого периода. Кроме того, ряд тяжелых, а порой угрожающих жизни осложнений, таких как злокачественные лимфопролиферативные синдромы, могут развиваться через много лет после первичного инфицирования, в связи с чем значение адекватного противовирусного лечения при острой ЭБВИ сложно переоценить.

Принципами терапии острого ИМ являются комплексный характер, применение этиотропных препаратов, непрерывность, длительность и преемственность лечебных мероприятий на этапах «стационар → поликлиника → реабилитационный центр», контроль клиничко-лабораторных показателей. В настоящее время известен большой перечень препаратов, являющихся ингибиторами репликации ВЭБ в культуре клеток [23].

Однако единого подхода к назначению противови-

русной терапии острой ЭБВИ не существует, хотя есть ряд препаратов, которые применяются для лечения хронических форм заболевания: противогерпетические средства, препараты интерферонов (ИФН) и индукторы ИФН, инозин пранобекс (гропринозин) и т.д. [9]

Нашей целью является обобщение имеющихся данных относительно противовирусной терапии острого ИМ ВЭБ этиологии.

Среди первых препаратов, предложенных для лечения острого ИМ ВЭБ этиологии, были ациклические нуклеозиды: ацикловир (ACV), валацикловир, ганцикловир, фамцикловир [23].

Наиболее изученным с этой точки зрения является ACV, который был первым синтетическим ациклическим аналогом нуклеозида гуанозина, созданным в 1974 г. «Wellcome Foundation Ltd.». Механизм действия ACV заключается в конкурентном взаимодействии с вирусной тимидинкиназой путем последовательного фосфорилирования с образованием моно-, ди- и трифосфата. Трифосфат ациклического нуклеозида ингибирует ДНК-полимеразу, включаясь вместо дезоксигуанозина с помощью вирусной тимидинкиназы в ДНК вирусов, и подавляет их репликацию. В инфицированной клетке в процессе копирования «материнской» вирусной ДНК этот псевдонуклеозид после трехшагового фосфорилирования, выполненного на первом этапе вирусной тимидинкиназой (гуанилаткиназой), а на втором и третьем этапах – клеточной тимидинкиназой, подхватывается вирусной ДНК-полимеразой и встраивается в цепи строящихся ДНК для «дочерних» вирусных частиц. В связи с тем, что ACV лишен, в отличие от природного гуанозина 3'-гидроксильной группы, необходимой для присоединения к нему следующего нуклеозида из состава цепи, этот процесс обрывается в самом начале при его раннем включении в цепи ДНК, останавливается сборка «дочерних» вирусных ДНК, и новые вирусные частицы просто не формируются. Очень важно, что ACV, будучи включенным в какой-либо участок новой ДНК, впоследствии никогда не заменяется естественным гуанозином [2]. При остром ИМ у взрослых ACV назначается в дозе 800 мг перорально 5 раз в сутки через равные интервалы времени на протяжении 10 дней. При тяжелых или осложненных формах инфекции целесообразно в/в введение ACV в дозе 10 мг/кг, разделенной на три введения с интервалом в 8 ч, на протяжении 7-10 дней [3].

Клиническая эффективность ACV и изменения лабораторных показателей были изучены у взрослых,

детей, а также иммунокомпрометированных пациентов. Ниже представлены данные ряда исследований, проведенных с целью изучения применения ACV в качестве этиотропного средства при лечении острого ИМ ВЭБ этиологии.

Результаты проведенных исследований разноречивы. Так, в отчетах многочисленных многоцентровых рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых клинических исследований, проведенных в Швеции, Италии, Великобритании, Германии, Бразилии, Тайване, Австралии и США, указывается на хороший клинический эффект и снижение репликации ВЭБ на фоне 7-дневного курса терапии ACV. Однако после прекращения лечения исследователи отмечали возобновление репликации ВЭБ, которое сохранялось до 6 месяцев катamnестического наблюдения [16,34,35,37].

По данным некоторых исследований, применение ACV не приводило к достоверному уменьшению выраженности отдельных клинических симптомов, таких как продолжительность лихорадки, лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, потеря веса и отечность миндалин. Мета-анализ контролируемых испытаний по оценке роли ACV в лечении острого ИМ показал отсутствие клинической эффективности при сравнении с плацебо, вследствие чего был сделан вывод, что клинические данные не поддерживают применение ACV при остром ИМ [26].

В одном двойном слепом исследовании 56 больных с острым ИМ были рандомизированы для перорального лечения ACV (по 800 мг 5 раз в день) или плацебо в течение 7 дней. У всех больных были определены клинические, вирусологические и иммунологические показатели в течение 6-и месяцев. Во время лечения отмечалось значительное снижение ($p < 0,001$) выделения ВЭБ со слюной. Однако через неделю после прекращения лечения уровень вируса в ротоглотке снова достиг исходного уровня, не было отмечено также никакого клинического эффекта [14].

В другом двойном слепом рандомизированном исследовании с участием 31 пациента с острым ИМ была оценена эффективность внутривенного лечения ACV (10 мг/кг) по сравнению с плацебо. Динамика клинических признаков, а также выделения вируса из слюны и антительного ответа были оценены до, во время и через определенные промежутки времени в течение 6 месяцев после лечения. ACV значительно ($p < 0,001$), но временно тормозил выделение ВЭБ в ротоглотке. Однако гуморальный и клеточный иммунный ответ, в

том числе развитие вирусной латенции не отличались в 2 группах. Не были статистически значимыми ($p > 0,05$) различия в отношении отдельных клинических симптомов или лабораторных показателей между 2 группами. Однако, при обобщении данных, касающихся продолжительности лихорадки, увеличения миндалин, фарингита и самочувствия пациента, эффект лечения ACV был очевиден ($p \leq 0,01$) [22].

В сообщении Yao Q.Y. описывались 2 исследования, изучающих механизмы персистенции ВЭБ в организме, с целью выявления взаимосвязи между носительством вируса в системе В-клеток и продолжением его репликации в эпителии ротоглотки. Уровни ВЭБ были исследованы у 21 пациента с острым ИМ до, во время и после лечения ACV. Препарат перорально в течение 10 дней получали 12 пациентов, и внутривенно в течение 5 дней с последующим 10-дневным пероральным курсом - 9 пациентов. ВЭБ, обнаруживаемый в мазках ротоглотки пациентов на изначально высоком уровне, почти полностью исчезал во время лечения ACV, однако после лечения высокий уровень вируса в ротоглотке восстанавливался, в то время как количество вирус-инфицированных В-клеток в крови не изменилось [37].

В результате мета-анализа 5-ти рандомизированных контролируемых испытаний (РКИ) с участием 339 пациентов с острым ИМ было сделано заключение об отсутствии клинической эффективности ACV при лечении заболевания, несмотря на его хорошую вирусологическую активность. В конце лечения отмечалось значимое снижение выделения ВЭБ в ротоглотке ($p < 0,00001$), однако спустя 3 недели после прекращения лечения никакой разницы в выделении вируса не наблюдалось в группе ACV и плацебо. Не было существенного различия также относительно побочных эффектов в группах больных. ACV вводили внутривенно в 2-х РКИ, которые включали пациентов с более тяжелой формой заболевания, и перорально - в остальных 3-х, которые включали пациентов с легкой и средне-тяжелой формой болезни. Такое лечение не имело существенного или последовательного клинического преимущества [34].

На основании подтвержденной *in vitro* противовирусной активности ACV по отношению к ВЭБ было проведено пилотное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование ACV для лечения острого ИМ. В исследование были включены только пациенты с тяжелой формой болезни, нуждающиеся в госпитализации. 10 пациентов с подтвержденным диагнозом

получили плацебо, столько же - ACV внутривенно. Предварительные данные показали, что препарат временно подавляет выделение вируса в ротоглотке, но не оказывает никакого влияния на генерацию лимфоцитов в периферической крови. Препарат не влиял на такие симптомы, как спленомегалия, увеличение лимфатических узлов, лихорадка и фарингит [32].

Эффективность перорально назначенного ACV для терапии острого ИМ была также оценена в многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании с участием 120 больных, которые получили ACV (600 мг) или плацебо 5 раз в день, в течение 10 дней. Анализ средних значений и времени разрешения лихорадки, лимфаденопатии, изменения веса, гепатомегалии, спленомегалии, функциональных тестов печени, атипичных лимфоцитов, длительности постельного режима, улучшения самочувствия, времени возврата к нормальной деятельности не выявило существенных различий. Таким образом, в ходе данного исследования не было выявлено никаких доказательств влияния ACV на клиническое течение ИМ, однако отмечалась тенденция к подавлению экскреции ВЭБ в ротоглотке [35].

По данным сообщения Andersson J., Ernberg I., как пероральное, так и внутривенное введение ACV в течение 7 дней на ранних стадиях острого ИМ вызвало торможение репликации ВЭБ в ротоглотке, однако наблюдалось незначительное влияние на клинические симптомы. У 9 из 11 пациентов с тяжелой формой ИМ сочетание внутривенного ACV и преднизолона в течение 10 дней вызвало выраженный клинический эффект в отношении фарингеальных симптомов и лихорадки. Несмотря на это, при обобщении результатов исследования об эффективности ACV не сообщалось, но терапия ACV может рассматриваться на ранней стадии, когда ВЭБ индуцирует активацию поликлональных В-клеток [16].

Одно из исследований было посвящено изучению совместного применения ACV в дозе по 800 мг 5 раз в день (внутри) и преднизолона в дозе 0,7 мг/кг в сутки в течение 4 дней с уменьшением дозы на 0,1 мг/кг/сутки в последующие 6 дней [26]. Эффективность комбинированной терапии была сравнена с монотерапией ACV в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании у 94 пациентов. Это исследование показало, что добавление преднизолона не оказывает существенного влияния на общую продолжительность заболевания, боль в горле, потерю веса или продолжительность периода потери трудоспособности. Таким образом,

согласно данным этого исследования АСV в сочетании с преднизолоном ингибирует репликацию ВЭБ в эпителии ротоглотки, но не влияет на продолжительность клинических симптомов или развитие ВЭБ-специфического клеточного иммунитета [26].

Согласно данным статьи Andersson J., аналоги нуклеозидов, такие как АСV и ганцикловир, и ингибиторы ДНК-полимеразы (фоскарнет), несмотря на то, что имеют подтвержденное противовирусное действие и подавляют репликацию ВЭБ в ротоглотке, они не оказывают никакого влияния на тяжесть или длительность острого ИМ, для которого в настоящее время нет установленного лечения [15].

Было изучено также влияние валацикловира (вальтрекс) у пациентов с острым ИМ. Препарат представляет собой L-валиловый эфир АСV. Эфирная «надстройка» обеспечивает высокий уровень всасываемости перорально используемого препарата, повышая его биодоступность в 4-5 раз по сравнению с АСV, при полном сохранении уникально высокого уровня безопасности и переносимости АСV. Механизмы действия вальтрекса и АСV отличаются только на первом этапе: в кишечнике и печени вальтрекс гидролизуется под действием фермента кишечника валацикловиригидролазы и освобождается от своей эфирной «надстройки», превращаясь в АСV, который в дальнейшем включается в синтез дефектных ДНК новых поколений вируса.

В одном из исследований 20 студентов колледжа были пролечены Валацикловиром или плацебо в течение 14 дней. По окончании лечения результаты показали незначительное снижение по баллам тяжести заболевания и снижение экскреции ВЭБ со слюной. Однако, небольшая выборка и недостаточно убедительная эффективность терапии делают выводы данного исследования клинически незначимыми [17].

Существуют отдельные публикации о целесообразности назначения Валацикловира в высокой дозе (3 г/сут перорально) в течение 1 месяца при реактивированных формах ЭБВИ с последующим переходом на поддерживающую терапию Валацикловиром в дозе 1 г/сут в течение 1-3 месяцев. Такая терапия более эффективна, чем лечение АСV, однако даже она дает непостоянный эффект [3].

В другом исследовании была изучена фармакокинетика (в плазме и смывах ротоглотки) и фармакодинамика АСV у 8 пациентов, получавших Валацикловир в дозе по 1500 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней. Вирусологические и клинические показатели оценивались в течение 12 дней. Количество ДНК ВЭБ

в смывах ротоглотки и крови, а также тяжесть заболевания уменьшились во время лечения. После лечения происходило восстановление выделения вируса в смывах ротоглотки, но не в крови, однако, симптомы заболевания продолжали регрессировать. Эти результаты являются основой для дальнейших исследований валацикловира для лечения острого ИМ ВЭБ этиологии [36]. Проведенные исследования показали, что АСV и валацикловир могут уменьшать выделение ВЭБ со слюной. Однако при этом количество инфицированных В-лимфоцитов почти не уменьшается, а скорость инволюции патологических симптомов заболевания недостоверна. Кроме того, уровень вирусной репликации снижается, но возвращается к исходному после прекращения лечения [3,36].

По мнению одних авторов, ВЭБ-тимидинкиназа не фосфорилирует АСV и ганцикловир, поэтому эти препараты неэффективны при лечении ЭБВИ [3,35]. Еще одна из возможных причин неэффективности таких противовирусных препаратов, как АСV и валацикловир, кроется в цикле развития ВЭБ, в котором ДНК вируса имеет линейную либо циркулярную (эписома) структуру и размножается в ядре клетки хозяина. Активная репликация вируса происходит при продуктивной (литической) стадии инфекционного процесса (ДНК ВЭБ линейной формы). При острой ЭБВИ и активации хронической ЭБВИ происходит цитолитический цикл развития вируса, при котором он запускает экспрессию собственных ранних АГ и активирует некоторые гены клеток макроорганизма, продукты которых участвуют в репликации ВЭБ. При латентной ЭБВИ ДНК вируса имеет вид эписомы (круговой суперспиральный геном), находящейся в ядре. Циркулярный геном ДНК ВЭБ характерен для CD21+ лимфоцитов, в которых практически не наблюдается литической стадии инфекционного процесса даже при первичном инфицировании вирусом, а ДНК воспроизводится в виде эписомы синхронно с клеточным делением инфицированных клеток. Гибель пораженных ВЭБ В-лимфоцитов связана не с опосредованным вирусом цитолизом, а с действием цитотоксических лимфоцитов [2]. По мнению других авторов, если под действием каких-либо факторов (например, иммуномодуляторов) удастся перевести ДНК ВЭБ из эписомы в активную репликативную форму, т.е. активировать литический цикл вируса, то в этом случае можно ожидать клинический эффект от противовирусной терапии [14]. Авторы высказываются про отсутствие необходимости включения АСV в протокол лечения острого ИМ ВЭБ этиологии, так как ВЭБ не-

регулярно кодирует фермент тимидинкиназу [35,36]. Не менее важным является и тот факт, что большинство симптомов ЭБВИ связаны не с прямым цитопатическим действием вируса в инфицированных тканях, а с опосредованным иммунопатологическим ответом ВЭБ-инфицированных В-лимфоцитов, циркулирующих в крови и находящихся в клетках пораженных органов. Именно с этим, возможно, связано то, что аналоги нуклеозидов (АСV, ганцикловир и др.) и ингибиторы полимеразы (фоскарнет), подавляющие репликацию ВЭБ и уменьшающие содержание вируса в слюне (но не санирующие ее полностью), не оказывают клинического эффекта на тяжесть и продолжительность симптомов ЭБВИ [2]. К недостаткам аналогов нуклеозидов относится также узкий спектр действия и формирование резистентных штаммов вирусов. Например, часто встречаемая устойчивость к АСV связана с модификацией структуры тимидинкиназы и мутацией генов, кодирующих структуру ДНК-полимеразы.

Таким образом, единого мнения об эффективности АСV в отношении ВЭБ среди исследователей не существует [2].

Другим препаратом, предлагаемым для этиотропного лечения острого ИМ ВЭБ этиологии является рекомбинантный ИНФ α -2b. Применение рекомбинантного ИФН α -2b (виферон, кипферон, реаферон-ЕС-липинт) приводит к более быстрому купированию клинических симптомов острого ИМ и нормализации лабораторных показателей за счет торможения репликации вирусов с помощью активации эндонуклеазы и разрушения вирусной матричной РНК. Эта группа препаратов хорошо сочетается с симптоматической терапией, отличается высокой безопасностью и хорошей переносимостью [4,6].

Ряд авторов считает, что эффективно включение в схему лечения различных иммуностимуляторов (индукторов ИФН) [24,5]. Наиболее изученным среди них является циклоферон. Активный компонент препарата (N-метилглюкаминавая соль акридонуксусной кислоты) обладает противовирусным, иммуномодулирующим, противовоспалительным эффектами, стимулирует как клеточный, так и гуморальный иммунитет [1,11]. Механизм действия циклоферона состоит в прямом противовирусном действии вследствие нарушения репликации вирусов и блокирования встраивания вирусной ДНК или РНК в капсиды. Кроме прямого противовирусного действия циклоферон оказывает и опосредованное (через систему ИФН) противовирусное действие. Препарат активирует собственную им-

мунную систему, нормализует Th1/Th2 тип иммунного ответа. Под действием циклоферона индуцируется синтез ИФН иммунокомпетентными клетками (моноцитами, макрофагами, лимфоцитами и купферовскими клетками печени). Побочные действия циклоферона не описаны. Преимуществом индукторов является то, что они не приводят к образованию в организме антител к ИФН и большей частью низкоаллергенны, вызывая пролонгированную продукцию ИФН.

Однако существует и противоположное мнение, что иммуностимулирующая терапия в острый период ИМ нецелесообразна, поскольку нет необходимости в дополнительной стимуляции уже развившегося иммуноопосредованного воспаления [38].

В последние годы появилось несколько работ по применению инозина пранобекс (гропринозин) при остром ИМ ВЭБ этиологии. Препарат подавляет синтез вирусных белков и тормозит репликацию широкого спектра ДНК- и РНК-содержащих вирусов, в том числе ВЭБ [8]. Противовирусное действие гропринозина обусловлено тем, что инозин-оротовая кислота встраивается в полирибосомы пораженной вирусом клетки и угнетает присоединение адениловой кислоты к вирусной информационной РНК, нарушая синтез вирусной иРНК (дефект транскрипции) и связывание с вирусной иРНК (дефект трансляции). Препарат обладает также иммунокорректирующей активностью – модулирует иммунный ответ по клеточному типу, стимулирует продукцию антител, цитокинов, ИФН, повышает функциональную активность макрофагов, нейтрофилов и NK-клеток; предохраняет пораженные клетки от поствирусного снижения синтеза белка [20]. В одном исследовании эффективность этиотропной терапии была оценена в двух группах больных. Пациенты 1-й группы (38 человек) получали инозин пранобекс Гропринозин в сочетании с рекомбинантным ИФН α -2b (в виде суппозиториев), специфическими иммуноглобулинами и гепатопротекторами; больные 2-й группы (23 пациента) – терапию с рекомбинантным ИФН α -2b, специфическими иммуноглобулинами и гепатопротекторами. Анализ полученных данных показал, что на фоне комбинированной терапии положительная динамика клинических показателей была более значимой – за время лечения острые респираторные инфекции наблюдались лишь у 18,4 % больных 1-й группы и у 52,2 % больных 2-й группы ($p < 0,05$). На фоне терапии с применением гропринозина наблюдалось более быстрое исчезновение серологических маркеров репликации [8].

Итак, анализ данных многочисленных исследований по применению ACV в качестве противовирусной терапии при остром ИМ ВЭБ этиологии показал, что в настоящее время нет единого мнения в отношении его назначения. Исследования эффективности других препаратов (ИФН и индукторы ИФН, гропринозин), предлагаемых для терапии острого ИМ ВЭБ этиологии,

малочисленны и не доказательны.

Таким образом, лечение острого ИМ ВЭБ этиологии остается **нерешенной** проблемой, что предполагает поиск нового более эффективного противовирусного препарата, обладающего также противовоспалительным действием и модулирующим влиянием на функциональную активность системы интерферона.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бажанова Е. Д. Циклоферон: механизм действия, функции и применение в клинике // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2012. – Т. 75. – №. 7. – С. 40-44.
2. Егорова Н. Ю. и др. Инфекционный мононуклеоз у детей: диагностика, лечение и наблюдение в катамнезе // Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum. – 2010. – №. 4. – С. 73-79.
3. Казмирчук В.Е., Мальцев Д.В. Институт иммунологии и алергологии Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца // Диагностика и лечение инфекции, вызванной Эпштейна-Барр вирусом (вирусом герпеса человека 4 типа). Методические рекомендации в номере 4 за июнь 2011 года, стр. 69-75.
4. Климанова Е. М. и др. Опыт применения РЕАФЕРОН-ЕС-ЛИПИНТА в терапии детей с инфекционным мононуклеозом // Поликлиника. – 2009. – Т. 2. – С. 76-77.
5. Краснов В.В., Котлярова Е.В., Обрядина А.П., Кузенкова Л.А., Щербаклова Л.И. Этиопатогенетические особенности инфекционного мононуклеоза у детей, эффективность иммуноотропной терапии // Профилактическая и клиническая медицина. 2009. №3. С. 202-206.
6. Крамарь Л. В., Карпухина О. А., Арова А. А. Комплексная оценка функционального состояния печени в остром периоде инфекционного мононуклеоза у детей // Волгоградский научно-медицинский журнал. – 2011. – №. 1.
7. Львов Н.Д., Мельниченко А.В. и др. Клинические рекомендации (протокол больных) «Инфекционный мононуклеоз у взрослых» ФГБУ «НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского» МЗ РФ. - (2014):15
8. Онищенко Г. Г. и др. Иммунобиологические препараты и перспективы их применения в инфектологии // М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ. – 2002. – Т. 608.
9. Осипова Л. С. Особенности течения и лечения инфекции, вызванной вирусом Эпштейна-Барр // Новости медицины и фармации. – 2011. – №. 18. – С. 6-7_m.
10. Поляков В. Е. и др. Инфекционный мононуклеоз (болезнь Филатова) у детей и подростков // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 1998. – Т. 6. – С. 50-54.
11. Романцов М. Г., Горячева Л. Г., Коваленко А. Л. Циклоферон-опыт применения в детской практике // Детские инфекции. – 2008. – Т. 7. – №. 4.
12. Симованян Э. и др. Эпштейна-Барр вирусная инфекция у детей: совершенствование программы диагностики и лечения // Детские инфекции. – 2016. – Т. 15. – №. 1.
13. Шестакова И. В., Юшук Н. Д. Современные подходы к лечению Эпштейна-Барр вирусной инфекции у взрослых // Лечащий врач. – 2011. – Т. 2. – С. 98-103.
14. Andersson J. et al. Acyclovir treatment in infectious mononucleosis: a clinical and virological study // Infection. – 1987. – Т. 15. – С. 514-520.
15. Andersson J. Clinical and immunological considerations in Epstein-Barr virus-associated diseases // Scandinavian journal of infectious diseases. Supplementum. – 1996. – Т. 100. – С. 72-82.
16. Andersson J., Ernberg I. Management of Epstein-Barr virus infections // The American journal of medicine. – 1988. – Т. 85. – №. 2A. – С. 107-115.
17. Balfour H. H. et al. A virologic pilot study of valacyclovir in infectious mononucleosis // Journal of clinical virology. – 2007. – Т. 39. – №. 1. – С. 16-21.
18. Cohen J. I. et al. Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disease in non-immunocompromised hosts: a status report and summary of an international meeting, 8-9 September 2008 // Annals of Oncology. – 2009. – Т. 20. – №. 9. – С. 1472-1482.
19. Cohen J. I. Epstein-Barr virus infection // New England Journal of Medicine. – 2000. – Т. 343. – №. 7. – С. 481-492.
20. Campoli-Richards D. M., Sorkin E. M., Heel R. C. Inosine pranobex // Drugs. – 1986. – Т. 32. – №. 5. – С. 383-424.
21. Ebell M. H. Epstein-Barr virus infectious mononucleosis // American family physician. – 2004. – Т. 70. – С. 1279-1292.
22. Ernberg I., Andersson J. Acyclovir efficiently inhibits oropharyngeal excretion of Epstein-Barr virus in patients with acute infectious mononucleosis // Journal of general virology. – 1986. – Т. 67. – №. 10. – С. 2267-2272.
23. Gershburg E., Pagano J. S. Epstein-Barr virus infections: prospects for treatment // Journal of Antimicrobial Chemotherapy. – 2005. – Т. 56. – №. 2. – С. 277-281.
24. Gordeets A. V. et al. Infectious mononucleosis: etiology, immunological variants, methods of correction // Experimental and Clinical Pharmacology. – 2011. – Т. 74. – №. 11. – С. 29.
25. Grotto I., Mimouni D., Huerta M., Mimouni M., Cohen D., Robin G., Pitlik S., Green M.S. Clinical and laboratory presentation of EBV positive infectious mononucleosis in young adults // Epidemiol Infect. 2003, August; 131 (1): 683-689.
26. Hellowig T. Варианты лечения инфекционного мононуклеоза // Журнал US Pharmacist. – 2013. – Т. 38. – №. 5. – С. 38-41.
27. Human Herpesviruses: Biology, Therapy, and Immunoprophylaxis. Edited by Ann Arvin, Gabriella Campadelli-Fiume, Edward Mocarski, Patrick S. Moore, Bernard Roizman, Richard Whitley, and Koichi Yamanishi. Cambridge: Cambridge University Press, 2007:1432
28. Lande M. B. et al. Immune complex disease associated with Epstein-Barr virus infectious mononucleosis // Pediatric Nephrology. – 1998. – Т. 12. – №. 8. – С. 651-653.
29. Li Z. Y., Lou J. G., Chen J. Analysis of primary symptoms and disease spectrum in Epstein-Barr virus infected children // Zhonghua Er Ke Za Zhi. 2004. Vol. 42. № 1. P. 20-22.
30. Okano M. Epstein-Barr virus infection and its role in the expanding spectrum of human diseases // Acta Paediatrica. – 1998. – Т. 87. – №. 1. – С. 11-18.
31. Okano M., Gross T. G. Advanced therapeutic and prophylactic strategies for Epstein-Barr virus infection in immunocompromised patients // Expert review of anti-infective therapy. – 2007. – Т. 5. – №. 3. – С. 403-413.
32. Pagano J. S., Sixbey J. W., Lin J. C. Acyclovir and Epstein-Barr virus infection // Journal of Antimicrobial Chemotherapy. – 1983. – Т. 12. – №. suppl_B. – С. 113-121.
33. Thacker E. L., Mirzaei F., Ascherio A. Infectious mononucleosis and risk for multiple sclerosis: A meta-analysis // Annals of neurology. – 2006. – Т. 59. – №. 3. – С. 499-503.
34. Tambini D. T. R. Acyclovir for treatment of infectious mononucleosis: a meta-analysis // Scandinavian journal of infectious diseases. – 1999. – Т. 31. – №. 6. – С. 543-547.
35. van der Horst C. et al. Lack of effect of peroral acyclovir for the treatment of acute infectious mononucleosis // Journal of Infectious Diseases. – 1991. – Т. 164. – №. 4. – С. 788-792.
36. Vezina H. E. et al. Valacyclovir Pharmacokinetics and Exploratory Pharmacodynamics in Young Adults With Epstein-Barr Virus Infectious Mononucleosis // The Journal of Clinical Pharmacology. – 2010. – Т. 50. – №. 7. – С. 734-742.
37. Yao Q. Y. et al. The Epstein-Barr virus: Host balance in acute infectious

mononucleosis patients receiving acyclovir anti-viral therapy //International journal of cancer. – 1989. – T. 43. – №. 1. – C. 61-66.

38. Zhu M. H. et al. Value of antiviral therapy for infectious monocyctosis in children

//Zhongguo dang dai er ke za zhi= Chinese journal of contemporary pediatrics. – 2012. – T. 14. – №. 3. – C. 198-201.

ԱՄՓՈՓՈՒՄ

ԷՊՇՏԵՅՆ-ԲԱՐՐ ՎԻՐՈՒՄԻ ՊԱՏՃԱՌՈՎ ԻՆՖԵԿՏԻՈՆ ՍՈՆՈՆՈՒԿԼԵՈԶԻ ԲՈՒԺՄԱՆ ԺԱՄԱՆԱԿԱԿԻՑ ՄՈՏԵՑՈՒՄՆԵՐԸ

Մկրտչյան Ա.Յ., Գյուլաչյան Ն.Մ., Շմավոնյան Մ.Վ., Ասոյան Ա.Վ.

ԵՊԲՅ, ինֆեկցիոն հիվանդությունների ամբիոն «Նորթ» ինֆեկցիոն կլինիկական հիվանդանոց

Բանալի բառեր՝ Էպշտեյն-Բարր վիրուսի պատճառով ինֆեկցիոն մոնոնուկլեոզ, ացիկլովիր, վալաացիկլովիր, ռեկոմբինանտ ինտերֆերոն α -2b:

Ժամանակակից բժշկության արդիական խնդիրներից է բնակչության խիստ վարակվածությունը (ավելի քան 90%) օպորտունիստական հարուցիչներից մեկով՝ Էպշտեյն-Բարր վիրուսով (ԷԲՎ): Դպրոցական և դեռահասության տարիքում ԷԲՎ-ով վարակվելու դեպքում զարգանում է ինֆեկցիոն մոնոնուկլեոզի (ԻՄ) դասական կլինիկական պատկեր: Առավել ծանր ԷԲՎ-ի պատճառով ԻՄ-ն ընթանում է 24 տարեկանից մեծ անձանց դեպքում: Առաջնային անախտանիշ և սուր ԷԲՎ վարակը 10-25% դեպքերում կարող է հանգեցնել անբարենպաստ հետևանքների՝ լիմֆոպրոլիֆերատիվ և օնկոլոգիական հիվանդությունների, քրոնիկական հոգնածության համախտանիշի, ԷԲՎ-համակցված հեմոֆագոցիտար համախտանիշի և այլնի զարգացման: Չնայած վերը նշվածին՝ դեռևս չկան հստակ չափանիշներ,

որոնք հնարավորություն են տալիս կանխատեսելու առաջնային ԷԲՎ վարակի ելքը, ինչպես նաև բացակայում են էթիոտրոպ բուժման արդյունավետ միջոցները: Մինչդեռ բուժման վերաբերյալ առկա կարծիքները հակասական են:

Բազմաթիվ հետազոտությունների տվյալների վերլուծությունը ցույց տվեց, որ ներկայումս սուր ԷԲՎ էթիոլոգիայի ԻՄ-ի դեպքում ացիկլովիրի կիրառման վերաբերյալ չկա միանշանակ կարծիք: ԷԲՎ էթիոլոգիայի սուր ԻՄ-ի բուժման համար առաջարկվող այլ դեղամիջոցների (ինտերֆերոն և ինտերֆերոնի ինդուկտորներ, գրոպրինոզին) արդյունավետության վերաբերյալ կատարված ուսումնասիրությունները սակավաթիվ են և ոչ ապացուցողական:

Այսպիսով, ԷԲՎ էթիոլոգիայի սուր ԻՄ-ի բուժումը դեռևս չլուծված խնդիր է և էթիոտրոպ բուժման առավել արդյունավետ նոր դեղամիջոցի որոնման պատճառ:

SUMMARY

MODERN APPROACHES TO THE TREATMENT OF EPSTEIN-BARR VIRUS INFECTIOUS MONONUCLEOSIS

Mkrtchyan A.A., Gyulazyan N.M., Shmavonyan M.V., Asoyan A.V.

YSMU, Department of Infectious Diseases

“Nork” Infectious Clinical Hospital

Keywords: Epstein-Barr virus infectious mononucleosis, acyclovir, valacyclovir, recombinant interferon α -2b.

One of the big health care issues is the high rate of infections (>90%) in the world population, with one of the representative opportunistic pathogens, Epstein-Barr virus (EBV). Primary EBV infection mainly has a benign course and ends with recovery. In adolescents and young adults the classical clinical picture of infectious mononucleosis (IM) develops. The most severe course of acute EBV IM is observed in patients over 24 years old. In 10-25% of cases the primary asymptomatic and acute EBV infection can cause formation of lymphoproliferative and oncological diseases, chronic fatigue syndrome, EBV-associated he-

mophagocytic syndrome, etc. Despite this, still there is no clear criteria to predict the outcome of a primary EBV infection, no effective etiotropic treatment, and the existing recommendations often contradict one another.

The analysis of data of numerous investigations of ACV as an antiviral therapy in acute EBV IM has shown that there is currently no consensus on its use. There are few and non-conclusive studies of efficacy of other medicines (IFN and inducers of IFN, Groprinosin) offered for the treatment of acute EBV IM.

However, the treatment of acute EBV IM continues to be an unresolved problem and the issue of finding more effective etiotropic medication is still actual.

ՀՏԴ՝ 575.24.581.15.581.3

ԳԼՅՈՒՏԱՄԻՆԱՅԻՆ, ԿՐԵԱՏԻՆԱՅԻՆ ՀԱՎԵԼՈՒՄՆԵՐԻ ԵՎ ՃԻՇՏ ՍՆՆԴԱԿԱՐԳԻ ԱԶԴԵՑՈՒԹՅՈՒՆՆ ԸՍԲԻՇՆԵՐԻ ԱՐՅԱՆ ՈՐՈՇ ՑՈՒՑԱՆԻՇՆԵՐԻ ՎՐԱ

Մինայան Ս.Ս.¹, Աբբասայիփուր Մ.², Ղուկասյան Լ.Է.¹

¹ԵՊՀ, Տ. Մուշեղյանի անվան մարդու և կենդանիների ֆիզիոլոգիայի ամբիոն

²Մապանդարա, Ամու, Անդաս Աբաս բժշկական գիտահետազոտական համալսարան

Բանալի բառեր՝ կրեատինային հավելում, գլյուտամինային հավելում, լեյկոցիտներ, սննդային հավելումներ, կորտիկոլ:

Սնուցումը կարևորագույն դեր է կատարում ըմբիշների մարզումների, մրցույթների և քաշի թեթևացման հարցում: Հավասարակշռված սնունդը պետք է պարունակի բոլոր այն մթերքները, որոնք կարող են մարզիկներին ապահովել անհրաժեշտ էներգիայով, վիտամիններով և հանքային նյութերով: Լեմնի և նրա համախոհների հետազոտությունների համաձայն՝ պրոտեինի պահանջն ակտիվ մարզիկների շրջանում անհամեմատ ավելի մեծ է, քան չմարզված մարդկանց դեպքում [1, 3, 5, 9]: Մարզիկներին առավել շահավետ է մկանային զանգվածում ֆոսֆոկրեատինային համակարգի ավելացումը, որի համար հաճախ նրանք օգտագործում են սննդային հավելումներ, մասնավորապես կրեատին և գլյուտամին: Մասնագիտական գրականության մեջ կան տվյալներ, որոնք առնչվում են կարճաժամկետ կրեատինային սննդային հավելման կիրառման պայմաններում արյան կազմում կաթնաթթվի քանակի փոփոխություններին [2, 4, 9]: Ըստ տվյալների՝ գլյուտամինային սննդային հավելումը մարզիկներն օգտագործում են իմունային համակարգը բարելավելու նպատակով: Սակայն մինչ օրս չկան գիտական տվյալներ, թե իրականում ինչ փոփոխություններ են կատարվում օրգանիզմում այս հավելումներն օգտագործելուց հետո: Սույն աշխատանքի նպատակն է եղել հետազոտել, թե որքանով են նշված սննդային հավելումներն արոյունավետ մարզիկների համար, ինչպես նաև մշակել ու կիրառել այնպիսի սննդակարգ, որը կպարունակի բնական մթերքներ և ի գորու կլինի լրացնելու մարզիկներին անհրաժեշտ կրեատինային և գլյուտամինային պաշարները՝ առանց սննդային հավելումներ կիրառելու:

Նյութը և մեթոդը

Գիտափորձերին մասնակցել են 28 բարձրակարգ ըմբիշներ, որոնք բաժանվել են 4 խմբի՝ 1՝ ստուգիչ,

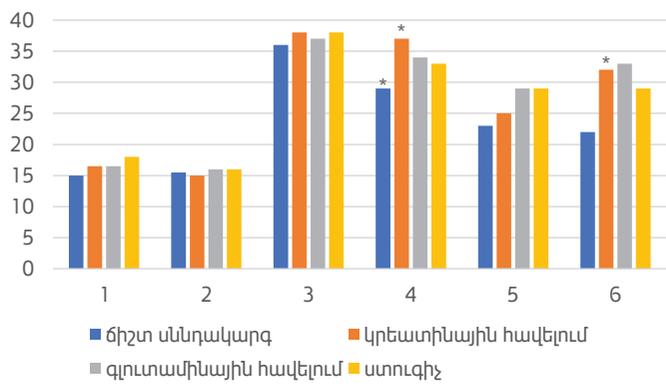
2՝ գլյուտամինային սննդային հավելում ստացած, 3՝ կրեատինային հավելում ստացած, 4՝ ճիշտ սնունդ ստացած մարզիկներ: Փորձերում մարզիկներն ընդգրկվել են բացառապես կամավոր սկզբունքով, նրանց նախապես զգուշացվել է հնարավոր բարդությունների մասին: Բժշկական փորձաքննության ընթացքում բոլորը առողջ են եղել: Հետազոտման համար արյունը վերցվել է նախքան մարզումները, մարզումներից անմիջապես և երկու ժամ հետո: Ընդ որում, յուրաքանչյուր խմբում չափումները կատարվել են ինչպես նախքան սննդային հավելումներ և ճիշտ սնուցում ստանալը, այնպես էլ ստանալուց հետո: Մարզիկները հավելումները և ճիշտ սնունդը ստացել են 15 հաջորդական օրերի ընթացքում: Գլյուտամինի և կրեատինի չափաբաժինը օրական կազմել է 0,3 գ/կգ: Ճիշտ սննդակարգը կազմվել է մեր կողմից՝ հենվելով մասնագիտական գրականության մեջ առկա տվյալների վրա: Այն կազմվել է շաբաթվա յուրաքանչյուր օրվա համար և տրվել 2 շաբաթ անընդմեջ: Յուրաքանչյուր օրվա համար հաշվարկվել է սպիտակուցների, ածխաջրերի, վիտամինների, հանքային նյութերի անհրաժեշտ քանակը: Ստորև ներկայացվում է մեկ օրվա համար նախատեսված սննդի քանակի չափաբաժինը օրինակը. նախաճաշ՝ 120 գ հաց, 1 ձու, 1 բաժակ կաթ (1,5% յուղայնությամբ), 3 ճաշի գդալ ձավարեղեն, 1 բաժակ նարնջի բնական հյութ, 1 ճաշի գդալ բնական մեղր, մինչև կեսօր՝ 1 խնձոր, 5 ընկույզ, առաջին ճաշ՝ 20 ճաշի գդալ բրինձ, 200 գ գառան անյուղ միս, 1 կտոր խաչած դդում, 1 զազար, 1 թեյի գդալ զեյթունի յուղ, 1 բաժակ նարնջի բնական հյութ, 100 գ խաչած կարտոֆիլ, մինչև երկրորդ ճաշը՝ 1 բաժակ 5%-անոց մեղրաջուր, 1 բանան, 5 թուզ: հիմնական ճաշ՝ 120 գ հաց, 300 գ խաչած հավի միս, 1 բաժակ նարնջի բնական հյութ, 100 գ լոլիկ, 100 գ խաչած կարտոֆիլ, 1 թեյի գդալ զեյթունի յուղ, ճաշից հետո՝ 1 խնձոր, 5 հատ թուզ: Մարզիկների մյուս խմբերը հետազոտության ողջ ընթացքում ընդունել են միանման սնունդ: Տվյալների վիճակագրական վերլուծության համար կիրառվել են ANOVA TUKEY թեստերը: Արյան կազմում որոշվել

են լեյկոցիտների քանակը (Abbott Cell-Dyn 1700 ավտոմատ բջիջների հաշվիչի կիրառմամբ), կորտիզոլի քանակը (VIDAS ախտորոշիչ սարքի միջոցով՝ ELFA տեխնոլոգիայի կիրառմամբ) և կաթնաթթվի քանակը HITACHI 704 վերլուծիչի կիրառմամբ:

Արդյունքները և քննարկումը

Հետազոտությունների ընթացքում ուսումնասիրվել են արյան կաթնաթթվի քանակի փոփոխությունները: Կաթնաթթվի քանակը հետազոտվողների բոլոր խմբերում որոշվել է նախքան սննդային ռեժիմը կիրառելը և դրանից հետո: Արյան կազմում կաթնաթթվի քանակը սկզբում որոշվել է նախավարժանքից հետո, երկրորդը՝ ֆիզիկական լարված մարզումներից հետո, ապա՝ դրանից 2 ժամ անց: Հետազոտությունների արդյունքում բացահայտվել է, որ ստուգիչ խմբում հանգիստ վիճակում մարզիկների արյան կաթնաթթվի քանակը կազմել է 15,42-17,57 մգ/դլ: Հանգիստ պայմաններում սննդային ռեժիմների կիրառումը կաթնաթթվի քանակում որևէ էական փոփոխություն չի առաջացրել: Տարբերություններ գրանցվել են ֆիզիկական ծանրաբեռնվածությունից հետո: Այսպես՝ վիճակագրորեն հավաստի փոփոխություններ են նկատվել անմիջապես մարզումներից հետո կատարված հետազոտություններում 15 օր ճիշտ սննդակարգ և կրեատինային սննդային հավելում ընդունած մարզիկների խմբերում: Ընդ որում, մեր կողմից ընտրված ճիշտ սննդակարգով սնված մարզիկների խմբում մարզումներից անմիջապես հետո արձանագրվել է կաթնաթթվի քանակի նվազում շուրջ 20%-ով նախքան սննդակարգի կիրառումը կատարված ֆիզիկական ծանրաբեռնվածությանը հաջորդող չափումների համեմատությամբ ($p < 0,05$): Մինչդեռ կրեատինային սննդային հավելում ընդունած խմբի մարզիկների դեպքում ֆիզիկական ծանրաբեռնվածությունից հետո կաթնաթթվի քանակն ավելացել է (նկ. 1):

Գլյուտամինային սննդային հավելում ստացած մարզիկների ֆիզիկական լարվածությունից հետո կատարված հետազոտություններում զգալի փոփոխություններ չեն արձանագրվել: Ֆիզիկական լարվածությունից երկու ժամ հետո կրեատինային սննդային հավելումն իսկապես բացասաբար է անդրադառնում արյան կազմում կաթնաթթվի քանակի վրա, քանի որ ևս նկատվում է կաթնաթթվի զգալի ավելացում (6,04 մգ/դլ-ով)՝ նախքան հավելումն ընդունելը ստացված տվյալների համեմատությամբ ($p < 0,05$):

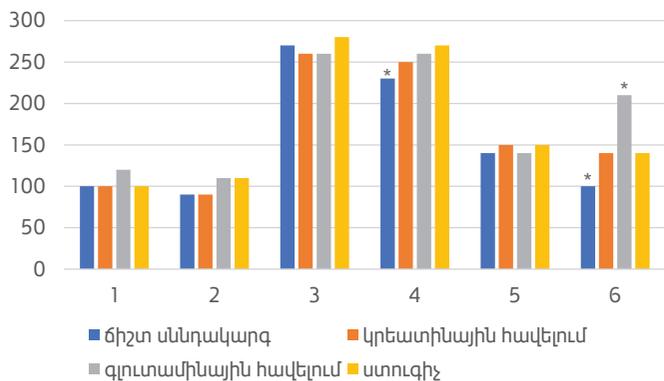


Նկար 1. Արյան կազմում կաթնաթթվի քանակի փոփոխությունները մարզումների դինամիկայում՝ մինչև և սնունդ ընդունելը և դրանից հետո * $-p < 0,05$

1. ֆիզիկական ծանրաբեռնվածությունից առաջ նախքան սննդային ռեժիմը կիրառելը,
2. ֆիզիկական ծանրաբեռնվածությունից առաջ՝ համապատասխան սննդային ռեժիմից հետո,
3. ֆիզիկական ծանրաբեռնվածությունից անմիջապես հետո՝ նախքան սննդային հավելումներ ընդունելը,
4. ֆիզիկական ծանրաբեռնվածությունից և համապատասխան սննդային ռեժիմներից հետո,
5. ֆիզիկական ծանրաբեռնվածությունից 2 ժամ հետո՝ նախքան սննդային հավելումներ ընդունելը,
6. ֆիզիկական ծանրաբեռնվածությունից 2 ժամ հետո՝ համապատասխան սննդային հավելումներ ընդունելուց հետո:

Հետազոտությունների ընթացքում նույն սկզբունքով վերլուծվել է նաև արյան կազմում կորտիզոլի քանակը, ինչպես արվել է կաթնաթթվի դեպքում: Ստուգիչ խմբում մարզիկների արյան կորտիզոլի միջին քանակը կազմել է 105 մգ/դլ, որը փոքր-ինչ ավելացել է սննդային ռեժիմներ ընդունելուց հետո, սակայն այդ ավելացումը վիճակագրորեն հավաստի չի եղել: Ֆիզիկական ծանրաբեռնվածությունից հետո նախքան սննդային ռեժիմները կիրառելը, կորտիզոլի քանակը բոլոր խմբերում հավաստիորեն ավելացել է 2,6 անգամ՝ հանգստի պայմանների արդյունքների համեմատությամբ: Սննդային ռեժիմները կիրառելուց հետո ամենազգալի փոփոխություններն արձանագրվել են ճիշտ սննդակարգ ստացած խմբում, որտեղ ֆիզիկական ակտիվությունից անմիջապես հետո կորտիզոլի քանակը 18%-ով պակաս է բարձրացել: Կրեատինային և գլյուտամինային սննդային հավելումներ ստացած մարզիկների դեպքում կորտիզոլի քանակի հավաստի նվազում չի արձանագրվել: Ֆիզիկական ծանրաբեռնվածությունից երկու ժամ հետո կորտիզոլի քանակը նվազել է

շուրջ 17%-ով, մինչդեռ ճիշտ սննդակարգ ընդունած խմբում ֆիզիկական ակտիվությունից 2 ժամ անց կորտիզոլի քանակը վերադարձել է հանգիստ պայմաններում արձանագրված ցուցանիշներին ($p < 0,05$): Կրեատինային սննդային հավելում ստացած մարզիկների խմբերում ևս առկա է կորտիզոլի քանակական նվազում ֆիզիկական լարվածությունից անմիջապես և 2 ժամ հետո կատարած հետազոտություններում, սակայն դրանք ավելի թույլ են արտահայտված, քան ճիշտ սննդակարգ ստացած մարզիկների խմբում (նկ. 2):



Նկար 2. Արյան կորտիզոլի քանակի փոփոխությունները մարզումների դինամիկայում՝ մինչև սնուղ ընդունելը և դրանից հետո, *– $p < 0,05$

1. ֆիզիկական ծանրաբեռնվածությունից առաջ նախքան սննդային ռեժիմ ընդունելը,
2. ֆիզիկական ծանրաբեռնվածությունից առաջ՝ համապատասխան սննդային ռեժիմից հետո,
3. ֆիզիկական ծանրաբեռնվածությունից անմիջապես հետո՝ նախքան սննդային հավելումներ ընդունելը,
4. ֆիզիկական ծանրաբեռնվածությունից և համապատասխան սննդային ռեժիմներից հետո,
5. ֆիզիկական ծանրաբեռնվածությունից 2 ժամ հետո՝ նախքան սննդային հավելումներ ընդունելը,
6. ֆիզիկական ծանրաբեռնվածությունից 2 ժամ հետո՝ համապատասխան սննդային հավելումներ ընդունելուց հետո:

Փորձարարական հետազոտությունների ընթացքում ուսումնասիրվել են նաև լեյկոցիտների քանակը: Վերջինս հաշվարկվել է հանգիստ պայմաններում, ֆիզիկական ծանրաբեռնվածությունից անմիջապես հետո և մարզումներից 2 ժամ անց: Հետազոտված մարզիկների մոտ հանգստի պայմաններում լեյկոցիտների քանակը 1 մլ արյան մեջ կազմել է 7.440.000–8.160.000: Ֆիզիկական ծանրաբեռնվածությունից անմիջապես հետո արձանագրվում է լեյկոցիտոզ՝ 80%-ի չափով, որը շարունակվում ավելի արտահայտվել ֆիզիկական

ծանրաբեռնվածությունից երկու ժամ անց: Սննդային ռեժիմներ ընդունելուց հետո լեյկոցիտոզն ավելի է արտահայտվել, որը վկայում է օրգանիզմի դիմադրողականության բարձրացման մասին: Սակայն հավաստի փոփոխություն առկա է միայն ճիշտ սննդակարգ կիրառած մարզիկների մոտ: Այսպիսով, մեր հետազոտությունները ցույց տվեցին, որ կրեատինային հավելումը նվազեցնում է մարզիկների արյան մեջ կաթնաթթվի քանակը ֆիզիկական լարվածության ժամանակ, սակայն առավել ընդգծված և երկարատև արդյունքներ ստացվում են ճիշտ սննդակարգ կիրառած մարզիկների մոտ: Մինչդեռ գլուտամինային հավելումը ոչ միայն դրական ազդեցություն չունի, այլև ընդհակառակը, ստուգիչ խմբի համեմատ ավելացնում է կաթնաթթվի քանակը ֆիզիկական լարվածության ժամանակ: Արյան մեջ կորտիզոլի բարձրացումը ֆիզիկական լարվածության ժամանակ կանխվում է կարբոհիդրատներ կիրառելով [1, 6, 7, 8], ինչը մեր փորձերում ևս տեսանելի էր քանի որ մարզիկները ջրի փոխարեն գործածում էին 5%-անոց մեղրաջուր: Վերջինս նրանց ապահովում է անհրաժեշտ կարբոհիդրատներով: Հենց այս պատճառով էլ հավանաբար կորտիզոլի քանակի նվազեցման նկատելի դրական տեղաշարժ չարձանագրվեց կրեատինային հավելում ստացած մարզիկների մոտ, իսկ գլուտամինային հավելում ստացած մարզիկների շրջանում արձանագրվեց անգամ կորտիզոլի քանակի ավելացում՝ ստուգիչի համեմատ: Լեյկոցիտների քանակական վերլուծությունը ցույց տվեց, որ ճիշտ սննդակարգի և սննդային հավելումներ ստացած մարզիկների խմբերում էլ ֆիզիկական լարվածությունից անմիջապես հետո գրանցվել է առավել արտահայտված լեյկոցիտոզ, քան ստուգիչ խմբում: Տարբերություններն ի հայտ են գալիս ֆիզիկական լարվածությունից 2 ժամ հետո ստացված տվյալներում: Միայն ճիշտ սննդակարգի և կրեատինային հավելում ստացած մարզիկների արյան կազմում են լեյկոցիտները շարունակում ունենալ մեծ ցուցանիշներ, ինչը կարևոր է մարզիկների համար՝ իմունային համակարգի պատշաճ մակարդակ ապահովելու համար, քանի որ մարզիկների օրգանիզմը, հատկապես մարզումներից ու մրցումներից հետո առավել խոցելի է վարակների նկատմամբ, քան չմարզված մարդկանց օրգանիզմը: Ստացված արդյունքները վկայում են, որ մարզիկները գրեթե բոլոր չափորոշիչներով առավել լավ արդյունքների կարող են հասնել բալանսավորված, հաշվեկշռված սնունդ օգտագործելու միջոցով, քան գլուտամինային և կրեատինային սննդային հավելումներ գործածելով:

Եզրակացություն

1. Գիշտ ընտրված սննդակարգը մկաններում նվազեցնում է կաթնաթթվի կուտակման արագությունը:
2. Ֆիզիկական ծանրաբեռնվածությունից 2 ժամ հետո ռացիոնալ սնունդ օգտագործելու դեպքում պայմաններում կաթնաթթվի ելակետային մակարդակը համարյա վերականգնվում է՝ ի տարբերություն սովորական սննդի, կրեատինային և գլուտամինային հավելումների կիրառման:
3. Մեր առաջարկած սննդակարգը նպաստում է ֆիզիկական լարվածությունից հետո լեյկոցիտոզի ուժգնացմանը՝ բարձրացնելով օրգանիզմի իմունիտետը:
4. Սովորական ջրի փոխարեն 5 տոկոսանոց մեղրաջրի օգտագործումը ուսումնասիրված ռացիոնալ սննդի հետ համատեղ դրական է ազդում ֆիզիկական և արյան ցուցանիշների վրա:

ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ՑԱՆԿ

1. Битко С.Н., Окипняк В.Г. Влияние пролонгированного воздействия эфирного масла лаванды на показатели игровой деятельности и адаптацию к физической нагрузке у баскетболистов // Вестник Черкесского университета, вып. 39, 2002, с. 9-14
2. Быков А.Т., Литвин Ф.Б., Баранов В.В. и др. Оценка влияния молочной ферментативной сыворотки на морфофункциональный статус и работоспособность спортсменов при интенсивных физических нагрузках // Вопросы питания, т. 85 (3), 2016, с. 111-119
3. Жужгов А.П. Вариабельность сердечного ритма у спортсменов различных видов спорта // Автореф. дис. канд. биол. наук, Казань, 2003, 23 с.
4. Зилова И.С. Белковые компоненты в специализированных пищевых продуктах для питания спортсменов // Вопросы питания, т. 83 (3), 2014, с. 133-135
5. Красноперова Т.В. Вариабельность сердечного ритма и центральная гемодинамика у высококвалифицированных спортсменов с разной активностью вегетативной регуляции // Дис. канд. биол. наук, Ижевск, 2005, 183 с.
6. Литвин Ф.Б., Аносов И.П., Асямолов П.О. и др. Сердечный ритм и система микроциркуляции у лыжников в предсоревновательный период спортивной подготовки // Вестник Удмуртского университета: Биология. Наука о Земле, вып. 1, с. 67-75
7. Попов В.М., Сентябев Н.Н., Мандриков В.Б. Динамика функционального состояния организма и характеристика анаэробной работоспособности бегунов-спринтеров при воздействии эфирных масел // Научно-теоретич. журн. «Ученые записки», т. 75 (5), 2011, с. 96-100
8. Сентябев Н.Н., Караулов В.В., Кайдалин В.С., Камчатников А.Г. Эфирные масла в спортивной практике // Монография, Волгоград, изд-во ВГАФК, 2009, 138 с.
9. Шлык Н.И. Сердечный ритм и тип регуляции у детей, подростков и спортсменов // Монография, изд-во Удмуртского университета, 2009, 255 с.

РЕЗЮМЕ

ВЛИЯНИЕ ГЛЮТАМИНОВОЙ И КРЕАТИНОВОЙ ПИЩЕВЫХ ДОБАВОК И ПРАВИЛЬНОГО ПИТАНИЯ НА НЕКОТОРЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ КРОВИ БОРЦОВ

Минасян С.М.¹, Аббасалипур М.², Гукасян Л.Э.¹

¹ ЕГУ, Кафедра физиологии человека и животных им. Т. Мушегяна

² Медицинский исследовательский университет им. Андаса Аббаса, Мазандаран, Амол

Ключевые слова: креатиновая добавка, глутаминовая добавка, лейкоциты, пищевые добавки, кортизол.

Наши исследования показали, что рациональная правильная диета оказывает положительное влияние на исследованные нами показатели крови борцов. Креатиновая добавка уменьшает количество молочной кислоты у спортсменов при физическом напряжении. Глутаминовая добавка увели-

чивает уровень молочной кислоты при физическом напряжении. При физической нагрузке наблюдается увеличение уровня кортизола, что связано с использованием 5% медового раствора. Количественный анализ лейкоцитов показал, что в группах спортсменов, использовавших правильную диету и пищевые добавки, непосредственно после физической нагрузки наблюдается более выраженный лейкоцитоз.

SUMMARY

INFLUENCE OF GLUTAMINE AND CREATINE FOOD ADDITIVES AND CORRECT NUTRITION ON SOME BLOOD PATTERNS OF WRESTLERS

Minasyan S.M.¹, Abbasalipour M.², Ghukasyan L.E.¹

¹ YSU, Chair of Human and Animal Physiology named after T. Musheghyan

² Mazandaran, Amol, Andas Abbas Medical Research University

Keywords: creatine additive, glutamine additive, leukocytes, food additives, cortisol.

Our research has shown that a rational correct diet has a positive effect on the blood indexes of wrestlers we examined. Creatine supplement reduces the amount of lactic acid in blood of athletes under physical stress. Meanwhile glutamic supple-

ment increases the level of lactic acid at physical stress. With physical activity, an increase in the level of cortisol is observed, which is due to the use of 5% honey solution. Quantitative analysis of leukocytes showed that more pronounced leukocytosis is observed immediately after physical activity in groups of wrestlers, who used the right diet and food additives.

ՀՏԴ՝ 355:614.2(479.25)

ՌԱԶՄԱԿԱՆ ԱՌՈՂՋԱՊԱՅՈՒԹՅԱՆ ՄԱՍԻՆ ԽԱՂԱՂ ՊԱՅՄԱՆՆԵՐՈՒՄ

Գալստյան Ս.Գ.¹, Խաչատրյան Ա.Ա.¹, Հովհաննիսյան Գ.Մ.², Նապարյան Ա.Վ.², Պողոսյան Վ.Ռ.

¹ ԵՊԲՀ, ռազմաբժշկական ֆակուլտետ

² ՀՀ ՉՈՒ ռազմաբժշկական վարչություն

Բանալի բառեր՝ դարաբաղյան պատերազմ, Սպիտակի երկրաշարժ, ռազմաբժշկական ծառայություն, ինտեգրացիա, կարգերի պատրաստում:

Տվյալ վերլուծությունը ընդգրկում է խաղաղ պայմաններում բանակային առողջապահության մի շարք հիմնախնդիրներ: Սակայն հաշվի առնելով այն հանգամանքը, որ ՀՀ-ում բանակային առողջապահության կազմավորումը սկսվել է դարաբաղյան պատերազմի տարիներին՝ հարկ ենք համարել անդրադառնալ ոչ այնքան հեռու պատմական անցյալին՝ նպատակ ունենալով ցույց տալ ներկա համակարգի զարգացման հենքը՝ հետագա առաջընթացի ուղիները պատկերացնելու համար:

Ժամանակակից համաշխարհային պատմությունը ռազմական բախումների, կրոնական արմատականության կտրուկ աճի, միջէթնիկական աստելության խորացման, ցեղասպանությունների, բնական, անթրոպոգեն և տեխնոլոգիական աղետների ժամանակաշրջան է: Այն բնորոշվում է նաև տարբեր պետությունների զինված ուժերի /ՉՈՒ/ կառուցման, համալրման, ռազմական մտածելակերպի և զինված ուժերի կողմից կիրառվող ռազմավարության և մարտավարության սկզբունքային փոփոխություններով: Նման պայմաններում էական փոփոխությունների են ենթարկվում նաև կարգերի պատրաստման գործընթացը, հաղթանակին հասնելու նկատմամբ մոտեցումները [7]:

Բնական է, որ այս դեպքում ռազմական բժշկությունը, որպես զինված ուժերի մի բաղադրիչ, նույնպես փոխվում է՝ ենթարկվելով այդ գործոնների ազդեցությանը:

Անկախություն նվաճելուց հետո ՀՀ զինված ուժերի շինարարությունը ձեռք բերեց խիստ կարևոր նշանակություն: Այն մի բազմակողմանի, բազմաբաղադրիչ և բարդ գործընթաց է: ՀՀ ՉՈՒ առաջ կանգնած հիմնախնդիրների շարքում ամենակարևորներից մեկը անձնակազմի բուժապահովման իրականացումն է:

Հարկ է նշել, որ հայկական ռազմական բժշկությունն ունի իրեն բնորոշ առանձնահատկություններ: Դրա վրա ազդում են զինված ուժերի շինարարության

համար հատկացված կարճ ժամանակը, վերջիններիս առաջ դրված խնդիրների հատուկ բնույթը, նախկին խորհրդային բանակից ՀՀ զինված ուժեր տեղափոխված կարգերի առկայությունը, 1941-45 թթ. Հայրենական մեծ պատերազմի տարիների, աֆղանական պատերազմում խորհրդային բանակի փորձը, անձնակազմի հոգեբանական տրամադրվածությունը, մարտական գործողությունների յուրահատկությունները, ազատամարտիկների և կարգային զինվորականների սիմբիոզը, ՀՀ ժողովրդարագրական վիճակը, շարունակական շրջափակումը, ռազմական գործողությունների տարածքի սահմանափակ լինելը, դրա աշխարհագրական առանձնահատկությունները, քաղաքացիական առողջապահության զարգացման մակարդակը և այլն:

Նպատակը

Հոդվածի նպատակն է, վերլուծելով ՀՀ-ում դարաբաղյան պատերազմին նախորդող վիճակը, նախանշել ռազմական բժշկության զարգացման տեսլականի ուրվագծերը:

Նյութը և մեթոդները

Հոդվածում կիրառվել են պատմական, նկարագրական, սոցիալական մեթոդներ:

Տվյալ հոդվածում մենք անդրադարձել ենք 4 հիմնախնդրի՝ դարաբաղյան հակամարտությանը նախորդող ժամանակահատվածում Հայաստանի առողջապահության ոլորտի վիճակին, ՀՀ-ում պատերազմի տարիներին առողջապահության վիճակին, պատերազմի տարիներին առողջապահության նախարարության և ռազմաբժշկական ծառայության համագործակցությանը, ինչպես նաև ռազմական բժշկության հետագա գործունեության ապագա մոդելի ձևավորման մասին պատկերացումներին:

Արդյունքները և դրանց քննարկումը

Հայաստանի առողջապահության ոլորտի վիճակը դարաբաղյան հակամարտությանը նախորդող ժամանակահատվածում

Դարաբաղյան պատերազմը ժամանակային

տեսակետից համընկել է Սպիտակի ավերիչ երկրաշարժին: Ըստ մասնագիտական գրականության տվյալների [8]՝ Սպիտակի երկրաշարժն ընդգրկել է հանրապետության տարածքի մոտ 40%-ը, այնտեղ ապրող ավելի քան 1.110.000 մարդու, ներառյալ 400.000 երեխայի: Չոհվածների թիվը 24.896 էր, ավերակներից հանվածներինը՝ 39.742, վիրավորներինը՝ 32.500: Տուժել էր 342 գյուղ. 58-ը քանդվել էր լրիվ, Հայաստանը կորցրեց իր բնակֆոնդի 17 %-ը: Երկրաշարժի ժամանակ լրիվ քանդվեցին 250 բուժօժիմսարկներ, այդ թվում 32 հիվանդանոց, 14 պոլիկլինիկա, 17 ամբուլատորիա, 134 մանկաբարձական կետ, 3 սանիտարահակահամաճարակային կայան:

Սպիտակի երկրաշարժը հանկարծակի էր, անսպասելի, ընդգրկեց լայն տարածք, տևեց կարճ, բայց ավերիչ էր իր մասշտաբներով: Այն խաթարեց մարդկանց սովորությանը կենցաղը՝ սպառնալով նրանց կյանքին և առողջությանը, պատճառելով ծանր մարմնական վնասվածքներ, ինչպես նաև պսիխոգեն ապահարմարվողականություն:

Առողջապահության վիճակը ՀՀ-ում պատերազմի տարիներին

Ընդունված է, որ առողջապահության ոլորտի փոփոխությունները պատերազմի սանիտարական հետևանքների կարևոր չափորոշիչներից են: Տվյալ դեպքում ավելի ճիշտ է քննարկել հիվանդությունների այն խումբը, որոնց առկայության դեպքում հիվանդները ստիպված դիմում են պետական բուժօժիմսարկներ չարորակ նորագոյացությունների, տուբերկուլոզի, որոշ վարակիչ հիվանդությունների պատճառով, ինչպես նաև բժշկական և միջին մասնագիտական կադրերի պատրաստման հիմնախնդիրները:

Չարորակ նորագոյացություններին վերաբերող տվյալները լուրջ մտորումների տեղիք են տալիս: Դիտվում է առաջին անգամ ախտորոշված հիվանդների երկու և օնկոլոգիական հիմնարկներում հաշվառված հիվանդների թվի գրեթե 3-անգամյա աճ:

Տուբերկուլոզի մասին. ՀՀ-ում եղած տվյալները պարզ և միանշանակ ցույց են տալիս, որ պայմանավորված պատերազմով, մարտական գործողությունների դադարից հետո դիտվում է հիվանդացության մակարդակի զգալի բարձրացում: Երևույթը հիմնականում պայմանավորված է պատերազմի պատճառով ազգաբնակչության սոցիալական վիճակի վատացմամբ: Այս տվյալները վերաբերվում են հայտնաբերված և դիսպանսեր հսկողության տակ գտնվող անձանց:

Վերջին ժամանակներս էականորեն նվազել է

տուբերկուլոզի հիվանդացության մակարդակը, սակայն լուրջ խնդիր է դարձել դեղակայուն և արտաթոքային տուբերկուլոզը: Միաժամանակ կարելի է նշել, որ ՀՀ-ում տուբերկուլոզի դեմ պայքարից անցել է տուբերկուլոզի կառավարման համակարգի:

ՀՀ-ում զգալիորեն ավելացել է բժիշկների և միջին բուժանձնակազմի թիվը գյուղական շրջաններում հիվանդանոցների լիարժեք չգործելու պատճառով, չի դիտվում մահճակալային ֆոնդի և պոլիկլինիկաների թվի ավելացում: Ընտանեկան բժշկությունը դեռևս զարգացման սկզբնական շրջանում է: Բժիշկներ և միջին բուժանձնակազմ պատրաստում են նաև ոչ պետական կարգավիճակ ունեցող ուսումնական հաստատությունները:

Ուսումնասիրությունները ցույց են տալիս, որ ՀՀ-ում աշխատող բժիշկների թիվը, ըստ 10.000 բնակչին ընկնող հաշվարկի, գերազանցում է եվրոպական շատ զարգացած երկրների նույն ցուցանիշներին:

Առողջապահության նախարարության և ռազմաբժշկական ծառայության համագործակցությունը պատերազմի տարիներին

Ղարաբաղյան հակամարտության սկզբնական ժամանակաշրջանում ռազմական բժշկության կազմակերպման գործում ոչ բավարար փորձը, բանակը համապատասխան կադրերով համալրելու դժվարությունը, ինչպես նաև հավաքված նյութերի գիտական ընդհանրացման բացակայությունը որոշակի բացասական ազդեցություն են թողել հայկական ռազմական բժշկության հետագա զարգացման վրա:

Հաշվի առնելով տվյալ հարցի կարևորությունը՝ մենք հարկ համարեցինք ղարաբաղյան հակամարտության մարտական գործողությունների ժամանակահատվածի վերլուծությունը կատարել՝ համեմատելով 1941-1945թթ. Հայրենական մեծ պատերազմի հետ: Այսպես՝ նախկին Խորհրդային Միությունում պատերազմի սկզբում իրավիճակը ստիպեց որակավորված բուժօգնությունը կենտրոնացնել բանակային և ռազմաճակատային հոսպիտալներում և խիստ կրճատել դրա ծավալը դիվիզիաների բուժկետներում ընդհուպ անհետաձգելի բուժօգնության միջոցառումները:

1941-1945 թթ. բանակային և ռազմաճակատային բուժօժիմսարկների լայնամասշտաբ մասնագիտացման հիման վրա հնարավորություն ստեղծվեց զգալիորեն բարձրացնելու հոսպիտալային բազայի հզորությունը:

Ղարաբաղյան պատերազմի ժամանակ վիրավորների բուժապահովման հիմնախնդիրը հանձնարարվեց քաղաքացիական առողջապահական

հիմնարկներին: Սա բնականոն երևույթ էր, քանի որ այդ տարիներին ռազմաբժշկական հոսպիտալային համակարգ դեռևս լիարժեք չէր ձևավորվել, չնայած վերջինս դրան պատրաստ չէր: Մյուս կողմից անհրաժեշտ է նշել, որ բոլոր պատերազմների ժամանակ էլ նման երևույթ դիտվում է [1,2]:

Պատերազմներ ռազմական բժշկության հետագա գործունեության ապագա մոդելի ձևավորման մասին

Ռազմական բժշկության հետագա գործունեության ապագա մոդելի ձևավորման համար խիստ կարևորվում են բուժօժանոցային համակարգի կառուցվածքի և գործառնության օպտիմալացումը, դրա կառավարման և ղեկավարման հիմնախնդիրների կոնկրետացումը, կանխարգելիչ և բուժական միջոցառումների հստակեցումը, հոսպիտալային և զորային բժշկական օղակների համագործակցության արդյունավետության բարձրացումը, ռազմաբժշկական կրթության ժամանակակից մեթոդների ներդրումը, քաղաքացիական առողջապահության և ռազմական բժշկության համահունչ զարգացումը [4]:

ՀՀ ՉՈՒ ռազմաբժշկական ապահովման օպտիմալացման համար անհրաժեշտ է մշակել մի մոդել, որի հիմքում առկա կլինի քաղաքացիական առողջապահության և ռազմական բժշկության բազմաշերտ ինտեգրացումը: Վերջինիս մշակումը պայմանավորված է նաև ՉՈՒ-ում ապահովագրական բժշկության ներդրումը:

Հարկ է նշել, որ ինտեգրացման գործընթացում առաջնահերթությունը պետք է տրվի ռազմական և քաղաքացիական առողջապահական համակարգերի առողջության առաջնային պահպանման օղակների փոխհամագործակցությանը:

Ապագա մոդելում բժշկական ապահովման առանձին ուղղությունների իրականացման գործառնություն անհրաժեշտ է նոր մտածելակերպի ձևավորում, հրաժարում արմատացած կարծրատիպերից: Մասնավորապես, խոսքը վերաբերում է ստոմատոլոգիական օգնության մատուցմանը, վերականգնողական բժշկության կազմակերպմանը, սանատոր-կուրորտային և առողջարանային բուժօգնության ցուցաբերմանը:

Ապագա մոդելի լիարժեք ձևավորման և գործունեության համար ոչ պակաս կարևոր նշանակություն ունի ռազմաբժշկական բարձրագույն, միջին մասնագիտական, հետբուհական, շարունակական և լրացուցիչ այնպիսի կրթությունը, որը հնարավորություն կտա իրականացնելու ժամանակին համապատասխան կադրերի պատրաստում և որակյալ ծառայությունների մատուցում ինչպես առողջության առաջնային պահպանման օղակներում, այնպես էլ որակավորված և մասնագիտացված բուժօգնություն ցուցաբերող հաստատություններում:

Ներկայումս վերը նշված հիմնախնդիրը լուրջ քննարկումների փուլում է [3,5,6]:

ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ՑԱՆԿ

1. Գալստյան Ա.Գ., Դարբինյան Հ.Մ., Նազարյան Ա.Վ., Վարդանյան Գ.Ռ. և համահեղ. Պատերազմների ժամանակ ռազմական բժշկության և քաղաքացիական առողջապահության ինտեգրման որոշ հիմնախնդիրներ // Հայկական բանակ, 2013, №1-2 /75-76/, էջ 91-95:
2. Դարբինյան Հ.Մ. Ռազմական բժշկությունը հանրապետության առողջապահության համակարգում // Հայկական բանակ, 2011, №4 /70/, էջ 19-26
3. Դումանյան Դ.Հ., Գալստյան Ա.Գ. Ռազմաբժշկական կրթության ոլորտի բարեփոխումների ռազմավարությունն ու մարտավարությունը Բոլոնյան գործընթացի շրջանակներում // Հայկական բանակ, 2011, №4 /70/, էջ 27-33:
4. Հարությունյան Բ.Ն. Կառավարման համակարգի կառուցվածքի և համագործակցության արդիականացումը՝ որպես ՀՀ զինված ուժերի ռազմաբժշկական ծառայության արդյունավետության մեծացման կարևորագույն միջոց և պայման // Հայկական բանակ, 2013, №3-4 /77-78/, էջ 15-22:
5. Հարությունյան Բ.Ն. Ռազմաբժշկական կրթության համակարգի կատարելագործումը՝ որպես հայկական բանակի բժշկական ապահովման արդիականացման հիմք // Հայկական բանակ, 2012, №3 /73/, էջ 47-56:
6. Տոնոյան Դ.Է., Նարինյան Մ.Չ., Շիրինյան Մ.Ա., Գալստյան Ա.Գ. Ռազմաբժշկական կրթության տեսականը Հայաստանի Հանրապետությունում // Հայկական բանակ, 2013, №3-4 /77-78/, էջ 9-14:
7. Փարսադանյան Ա.Ս. ՀՀ ՉՈՒ-ի ռազմաբժշկական ծառայության զարգացման որոշ հայեցակարգային հարցեր // Հայկական բանակ, 2011, №4 /70/, էջ 9-18:
8. Никогосян Р.В. Прогнозирование медико-социальных последствий землетрясений и проблемы медицины катастроф в Армении // Ереван. 2004. 257 с.

РЕЗЮМЕ

О ВОЕННОЙ МЕДИЦИНЕ В МИРНОЕ ВРЕМЯ

Галстян С.Г.¹, Хачатрян А.А.¹, Оганисян Г.М.², Назарян А.В.², Погосян В.Р.

¹ ЕГМУ, военно-медицинский факультет

² Военно-медицинское управление ВС РА

Ключевые слова: карабахская война, спитакское землетрясение, военно-медицинская служба, интеграция, подготовка кадров.

В статье указывается, что нынешний этап всемирной истории характеризуется нарастанием военных конфликтов, религиозной и иной нетерпимости, геноцидами, антропогенными и техногенными катастрофами. Одновременно подчеркивается, что существенно меняются принципы организации вооруженных сил многих государств, разрабатываются новые виды вооружений, основанных на новейших инновационных технологиях. В таких условиях принципиальным изменениям подвергаются также процесс подготовки кадров и подходы к достижению победы.

В работе проведен анализ состояния здравоохранения Армении до начала и во время карабахского конфликта. Представлены данные, свидетельствующие о тяжелых последствиях спитакского разрушительного землетрясения на саму систему здравоохранения. Землетрясение во времени совпало с началом карабахской войны, охватило около 40% территории Республики, непосредственно коснулось 110000 человек, 400000 детей, разрушило 342 селения, 250 медучреждений.

В работе в общих чертах проведен анализ заболеваемости населения новообразованиями, туберкулезом, инфекционными болезнями: наблюдается 2-3-х кратный рост впервые обратившихся онкобольных, нарастание числа больных туберкулезом, обусловленное ухудшением социальных условий населения в результате войны и блокады,

расширение доли внелегочного и лекарственно устойчивого туберкулеза.

В РА наблюдается значительный рост числа врачей и среднего медперсонала на фоне неполноценного функционирования бывших районных больниц и амбулаторий. Отмечается подготовка врачей и медсестер минуя государственные вузы и колледжи.

В статье указывается, что сложившаяся подобным образом обстановка была крайне неблагоприятной для организации военно-медицинской службы и должного обеспечения раненых в ходе карабахской войны.

Однако в кратчайшее время военно-медицинская служба в Республике была реконструирована и развернута на высоком уровне, проведена интеграция крупных лечебно-диагностических учреждений в общую систему обеспечения раненых (результаты по возвращению раненых в строй превосходили данные Великой Отечественной войны 1941-1945 гг).

Авторы анализируют послевоенную ситуацию в военно-медицинской службе и представляют свое видение по оптимизации ее структуры и функционирования. По их мнению в основе дальнейшей деятельности военно-медицинских подразделений и учреждений должна быть горизонтальная и вертикальная интеграция их в систему гражданского здравоохранения, с внедрением в программно-бюджетное финансирование и разработкой новой модели подготовки военно-медицинских кадров, включая санинструкторов, фельдшеров и врачей.

SUMMARY

MILITARY MEDICINE IN PEACEFUL CONDITIONS

Galstyan S.G.¹, Khachatryan A.A.¹, Hovhannisyan G.M.², Nazaryan A.V.², Poghosyan V.R.

¹YSMU, Faculty of Military Medicine

²Military Medical Department, Armed Forces, RA

Keywords: *Karabakh conflict, Spitak earthquake, military medical service, integration, personnel training.*

This article shows that today's world history is characterized by increased military conflicts, religious and other intolerance, genocides, antropogenic and technogenic catastrophes. At the same time, it stresses significant changes in the principles of establishing armed forces in many states; new types of weapons based on the recent innovative technologies are being developed. In this conditions the processes of personnel training and approaches to achieving victory are undergoing fundamental changes.

The paper analyzes healthcare in Armenia before and during the Karabakh conflict. It introduces data that testify the serious consequences of Spitak earthquake on healthcare which occurred at the outbreak of the Karabakh war. The earthquake covered about 40% of the territory of the Republic and affected 1 10,000 people, including 400,000 children. 342 villages and 250 medical facilities were destroyed.

The morbidity of tumors, tuberculosis, and infectious diseases has been analyzed in general. It shows that the number of newly registered oncological patients has increased 2-3 times, there has also been growth in tuberculosis cases, proportion of extrapulmonary and drug resistant tuberculosis due to deterior-

ation of social conditions of the population as a result of war and blockade.

In the Republic of Armenia significant increase in the number of doctors and nurses is observed against the background of the inadequate functioning of the former district hospitals and outpatient clinics. Training of doctors and nurses in addition to the education received at state universities and colleges is mentioned.

The article points out that this was an unfavorable situation for the organization of the military medical service and the care of the wounded during the Karabakh conflict.

The military medical service in the Republic quickly developed, there was a serious integration of large medical diagnostic facilities into the general system of healthcare to the wounded. The results on the return of the wounded into service exceeded the data of the Great Patriotic War of 1941-1945.

The authors analyze the post-war situation of the military medical service and present their considerations for optimizing its structure and functioning. In their opinion, the basis for the development of military medical facilities should be horizontal and vertical integration into civil healthcare, introduction of a program for financing, development of a new model for training military medical personnel, including sanitary inspectors, medical assistants, and doctors.

ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ СЛУХА И УШНОЙ ШУМ

Тадевосян Г.И.¹, Лусинян Н.А.¹, Миракян Г.А.¹, Шукурян Л.А.¹, Балбабян А.С.², Галечян Г.М.³, Шукурян А.К.¹

¹ ЕГМУ, Кафедра ЛОР-болезней

² МЦ “Эребуни”

³ РМЦ “Армения”

Ключевые слова: *возрастная тугоухость, ушной шум, слуховая функция, аудиологическое обследование.*

Возрастные изменения слуха представляют собой биологический процесс становления и старения слухового анализатора. Особого внимания заслуживает изучение слуховой инволюции, то есть определение признаков и сущности обратного развития слуха с возрастом. Возрастные изменения слуха или пресбиакузис - presbys-старик, akousis-слух, обусловлены как биологическими процессами старения, так и действием эндогенного шума [4]. Углубление и усугубление возрастного снижения слуха вследствие действия производственного, бытового и транспортного шума привело к применению другого термина “социакузис”. В настоящее время 80% населения старше 60 лет страдает хроническими заболеваниями, из которых одним из трех наиболее распространенных является снижение слуха. По данным Американского института здоровья у 30-35% людей в возрасте 65-75 лет и у 40-50% людей старше 75 лет имеется снижение слуха, сопровождающееся ушным шумом (УШ) и затрудняющее общение. Одновременно имеются данные, что примерно 8% взрослого населения, имеющие нормальный слух, постоянно ощущают субъективный шум в ушах (tinnitus) и с возрастом это число увеличивается [1].

Проведенные в последние годы исследования предполагают, что наличие УШ связано с синхронной нейронной активностью, развивающейся в слуховой коре вследствие нарушения поступления информации из периферического отдела слухового анализатора при потере слуха [6].

Однако до настоящего времени остается невыясненным вопрос, почему независимо от степени тугоухости у одних пациентов возникает шум в ушах, у других – нет. Даже при полной глухоте 80% пациентов страдают от шума в ушах, а 20% – нет [10].

При изучении нейрогенных основ УШ получены свидетельства того, что нарушения активности центральных слуховых путей, а также внеслуховых

центров взаимосвязаны с появлением шума в ушах. Проведенное функциональное магнитно-резонансное исследование верхней и средней височных долей, средней лобной извилины и внутренних теменных отделов мозга выявило меньшую активность теменной и лобной долей коры у пациентов, имеющих УШ, по сравнению с другими, на основании чего авторы предполагают, что одним из ключевых отличий между лицами с УШ и потерей слуха и страдающими только потерей слуха является вовлечение системы внимания, которая состоит из отделов теменной и лобной долей коры мозга [7].

Возраст-зависимая тугоухость характеризуется деструктивными процессами, выраженными в различной степени в слуховом анализаторе, патогистологическая сущность которых заключается в дегенеративных и атрофических изменениях в улитке, спиральном ганглии, ядрах слухового нерва, а также в слуховой зоне коры, которые приводят к атрофии и уменьшению числа чувствительных клеток и нейронов. Ведущую роль в развитии возрастной инволюции играет атрофия сосудов, причем уменьшение числа сосудов в спиральной связке начинается с раннего детского возраста, а затем все более нарастает. Изменения происходят и в Рейснеровой мембране, которые извращают транспорт ионов через нее и тем самым способствуют нарушению звукопроводения в жидкостях внутреннего уха. С возрастом нарастают также признаки артрита в суставах цепи слуховых косточек, выражающиеся ограничением их подвижности вследствие повышения вязкости синовиальных жидкостей, истончения суставных поверхностей, сопровождающихся их гиалинизацией и кальцификацией [9].

В настоящее время в мире наиболее признана классификация возрастных изменений по Н. Schuknecht, согласно которой различают:

◆ сенсорный пресбиакузис – высокочастотную тугоухость, мало затрагивающую основные речевые частоты, медленно прогрессирующую, в основе которой лежит утрата волосковых и поддерживающих клеток в базальных отделах улитки; возникает в

- ◆ среднем возрасте;
- ◆ невралный пресбиаузис – прогрессирующую тугоухость, для которой характерно быстрое ухудшение разборчивости речи по сравнению с тональными порогами; гистологически прослеживается уменьшение количества нейронов на протяжении всех завитков улитки;
- ◆ метаболический пресбиаузис – адекватное ухудшение разборчивости речи и тональных порогов; гистологически выявляется атрофия сосудистой полоски с преимущественным поражением апикальных и центральных отделов улитки;
- ◆ механический пресбиаузис – разборчивость речи обратно пропорциональна крутизне наклона аудиограммы; морфологических изменений выявить не удается.

Явления пресбиаузиса отличаются гетеротропностью и гетерохромностью, и во многом определяются перенесенными в течение жизни заболеваниями. Большое значение имеют атеросклеротическое повреждение сосудов, гипертоническая болезнь, остеохондроз шейного отдела позвоночника, нейроциркуляторная дистония, эндокринные заболевания и болезни крови, а также липоидоз структур внутреннего уха, сопровождающийся отложением жира на базилярной мембране основного завитка с частичной атрофией сенсорного эпителия.

Основной жалобой при старческой тугоухости является двусторонний, симметричный шум в ушах, напоминающий свист, жужжание, писк насекомых и другие высокие звуки, идентифицирующиеся с частотами 6000-8000 Гц.

Пресбиаузис характеризуется постоянным аудиологическим признаком – двусторонней симметричной звуковоспринимающей тугоухостью, которая ухудшается с каждой возрастной декадой и диагностируется, в основном, по данным тональной пороговой аудиометрии. Подавляющее число исследований свидетельствуют о преимущественном снижении слуха на высокие частоты (дискантовая тугоухость), вследствие чего аудиометрические кривые имеют нисходящую конфигурацию. Однако возрастные изменения раньше всего обнаруживаются на 18 и 20 кГц, и уже у лиц 18-25 лет можно обнаружить снижение слуха по сравнению с юношами 16-18 лет. Первые признаки возрастного снижения слуха определяются на частотах 12-16 кГц. Повышение порогов на этих частотах можно отметить еще тогда, когда на аудиограмме отсутствуют какие-либо изменения, однако достоверно возрастные из-

менения проявляются отчасти у пожилых и старых лиц. По мере старения человека отмечается тенденция к повышению порогов слышимости. При этом некоторые авторы утверждают, что в пожилом и старческом возрасте сдвиги порогов слышимости при костном звукопроведении более глубокие, чем при воздушном, что объясняется изменениями физических свойств костей черепа и покрывающих их мягких тканей. Сравнение возрастного снижения остроты слуха у мужчин и женщин показало, что у мужчин слух снижается несколько в большей степени, чем у женщин и несколько раньше, чем у женщин. Как известно, с возрастом происходит наиболее выраженное ухудшение речевого слуха, проявляющееся как нарушением восприятия речи, так и некоторым нарушением ее разборчивости. В наших ранних исследованиях мы выявили уровни дискомфорта громкости при восприятии речи и показали, что у лиц старше 60 лет наблюдается понижение уровня речевого дискомфорта, и при интенсивности речи 90-95 дБ имеют место неприятные ощущения в виде давления на барабанные перепонки [5]. Известно также, что у пожилых людей раньше, чем повышение тональных порогов в речевом диапазоне частот, происходит ухудшение восприятия и разборчивости речи. Однако К. Pederson и соавт. считают, что данные речевой аудиометрии закономерно соответствуют ухудшению тональных порогов слышимости [8]. При этом, как указывают авторы, меняются и темпы ухудшения разборчивости речи для правого и левого уха. Так, по данным разнообразных речевых тестов выявлено превалирование правого уха на протяжении многих лет. Такую асимметрию слуха многие авторы связывают с ухудшением процессов интеграции бинауральной информации, возможно, обусловленной постепенной демиелинизацией межполушарных связей [2]. В то же время с возрастом резко падает разборчивость речи в шуме, вероятно, вследствие нарушения процессов временной обработки простых и сложных звуков, а также нарушения регулирующей функции обратной связи и ухудшения оперативной памяти на слова. Ключевой проблемой пресбиаузиса является соотношение периферических и центральных нарушений слухового анализатора. В настоящее время многими авторами доказана ведущая роль центральных нарушений в механизмах пресбиаузиса, при которых нарушаются процессы временной обработки простых и сложных звуков, что приводит к уменьшению способности одновременно различать звуки. Все это согласуется с жалобами пожилых людей на ухудшение

восприятия речи, особенно в шумной обстановке при одновременном воздействии мешающих сигналов из разных источников.

Актуальность возрастной тугоухости обусловила необходимость изучения пресбиакузиса по географическим регионам.

Цель исследования: выявить закономерности возрастных изменений слуха и сопутствующего ушного шума у лиц армянской популяции.

Материал и методы

В отделение реабилитации слуха и микрохирургии уха РМЦ «Армения» и МЦ «Эребуни» за 2010-2014 годы обратились 1800 человек с пресбиакузисом и сопутствующим УШ. Полноценное аудиологическое обследование проведено 247 пациентам старческого и пожилого возраста (51-80 лет и старше). Больные были распределены в группы следующим образом.

Группы больных	Тугоухость/УШ	Тугоухость
1-я гр. 51-60лет	49	22
2-я гр. 61-70лет	62	25
3-я гр. 71-80лет	43	30
4-я гр. 80 и старше	7	9
Всего	161	86

Из анамнеза нам удалось констатировать, что тугоухость сопровождается УШ, в основном, у лиц пожилого возраста (51-70 лет). Характер УШ описывался самими больными «как шум падающей воды, шум в виде треска кузнечика, жужжания мухи, свиста, звука спускающейся покрывки, музыкальный». По локализации – большинство обследованных отмечали шум в голове, который имел постоянный характер. Выявить наиболее характерные шумы для какой-либо возрастной группы нам не удалось.

Всем пациентам было проведено полноценное оториноларингологическое обследование, отомикроскопия и аудиологическое обследование слуховой функции, включающее: акуметрию, тональную пороговую, импедансную, речевую аудиометрию в обычных условиях и на фоне белого шума, а также определение способности различения звуковых сигналов по крутизне их фронта нарастания и спада.

Результаты исследований и обсуждение

При отомикроскопии были выявлены различного рода утолщения, истончения или втяжения, рубцовые изменения, мутность и участки кальцификации барабанных перепонки.

Восприятие шепотной речи не превышало расстояния в 1,5-2 м, камертональные пробы указывали на превалирование звуковоспринимающего компонента тугоухости.

При тональной пороговой аудиометрии в 1-ой возрастной группе средняя потеря слуха составила – 44,2 дБ, во 2-ой группе – 51,2 дБ, в третьей – 58,2 дБ. Аудиометрические кривые имели нисходящий характер без костно-воздушного интервала с преимущественным снижением слуха на 4000-8000 Гц. Импедансная аудиометрия выявила у большинства обследуемых тимпанометрическую кривую типа «А» с низкой амплитудой; пороги акустических рефлексов внутриушных мышц были снижены соответственно тональным порогам, в основном, на 2000 Гц.

При речевой аудиометрии кривые нарастания разборчивости речи имели примерно одинаковый характер у всех обследованных больных; но с увеличением возраста они становились более пологими, и наибольшее отклонение наблюдалось в возрастной группе 61-70 лет, а также у лиц старше 70-и по сравнению с отолгически нормальными лицами молодого возраста.

Определение разборчивости речи выявило 100% разборчивость во всех возрастных группах. Так, у пациентов 1-ой группы порог 100% разборчивости составил 83,5 дБ; 2-ой – 86,5 дБ; 3-ей группы – 90 дБ. Однако, при максимальном увеличении интенсивности речевых сигналов до 110 дБ, у этих же больных наблюдалась фонемическая регрессия, и максимальный процент разборчивости в 1-ой группе составил 97,3%, во второй – 90% и в третьей – 83%.

Для выявления центрального компонента тугоухости, определение разборчивости речи было проведено нами на фоне маскирующего белого шума интенсивностью 60 дБ, так как определение маскирующего эффекта шума меньшей интенсивности (из-за потери слуха у этих больных) теряло диагностический смысл. Маскирующий эффект шума выявил повышение порогов разборчивости во всех возрастных группах с явлением фонемической регрессии. Эти данные согласуются с частыми жалобами лиц пожилого возраста на ухудшение восприятия живой речи, особенно в шумной обстановке.

На ведущую роль центральных нарушений в механизмах пресбиакузиса указывают и данные определения способности различения звуковых сигналов по крутизне фронта нарастания и спада, которые у всех обследуемых выявили нарушение восприятия этих сигналов закономерно и отчетливо в возрастном аспекте

[3]. Что касается результатов исследования слуховой функции при помощи различных аудиологических тестов при тугоухости, сопровождающейся шумом и без него, мы существенных различий не выявили.

Проведенные исследования с целью изучения основных закономерностей проявлений возрастного снижения слуха, сопровождающегося УШ, обусловлены необходимостью разработки методов реабилитации лиц с тугоухостью и рационального слухопротезирования.

Выводы

На основании проведенных исследований можно заключить, что возрастная тугоухость закономерно сопровождается УШ, в основном, у лиц в возрасте 51-70 лет; у лиц старческого возраста (70 лет и старше) УШ реже встречается и меньше беспокоит, а также меняется его тональность и интенсивность. Полученные данные можно объяснить реорганизацией центральных слуховых путей и соответствующих зон коры мозга, в которых с возрастом преобладают процессы торможения и ухудшается функция внимания, в результате чего УШ ослабевает или полностью исчезает у лиц старческого возраста.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бобошко М.Ю., Ефимова М.В., Савенко И.В. Современные аспекты лечения ушного шума и его лечение у лиц пожилого возраста. Вестник оторинолар., 2011, N2, с. 23-25
2. Гуненков А.В. Возрастные изменения слуха (пресбиакузис). Современные подходы к старой проблеме. Вестник оторинолар., 2007, N3, с. 33-35
3. Миракян Г.А. Аудиологическая характеристика пресбиакузиса по показателям различения фронта нарастания звукового стимула. // Вестник оторинолар., 1987, N4, с. 22-25
4. Овчинников Ю.М., Морозова С.В., Штыкова Н.А., Зозуля Т.В. Медико-социальный аспект реабилитации пожилых больных с кохлеовестибулярными нарушениями. // Мат. 1-го национального конгресса аудиологов. Суздаль, 2004, с. 140
5. Тадевосян Г.И. Помехоустойчивость слухового анализатора при аудиометрии на армянском и русском языках и ее дифференциально-диагностическое значение. Дисс. канд. мед. наук, М., 1992, 248 с.
6. Bosnyak D.J., Roberts L.E. The relation between the amplitude of the 40-Hz auditory steady-state response and the tinnitus percept suggests abnormal neural activity during tinnitus but not during residual inhibition //4th International TRI Conference Frontiers in Tinnitus research, Dallas, Texas, USA, 2010, P. 45-46
7. Fatima T. Husain, Nathan M. Pajor, Barry Horwitz. Neural network differences in tinnitus and hearing loss: an fMRI study.// Dallas, Texas, USA, 2010, P. 21
8. Pederson K.E., Rosenhall U., Meller M.B. Audiology, 1991; Vol. 30 P. 201-211
9. Reiss M., Reiss G. Presbycusis: pathogenesis and treatment. Med. Monatsschr. Pharm., 2009, V. 32, N6, P. 221-225
10. Robert Levine. The brainstem and tinnitus: adjustments to the dorsal cochlear nucleus tinnitus hypothesis inhibition //4th International TRI Conference Frontiers in Tinnitus research, Dallas, Texas, USA, 2010, P. 16

ԱՄՓՈՓՈՒՄ

ՆԱԴՐՈՒԹՅԱՆ ՏԱՐԻՔԱՅԻՆ ՓՈՓՈԽՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ ԵՎ ԱԿԱՆՋԻ ԱՂՄՈՒԿԸ

Թադևոսյան Գ.Ի.¹, Լուսինյան Ն.Ա.¹, Միրաբյան Գ.Ա.¹, Շուքուրյան Լ.Ա.¹, Բալթաբյան Ա.Ս.², Գալեյան Գ.Ս.³

¹ԵՊԲՀ, ԼՕՌ հիվանդությունների ամբիոն

²«Էրեբունի» ԲԿ

³ «Արմենիա» ՀԲԿ

Բանալի բառեր՝ տարիքային ծանրալսություն, ականջի աղմուկ, լսողական ֆունկցիա, աուդիոլոգիական ուսումնասիրություն:

Ներկայիս բնակչության 60 տարեկանից մեծ անձանց 1/3-ը հիմնականում տառապում է ծանրալսությամբ: Մեծահասակ բնակչության մոտավորապես 8%-ը, ունենալով նորմալ լսողություն, ականջներում զգում է սուբյեկտիվ աղմուկ, և տարիքին զուգընթաց նրանց քանակը մեծանում է: Տարիքային ծանրալսությունը բնութագրվում է լսողական անալիզատորում տարբեր աստիճանի դեգեներատիվ և ատրոֆիկ փոփոխություններով:

Տարիքային ծանրալսությունը բնորոշվում է երկկողմանի սիմետրիկ ձայնընկալող ծանրալսությամբ, որը վատանում

է ամեն տասնամյակում, խանգարվում է խոսքի հասկանալիությունը:

Հետազոտվել են 1800 տարեց անձինք տարբեր տարիքային խմբերում, որի արդյունքում հայտնաբերվել է, որ տարիքային ծանրալսությունը օրինաչափորեն ուղեկցվում է ականջի աղմուկով հիմնականում 51-70 տարեկան անձանց դեպքում: 70-ից մեծ անձանց շրջանում ականջի աղմուկը այնքան էլ հաճախադեպ չէ և ավելի քիչ է անհանգստացնում, նաև փոխվում է նրա ինտենսիվությունը և տոնալությունը:

Տարիքային ծանրալսության և ականջի աղմուկի դրսևորման օրինաչափությունների ուսումնասիրությունը ուղղված է վերականգնման մեթոդների մշակմանը և պրոթեզավորման արդյունավետությանը:

SUMMARY

AGE-RELATED HEARING LOSS AND TINNITUS

Tadevosyan G.I.¹, Lusinyan N.A.¹, Mirakyan G.A.¹, Shukuryan L.A.¹, Balbabyan A.S.², Galechyan G.M.³

¹YSMU, Department of ENT Diseases

²MC "Erebouni"

³RMC "Armenia"

Keywords: *age-related hearing loss, tinnitus, hearing function, audiology study.*

Currently, 80% of people over the age of 60 suffer from chronic diseases, 1/3 of which suffer from hearing loss. Approximately 8% of the adult population with normal hearing has tinnitus in the ears and this number increases with age. Age-related hearing loss is characterized by degenerative and atrophic changes in the auditory analyzer.

Age-related hearing loss is characterized by bilateral symmetrical sensorineural age-related hearing loss, which worsens

along with every decade, and the speech disorder occurs in the speech diapason.

1800 adults in various ages have been observed. As a result it was found that mostly adults aged from 51 to 70 have age-related hearing loss accompanied by ear tinnitus.

Tinnitus is more frequent in people over the age of 70, and it is less distressing, and it changes intensity and tonality.

The study of patterns of age-related hearing loss and ear tinnitus is aimed at developing rehabilitative methods of treatment and rational hearing prosthetics.

ՀՏԴ՝ 612.8+591.18

ՇՆՉԱՌՈՒԹՅԱՆ ԵՎ ՍԻՐՏ-ԱՆՈՒԹՅՈՒՆ ԶԱՄԱԿԱՐԳԵՐԻ ՖՈՒՆԿՑԻՈՆԱԿԱՆ ԽԱՆՁԱՐՈՒՄՆԵՐԻ ՇՏԿՈՒՄԸ ՇՆՉԱՌԱԿԱՆ ԵՎ ՖԻԶԻԿԱԿԱՆ ՎԱՐԺԱՆՔՆԵՐԻ ՄԻՋՈՑՈՎ

Կարապետյան Մ.Ա.¹, Ադամյան Ն.Յու.¹, Գրիգորյան Ա.Ս.²¹ ԵՊՀ, Մարդու և կենդանիների ֆիզիոլոգիայի ամբիոն² «Աերոֆլեթս» առողջարարական կենտրոն

Բանալի բառեր՝ ֆունկցիոնալ խանգարում, շնչառական վարժություններ, ֆիզիկական վարժություններ, առողջության շտկում:

Հայտնի է, որ օրգանիզմի ֆունկցիոնալ տարբեր խանգարումների դեպքում հյուսվածքներում զարգանում է թթվածնային անբավարարություն, որը կանխարգելելու կամ շտկելու համար կիրառվում են դեղորայքային և ֆիզիոթերապևտիկ միջոցներ: Ներկայումս հիվանդությունների կանխարգելման և ֆունկցիոնալ խանգարումները շտկելու համար լայնորեն կիրառվում են ֆիզիոլոգիական մեթոդները, որոնցում առաջնային են շնչառական մարզումները: Այդ նպատակով գործում են առողջարարական կենտրոններ, որտեղ ֆիզիկական ծանրաբեռնվածության հետ կիրառվում են շնչառական վարժանքներ: Հայտնի են շնչառական վարժանքների մի շարք մեթոդներ՝ Ստրելնիկովայի, Աղաջանյանի, Ֆրոլովի, յոզայի և այլն [2, 7, 8]: Բոլոր մեթոդների հիմքում արյան մազանոթային շրջանառությունը ակտիվացնելու միջոցով օրգանիզմի հյուսվածքները թթվածնով ապահովելն է:

Աշխատանքի նպատակն է ուսումնասիրել շնչառության և ֆիզիկական վարժությունների համակցված ազդեցությունը օրգանիզմի վրա ֆունկցիոնալ որոշ խանգարումների դեպքում:

Հետազոտության մեթոդը

Սույն հետազոտությունը կատարվել է «Աերոֆլեթս» առողջարարական կենտրոնում, որտեղ շնչառական և ֆիզիկական տարբեր վարժությունների համադրմամբ մշակվել է առողջարարական հատուկ մեթոդ:

Հետազոտվել են կենտրոն դիմած 46 անձինք, որոնք գանգատվել են գլխացավից, գլխապտույտից, ականջներում աղմուկից, ողնաշարի տարբեր հատվածների ցավերից, հոդացավերից, անքնությունից, օրգանիզմի ընդհանուր թուլությունից: Դիմողները մարզիչների հսկողությամբ կատարել են ֆիզիկական վարժություններ՝ զուգակցված մեկ ժամ տևողությամբ շնչառական հատուկ վարժանքներով: Շնչառական

այս վարժությունների առանձնահատկությունն այն է, որ խոր ներշնչմանը հաջորդում է խոր արտաշնչում և շնչառության դադար: Ֆիզիկական վարժությունները, որոնք ընդգրկում են հենաշարժիչ համակարգի բոլոր բաժինները, կատարվում են այդ ընթացքում՝ մինչև ինքնաբերական ներշնչում: Ֆիզիկական վարժությունների ընթացքում շնչառության դադարի պահին, կատարվում է նաև ներքին օրգանների ակտիվ մերսում՝ որովայնի մկանները կծկելու և թուլացնելու միջոցով: Դիմողների շրջանում ֆիզիոլոգիական ցուցանիշները գրանցվել են մարզումները սկսելուց առաջ և մեկամսյա մարզումներից հետո: Գրանցումները կատարվել են ռուսական «Диамант» ռեռանալիզատորով: Ցուցանիշների գրանցումը կատարվել է ձեռքերի և ոտքերի վրա տեղադրված էլեկտրոդներով՝ չորս արտածմամբ: Մարմնի տարբեր մասերում ռեռանալիզատորով գրանցվում է արյան շրջանառության հարվածային ուժը, որի հիման վրա համակարգչային ծրագրով կատարվում է տարբեր ցուցանիշների վերլուծություն (արյան շրջանառության, սրտի, շնչառական համակարգի գործնեություն): Գրանցած բազմաթիվ ցուցանիշներից մենք վերլուծության ենք ենթարկել մի քանիսը՝ արյան թոպեական ծավալը, սրտի և շնչառության հաճախությունները և հյուսվածքների թթվածնային հագեցվածությունը:

Տվյալները վերլուծելու համար հետազոտվողները բաժանվել են տարիքային երեք խմբերի: Առաջին խումբը կազմել են 18-30, երկրորդ խումբը՝ 31-50, երրորդ խումբը՝ 51 տարեկան և ավելի տարիքով անձինք: Հետազոտությունը համապատասխանում է Բիոէթիկայի ինստիտուցիոնալ կոմիտեի դրույթներին և Հելսինկյան դեկլարացիայի սկզբունքներին:

Հետազոտության արդյունքները և քննարկումը

Տվյալների վերլուծությունը ցույց տվեց, որ առաջին խմբի (18-30 տարեկան) հետազոտվողների դեպքում սրտի կծկումների և շնչառության հաճախության նվազմամբ ավելանում է արյան թոպեական ծավալը (աղ. 1): Այստեղից հետևում է, որ շնչառական և ֆիզիկական մարզումների հետևանքով մեծանում է

Աղյուսակ 1. Տարբեր խմբերի հետազոտողների ուսումնասիրվող ցուցանիշների փոփոխությունները մարզումից առաջ և հետո

Ուսումնասիրվող ցուցանիշներ	I խումբ			II խումբ			III խումբ		
	մինչև մարզումը	մարզումից հետո	P	մինչև մարզումը	մարզումից հետո	P	մինչև մարզումը	մարզումից հետո	P
արյան թուրքային ծավալ (լ)	3,9±0,3	5,2±0,4	<0,05	3,4±0,2	4,4±0,3	<0,05	3,2±0,8	4,1±1,2	>0,05
սրտի հաճախություն (զարկ/րոպե)	82±3,1	75±2,2	<0,05	92±3,2	82±3,3	<0,05	95±4,1,	90±3,3,	>0,05
շնչառության հաճախություն (շնչ/րոպ)	19±0,2	14±0,1	<0,05	20±0,7	17±0,3	<0,05	23±1,7	20±1,3	>0,05
հյուսվածքների թթվածնային հագեցվածություն (%)	88±2,4	95±2,8	<0,05	85±1,2	90±2,8	<0,05	82±4,3	85±4,8	>0,05

սրտամկանի կծկման ուժը: Դրա շնորհիվ մեկամսյա մարզումներից հետո վերանում են այն ախտանիշները, որի պատճառով դիմել են կենտրոն:

Երկրորդ խմբի դեպքում (31-50 տարեկան) փոփոխությունների դինամիկան նույնն է, միայն նվազ արտահայտված:

Երրորդ խմբում (51 տարեկան և ավելի տարիք) հետազոտվող ցուցանիշների փոփոխությունները ունեն նույն ուղղվածությունը, սակայն դրանք հավաստի չեն:

Բոլոր խմբերում մեկամսյա վարժանքներից հետո դիմողների մեծամասնության դեպքում բարձրանում է ինքնազգացողությունը, քանի որ անհետանում, կամ զգալիորեն մեղմանում են ախտանիշները՝ գլխացավը, գլխապտույտը, ականջներում աղմուկը, անքնությունը, կարգավորվում է արյան ճնշումը: Յետևաբար, այս ախտանիշների հիմքում ոչ միայն գլխուղեղի արյան շրջանառության ենթադրյալ խանգարումն է, այլև կան ուրիշ պատճառներ ևս, որոնք չեն բացահայտվում այս հետազոտության շրջանակներում: Սակայն ակնհայտ է, որ դրական այս դինամիկան պայմանավորված է շնչառությամբ:

Առաջին հայացքից անհասկանալի է թվում այն, որ նշված ֆիզիոլոգիական տարաբնույթ խանգարումները շտկվում են միևնույն մեթոդով: Տարբեր հետազոտություններից [9] պարզվել է, որ շատ հիվանդությունների դեպքում օրգանիզմում զարգանում է թթվածնային անբավարարություն: Ընդ որում, օրգանիզմի հյուսվածքներում այն զարգանում է միևնույն մեխանիզմով՝ սկզբում՝ օրգան-համակարգերի մակարդակում (շնչառություն, սիրտ-անոթային համակարգ), հետո՝ հյուսվածքային մակարդակում (խանգարվում է թթվածնի յուրացումը), ապա՝ բջջային մակարդակում (խանգարվում է միտոքոնդրիումների գործունեությունը): Թթվածնային անբավարարությունը

լրացնելու արդյունավետ միջոց է շնչառության հաճախության կամային կարգավորումը [3,4] :

«Աերոֆլեթս» կենտրոնում վարժանքների ընթացքում խիստ կարևորվում է շնչառության ժամանակ թոքերի լրիվ օդափոխությունը, որն իրականացվում է որովայնային և կրծքային ընդմիջող շնչառությամբ: Որովայնային շնչառության ժամանակ ստոծանու շարժումները մերսում են որովայնի օրգանները՝ նրանցում ակտիվացնելով արյան շրջանառությունը: Դա նպաստում է այնտեղից կյանքափոխանակության արգասիքների հեռացմանը, որոնք կուտակվելով կարող են ինքնաթունավորման պատճառ դառնալ դրանից բխող հետևանքներով՝ գլխացավ, գլխապտույտ, սրտխառնոց և այլն:

18-30 տարեկանների խմբում մեկամսյա վարժանքներից հետո սրտի հաճախության փոքրացմանը զուգընթաց նկատվում է նաև շնչառության հաճախության նվազում (աղ. 1): Մյուս խմբերում դա ավելի թույլ է արտահայտված: Գոյություն ունի դրական սերտ փոխկապվածություն շնչառության թուրքային ծավալի, սրտի կծկումների հաճախության և արյան թուրքային ծավալի միջև: Այսինքն՝ միևնույն տևողությամբ ֆիզիկական աշխատանք կատարելիս շնչառության թուրքային ծավալի փոքրացումն ուղեկցվում է սրտի հաճախության փոքրացմամբ, որը նպաստում է վերջինիս գործունեության խնայողությանը [10] :

Տվյալ հետազոտությամբ պարզվել է, որ խոր արտաշնչումից հետո շնչառության դադարը օրգանիզմում ստեղծում է հիպերկապնիա՝ CO₂-ի ավելացում, որն օրգանիզմի տարբեր ֆունկցիոնալ խանգարումների դեպքում ունի որոշակի շտկող ազդեցություն: CO₂-ի կուտակումը հանգեցնում է ածխաթթվի առաջացմանը, որը կարևոր

նշանակություն ունի բջիջների պլաստիկ փոխանակության գործընթացներում [1]:

Որոշ հետազոտություններից պարզվել է, որ նորմոբարիկ ինտերվալային հիպոօքսիայի հետևանքով, երբ օրգանիզմը որոշակի ընդմիջումներով շնչում է թթվածնի նորմայից քիչ, իսկ ածխաթթու գազի շատ պարունակությամբ գազային խառնուրդ, դեռահասների շրջանում նվազում է արյան թթվածնային հագեցվածությունը, իսկ հյուսվածքներում թթվածնի լարվածությունը մեծանում է: Այսինքն՝ օրգանիզմում թթվածնի քանակը վերաբաշխվում է հոգուտ բջիջների և հյուսվածքների մետաբոլիկ գործընթացների [5]: Դրա արդյունքում ակտիվանում են նյութափոխանակության գործընթացները, և լավանում է ինքնազգացողությունը: Կարելի է ասել, որ չափավոր պարբերական թթվածնաբաղձ օրգանիզմի ֆունկցիոնալ որոշ խանգարումների դեպքում շտկող ազդեցություն ունի՝ ի տարբերություն քրոնիկական թթվածնաբաղձի, որը զարգանում է շատ հիվանդությունների դեպքում արյան մազանոթային շրջանառության խանգարման հետևանքով:

Վարժանքների ժամանակ իրար հաջորդող շնչառական երկու ցիկլի՝ խոր ներշնչման և խոր արտաշնչման ժամանակ կատարվում է թոքերի լրիվ օդափոխություն, որը բացառում է օդի կանգային երևույթները թոքերի վերին և ստորին հատվածներում: Հայտնի է, որ թոքերում օդի կանգային վիճակը նպաստավոր միջավայր է ախտածին մանրէների համար, որոնք կարող են հիվանդությունների պատճառ դառնալ՝ առաջացնելով շնչարգելություն, հևոց և այլն:

Ակնհայտ է, որ մեկ ժամ տևող վարժությունների ժամանակ կատարվում է շնչառության հաճախության կամային փոքրացում (արտաշնչման փուլում շնչառության հնարավոր տևական դադարի շնորհիվ), որի հետևանքով հետազոտվողների շրջանում մարզումներից հետո նկատվում է բնականոն շնչառության հաճախության նվազում, որն ինքնին դրական երևույթ է: Մեկ րոպեի ընթացքում դա մեծ ցուցանիշ չէ, բայց օրվա ընթացքում նկատելի խնայողական արդյունք է ապահովում:

Շնչառական յուրաքանչյուր շարժման ժամանակ որոշակի էներգիա է ծախսվում վերին շնչուղիների պատերի դիմադրությունը, թոքաբշտերի պատերի առաձգականության ուժը, որովայնի խոռոչի և կրծքավանդակի պատերի դիմադրությունը հաղթահարելու համար: Բնականաբար, շնչառական շարժումների քանակը պակասելու հետևանքով էներգիան որոշակիորեն խնայվում է, որը կարող է ծախսվել օրգանիզմի հարմարվողական այլ մեխանիզմների գործունեության համար:

Մարզումների շտկող ազդեցությունը պայմանավորված է ոչ միայն շնչառական վարժությունների արդյունավետությամբ, այլև նրանց համակցված ֆիզիկական վարժություններով, որի ընթացքում գործի են դրվում հենաշարժական ապարատի բոլոր տարրերը: Արդյունքում ակտիվանում է ծայրամասային արյան շրջանառությունը, բարելավվում են մկանների սնուցումը և նյութափոխանակության արգասիքների հեռացումը [6]: Մեր նախորդ հետազոտություններից պարզվել է, որ բուժական ֆիզկուլտուրայի խմբերում ընդգրկված ուսանողների (Խ. Աբովյանի անվան մանկավարժական համալսարանի) շրջանում միայն շնչառական վարժությունները՝ առանց ֆիզիկական վարժությունների, և, հակառակը, միայն ֆիզիկական վարժությունները բավարար արդյունք չեն ապահովում [4]:

Այսպիսով, շնչառության և ֆիզիկական վարժությունների համակցումը շտկող ազդեցություն է թողնում օրգանիզմի ֆունկցիոնալ որոշ խանգարումների դեպքում: Հնարավոր է՝ այս մարզումների ընթացքում փոփոխվում են շնչառական ֆերմենտների ակտիվությունը և օրգանիզմի նյութափոխանակության հարմարվողական մեխանիզմները, բարելավվում է հյուսվածքների թթվածնային հագեցվածությունը [3]: Արդյունքում անհետանում են օրգանիզմի անհանգստացնող ֆունկցիոնալ խանգարումները, բարելավվում է մարդկանց ինքնազգացողությունը:

ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ՑԱՆԿ

1. Агаджанян Н.А., Полунин И.Н., Степанов В.К., Поляков В.Н. Человек в условиях гипоксии и гиперкапнии. Астрахань – Москва, 2001. 340с.
2. Вилунас Ю.Г. Дыхание, несущее здоровье. СПб., 1997. 347с
3. Казьмин, В. Д. Дыхательная гимнастика. Серия «Панацея»/ В. Д. Казьмин. – Ростов-н/Д: Феникс, 2000, 224 с.
4. Карапетян М.А., Абрамян С. А., Акопян Н. С., Надирян М. В., Адамян Н.Ю. Эффективность метода произвольного уменьшения дыхательного ритма у студентов специальных медицинских групп физкультуры.//Гигиена и санитария, 2, 2008, с. 80-84.
5. Колчинская А. З. Интервальная гипоксическая тренировка. Эффективность. Механизмы действия. Киев, 1992. 160с.
6. Лукьянова Л.Д. Биоэнергетические механизмы кислородного гомеостаза при адаптации к гипоксии: сигнальная функция митохондрий. Мат. XII межд. Сим. «Эколого-физиологические проблемы адаптации», М. 2007, с.266.
7. Машина С.Ю., Александрин В.В., Горячева А.В. и др. Адаптация к гипоксии предупреждает нарушения мозгового кровообращения при нейродегенеративном повреждении. //Бюлл.эксп. биол. и мед.//, Т.142,2006, с. 132-135.
8. Сафонов В.А. Как дышем, так и живем. М., национальное обозрение, 2004. 135 с.
9. Сороко С.И., Родкина Т.П., Изменение центральных вегетативных механизмов регуляции при воздействии экспериментальной высокогорной гипоксии. Материалы симпоз. "Интеграция механизмов регуляции функций. Мойкоп, 1996, с.77-78.
10. Щетинин, М. Н. Дыхательная гимнастика А.Н. Стрельниковой / М. Н. Щетинин. – М.: Метафора, 2002. 128 с.

РЕЗЮМЕ

КОРРЕКЦИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ ДЫХАТЕЛЬНОЙ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМ С КОМБИНИРОВАННЫМ ПРИМЕНЕНИЕМ ДЫХАТЕЛЬНЫХ И ФИЗИЧЕСКИХ ТРЕНИРОВОК

Карапетян М.А.¹, Адамян Н.Ю.¹, Григорян А.С.²

¹ ЕГУ, Кафедра физиологии человека и животных

² Оздоровительный центр "Аэрофлекс"

Ключевые слова: функциональные нарушения, дыхательные упражнения, физические тренировки, коррекция здоровья.

Известно, что для профилактики или коррекции различных функциональных нарушений применяются не только медикаментозные, но и физиотерапевтические методы. В практике широко применяются также физиологические методы, в том числе и дыхательные тренировки. Цель данного исследования выяснить комбинированное влияние дыхательных и физических упражнений на общее состояние организма при некоторых функциональных нарушениях.

Данное исследование проводилось в лечебном центре "Аэрофлекс", где применяется специально разработанный корректирующий метод комбинирования дыхательных и физических упражнений. В данный центр обращаются люди разного возраста, которые жалуются на головокружение, шум в ушах, тошноту, одышку, головную боль, боли в суста-

вах, боли в спине, бессонницу, общее недомогание.

Продолжительность тренировок один месяц. В начале каждого занятия участники делают несколько интенсивных вдохов и выдохов. Затем на выдохе задерживают дыхание и делают активные движения брюшных мышц, массируя внутренние органы брюшной полости, до следующего спонтанного вдоха. В результате этих движений улучшается кровоснабжение внутренних органов, усиливается вывод метаболических веществ. Занятие продолжается включением в движение всех мышц организма. Продолжительность каждого занятия один час. Задержание дыхания на выдохе в организме создает гипоксию и гиперкапнию, которая, как известно из многочисленных научных работ, улучшает (активизирует) адаптивные механизмы и стимулирует метаболические процессы организма. В результате останавливается развитие патологических процессов, улучшается самочувствие пациентов, исчезают симптомы функциональных нарушений.

SUMMARY

CORRECTION OF FUNCTIONAL DISTURBANCES OF RESPIRATORY AND CARDIOVASCULAR SYSTEMS WITH COMBINED USAGE OF RESPIRATORY AND PHYSICAL EXERCISES

Karapetyan M.A.¹, Adamyan N.Y.¹, Grigoryan A.S.²

¹ YSU, Department of Human and Animal Physiology

² Health Center "Aeroflex"

Keywords: *functional disorders, respiratory exercises, physical trainings, correction of health.*

It is known that during various functional disturbances tissues undergo oxygen deficiency, for prophylactics and correction of which medication and physiotherapy are used. Physiological methods like respiratory exercises are also widely used in practice. The purpose of the research is to investigate the combined influence of breathing and physical trainings on the organism during some functional disorders.

This research took place at the "Aeroflex" medical center, where specially developed correction method of combined respiratory and physical exercises is used. People of different ages come to this center with complaints about dizziness, noise in the ears, nausea, shortness of breath, headache, joint ache, back ache, sleeplessness, and general diseases.

The duration of these exercises is one month. At the beginning of each session the participants do several intensive in-hales and exhales. While exhaling they keep their breath and do active movements with the abdominal muscles, as a result massaging their internal organs, until the next spontaneous inhale. This improves blood circulation in the internal organs and increases withdrawal of metabolic substances. The session continues with the inclusion of the movement of all the body muscles. Each session lasts an hour. While keeping breath, an oxygen deficiency is created in the body, which, as it is known from many scientific publications, activates and improves adaptive mechanisms and stimulates metabolic processes of the body. As a result, the development of pathological processes is stopped, the overall wellbeing of patients increases, and the symptoms of functional disturbances disappear.

ԽՆԴՐԻ ՎՐԱ ՀԻՄՆՎԱԾ ՈՒՍՈՒՑՈՒՄԸ (PROBLEM-BASED LEARNING) ԱԽՏԱՖԻԶԻՈՒՄԻ ԳՈՐԾՆԱԿԱՆ ԴԱՐԱՊՄՈՒՆԵՆԵՐԻ ԺԱՄԱՆԱԿ

Ավետիսյան Ս.Ա., Վարդերեսյան Ս.Գ., Գրիգորյան Ա.Ս., Մկրտումյան Ռ.Ռ. ԵՊԲՀ, ախտաֆիզիոլոգիայի ամբիոն

Բանալի բառեր՝ բարձրագույն բժշկական կրթություն, ուսանողակենտրոն ուսուցում, խնդրի վրա հիմնված ուսուցում, ախտաֆիզիոլոգիայի գործնական պարապմունքներ:

Խնդրի վրա հիմնված ուսուցումը որպես ուսուցման ակտիվ եղանակ

«Կրթությունը փաստերի ուսուցումը չէ, այլ մտածել սովորելն է»: Ալբերտ Էյնշտեյն

Խնդրի վրա հիմնված ուսուցումը (ԽՅՈՒ) իրականացվում է կոնկրետ խնդիրներ ուսումնասիրելու և լուծումներ փնտրելու միջոցով: Այն ուսանողակենտրոն ուսուցման եղանակ է, որն ուսանողին հնարավորություն է ընձեռում լինելու ոչ թե դասախոսի կողմից ներկայացվող նյութը պասիվ լսողի, «կլանողի» դերում, այլ դառնալու ուսուցման պրոցեսի ակտիվ մասնակից, կիրառելու իր գիտելիքները՝ առաջարկված խնդիրը լուծելու համար, փնտրելու անհրաժեշտ ինֆորմացիան, հայտնելու սեփական տեսակետները և հիմնավորելու դրանք: Ուսանողի կողմից տեսական նյութն ուսումնասիրվում է հիմնականում գործնական պարապմունքից դուրս, քանի որ ուսանողին տրամադրվում է ամբողջ անհրաժեշտ ինֆորմացիան դասին պատրաստվելու համար: ԽՅՈՒ-ն հնարավորություն է տալիս ուսանողին գնահատելու իր պատրաստվածության մակարդակը, այսինքն՝ որքանով է նա յուրացրել, և ոչ թե միայն մտապահել ինֆորմացիան:

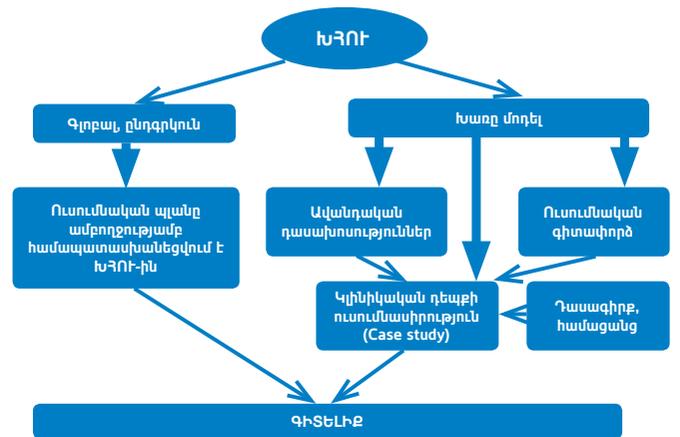
ԽՅՈՒ-ն, ի տարբերություն ավանդական ուսուցման, ենթադրում է ոչ միայն անհատական, այլև խմբային աշխատանք՝ խրախուսելով ուսանողների հաղորդակցական հմտությունների զարգացումը և թիմային աշխատանքին սովորելը:

ԽՅՈՒ-ում դասախոսի դերը ոչ թե ինֆորմացիա փոխանցելն է, այլ ուսուցման պրոցեսը ուղղորդելը և վերահսկելը (From sage on the stage to guide on the side [7]): Զննարկման համար նրա կողմից ընտրված խնդիրները և դրանց վերաբերյալ տրվող հարցերը պետք է օգնեն ուսանողին կիրառելու գիտելիքը

տարբեր կոնստեքստներում, խթանեն ինքնուրույն մտածողությունը, նպաստեն խոր հասկացողության ձեռքբերմանը:

ԽՅՈՒ-ն կարող է օգտագործվել ինչպես ի լրումն ավանդական ուսուցման, այնպես էլ որպես «մաքուր» մոդել, երբ ուսումնական ծրագիրն ամբողջությամբ համապատասխանեցվում է ԽՅՈՒ-ին (նկ. 1):

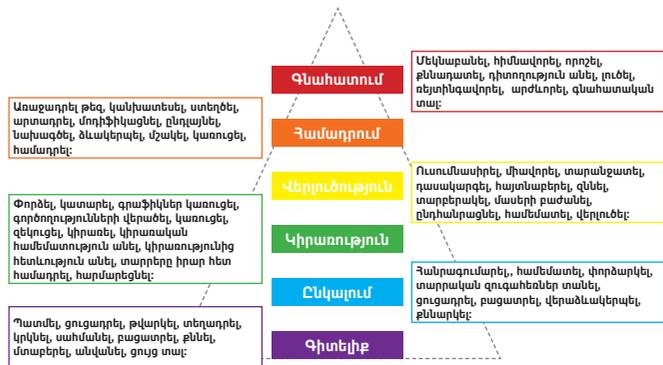
Մեր ամբիոնում կիրառվում է ԽՅՈՒ-ի խառը մոդելը. խնդրի լուծմանն ուղղված քննարկումները լրացնում են ավանդական դասախոսությունները և սեմինար քննարկումները:



Նկար 1. ԽՅՈՒ-ի կիրառման կերպերը

Նորավարտ մասնագետին ներկայացվող այսօրվա պահանջները բարձր են. նա պետք է կոնկրետ ոլորտում կարողանա կիրառել ստացած գիտելիքները, ունենա հաղորդակցական լավ հատկանիշներ, ինքնուրույն մտածելակերպ, կարողանա օգտվել համապատասխան ինֆորմացիոն ռեսուրսներից և հիմնավորված դատողություններ անել: Ուստի կրթական համակարգում «թեժ» թեմա է ուսուցման արդյունավետության բարձրացման անհրաժեշտությունը: ԽՅՈՒ-ն այս առումով մեծ ուշադրության է արժանանում: «Երբ գիտակցում ես, թե որքան քիչ բան են ուսանողները հասկացել կամ մտապահել մեկ կիսամյակ խարիզմատիկ դասախոսություններ լսելուց հետո, հիասթափվում ես: Եթե այդ հիասթափությունը չարհամարհվի, այն կուղղորդի մտորումները դեպի այն, թե ինչ է

Նշանակում «դասավանդել» և «սովորել»: Ավանդական ուսուցման փոխարեն ԽՅՈՒ-ն առաջարկում է գրավիչ այլընտրանք՝ շեշտադրելով ոչ թե այն, թե *ինչ է ամբիոնը դասավանդում*, այլ այն, թե *ինչ է ուսանողը սովորում*: Բովանդակությունը մնում է կարևոր, սակայն ԽՅՈՒ-ն արժևորում է հենց ուսուցման պրոցեսը» [11]:



Նկար 2. Կոզմոսիկ բուրգի կառուցվածքը (Բլումի տաքսոնոմիան)

ԽՅՈՒ-ն օգնում է ոչ միայն ստանալու և մտապահելու նոր ինֆորմացիա, այլև ձևավորում և զարգացնում է ինֆորմացիայի մշակման, կիրառման, վերլուծության և համադրության, քննադատական և ստեղծագործական մտածելակերպի արժեքավոր ունակությունները: Սրանք, ըստ Բլումի տաքսոնոմիայի, ձևավորում են ավելի բարձր կոզմոսիկ մակարդակները (նկ. 2):

1998թ. Կարնեգի հիմնադրամի “Reinventing Undergraduate Education: A Blueprint for America’s Research Universities” հաղորդագրում նշված է. «Ավանդական դասախոսությունները և ուսանողների կողմից դրանց գրառումը այն ժամանակների համար էր, երբ գրքերը թանկ էին և անհասանելի, և դասախոսությունը գիտելիք փոխանցելու արդյունավետ միջոց էր» [6]: Այժմ, երբ ինֆորմացիան ավելի հասանելի է, կրթական ծրագրերը հնարավորություն ունեն ջանքերն ուղղելու առավելապես ինֆորմացիայի մշակման, կիրառման հմտությունների զարգացմանը: Դասընթացի պարունակությունը մնում է կարևոր, սակայն դրան այլևս չի տրվում եզակի կարևորություն. ինֆորմացիայի մենենջմենտի հմտություններն առկա չեն նույնպես կարևոր են, որքան ինֆորմացիայի ձեռքբերումը [9]: Ընդ որում, հաշվի առնելով այն, որ հնարավոր չէ մատուցել համապարփակ ինֆորմացիա, ինչպես նաև հաշվի առնելով, որ արդի գիտական առաջընթացի պայմաններում ներկայումս մատուցված նյութը վաղը կարող է հնանալ, ինֆորմացիա մշակելու հմտությունների զարգացումը դառնում է շատ կարևոր, քանի որ ուսանողին ունակ է դարձնում ինքնուրույն

սովորելու ամբողջ կյանքի ընթացքում: «Որպես կլինիցիստներ՝ մեր առօրյա կյանքում մենք ձգտում ենք ստեղծել որակի շարունակական բարձրացման մշակույթ: Մենք պետք է ջանանք ստեղծել նույն մշակույթը մեր կրթական կյանքում» [10]:

Բազմաթիվ հետազոտություններ են կատարվում համեմատելու ԽՅՈՒ-ի և ավանդական ուսուցման արդյունավետությունն ինչպես ուսումնական պրոցեսի ընթացքում, այնպես էլ հետագա աշխատանքային գործունեության ընթացքում [1]: Ստացված տվյալները վկայում են ԽՅՈՒ-ի արդյունավետության մասին՝ ժամանակակից պահանջներին համապատասխան մասնագետ պատրաստելու առումով:

ԽՅՈՒ-ի արդյունավետությունը պայմանավորված է նաև նրանով, որ այն կրկնում է սովորելու բնական ընթացքը. սկզբում առաջարկվում է իրական խնդիրը, ապա ջանքեր են գործադրվում այն լուծելու ուղղությամբ՝ կիրառելով առկա գիտելիքները և/կամ փնտրելով պակասող ինֆորմացիան (ճիշտ այնպես, ինչպես մարդկությունը իր զարգացման պատմության ընթացքում, բախվելով տարբեր կարիքների և խնդիրների, ուսումնասիրել է բնության օրենքներն այդ խնդիրները լուծելու համար և ակամայից զարգացրել գիտությունը՝ իրական **problem-based learning**):

Եվ վերջապես, բացի նրանից, որ ԽՅՈՒ-ն արդյունավետ է և օգտակար, այն մասնակիցների կողմից գնահատվում է նաև որպես հաճելի [2], քանի որ նորույթ է, հետաքրքիր է, պարզևս է շփման, հետախուզման և բացահայտումների հաճույք՝ ստեղծելով դրական հուզականություն և տրամադրվածություն:

Դեպքի ուսումնասիրություն (case study)

«Ուսուցման իսկապես դժվար մասը ոչ թե դասի նյութը ներկայացնելն է, այլ այնպես անել, որ ուսանողը ներգրավվի դրանում»:
Ռոբերտ Լիմսոն

Ախտաֆիզիոլոգիայի գործնական պարապմունքներին ԽՅՈՒ-ն ամենից հաճախ իրականացվում է դեպքի ուսումնասիրության (case study) միջոցով: Սովորաբար դա կլինիկական դեպք է՝ հիվանդության պատմություն: Այն շատ օգտակար է, քանի որ օգնում է սովորելու որևէ թեմա այն համատեքստում, որն առկա է իրական կյանքում՝ դարձնելով գիտելիքն ավելի մնայուն և կիրառելի [1]: Բժշկական կրթության կարևորագույն խնդիրներից է տեսության և պրակտիկայի միջև առկա բացի լրացումը, որին էլ միտված է կլինիկական դեպքի ուսումնասիրությունը:

Կարևոր է նշել, որ այն հնարավորություն է տալիս հաղթահարելու միջառարկայական պայմանական սահմանները, ինֆորմացիայի ըմբռնումը՝ դարձնելով ավելի ամբողջական և ապահովելով հորիզոնական ու ուղղահայաց ինտեգրացիան: Այս դեպքում քննարկումը կատարվում է ինդուկտիվ մեթոդով՝ մասնավորից դեպի ընդհանուրը, որը լավագույնս լրացնում է ավանդական դասախոսությանը: Վերջինս էլ հիմնականում ներկայացնում է թեմայի շուրջ առկա ընդհանուր գաղափարները և մոտեցումները:

Ախտաֆիզիոլոգիայի գործնական պարապմունքների ընթացքում սովորաբար կիրառվում են թեմային առնչվող տիպային կլինիկական դեպքեր՝ շարադրված հիվանդության պատմությամբ: Կատարվում է դեպքի ախտաֆիզիոլոգիական վերլուծություն. վեր են հանվում պատճառահետևանքային կապերը, կազմվում է պաթոգենետիկ շղթա, որում ներառվում է նաև դեպքի մեջ նշված մորֆոլոգիական, կլինիկական և լաբորատոր տվյալների ախտածագումը: Դա օգնում է ուսանողին կապակցելու հիվանդության էթիոլոգիան և պաթոգենետիկ հիվանդության դրսևորումների հետ, լավ հիմք է ստեղծում բարձր կուրսերում ուսուցանվող կլինիկական առարկաները յուրացնելու համար: Այդպիսի մոտեցումը նաև օգնում է ուսանողին՝ արդեն որպես կլինիցիստի հետազայում, ներգրավված լինելու գիտական հետազոտությունների մեջ՝ շնորհիվ կլինիկական դեպքերի հետևում հիմնարար ախտածնական մեխանիզմները ճանաչելու վարժվածության [3]: Պաթոգենետիկ շղթայի հիման վրա քննարկվում են բուժման հնարավոր ուղղությունները (հորիզոնական ինտեգրացիա ֆարմակոլոգիայի հետ): Կլինիկական դեպքի ուսումնասիրությունը հնարավորություն է ընձեռում շեշտադրելու կարևոր տարրերը, ինչպիսիք են հիվանդի տարիքը, սեռը, ազգությունը, կլինիկական կամ լաբորատոր կոնկրետ տվյալը, որոնք ընդհանուր բնույթի քննարկումների ժամանակ հաճախ տեսադաշտից դուրս են մնում, սակայն կարևոր են տիպային դեպքը մտապահելու համար:

Կլինիկական դեպքերի վերլուծությունը նպաստում է ուսանողների կայուն ընգրկվածությանն ուսումնական պրոցեսում: Ուսանողները մեծ հետաքրքրությամբ են մասնակցում դասին՝ ակնարկելով, որ կլինիկական դեպքերի վերլուծության ընթացքում նրանք սկսում են հասկանալ իրական բժշկության «համն ու հոտը»,

զգում են իրենց որպես բժիշկ, իսկ երբեմն նաև որպես «դոկտոր Զաուս»: Դասախոսի համար դեպքի ընտրությունը կամ կազմումը ևս մեկ հնարավորություն է՝ մտորելու, պրպտելու, կրեատիվ լուծումներ գտնելու համար, որը շարունակական բժշկական կրթություն է ապահովում նաև դասախոսի համար:

Նշենք, որ կլինիկական դեպքի քննարկման ժամանակ ուսանողին առաջարկվող հարցադրումները կարող են լինել ինչպես թեստային (այսինքն՝ ընտրություն սահմանափակ թվով պատասխանների միջև), այնպես էլ «բաց» հարցերով, ընդ որում վերջիններս պահանջում են ուսանողից ավելի բարձր մտավոր աշխատանք և լավագույնս համապատասխանում են ԽՅՈւ-ի հիմնական նպատակներին: Որպես օրինակ ներկայացնենք «Կալցիումի և ֆոսֆորի փոխանակության խանգարում» թեմայի գործնական պարապմունքին վերլուծվող կլինիկական դեպքը [12]:

Մարիա Ռենալդին 52 տարեկան է: Նա տառապում է գլյուտենային էնտերոպաթիայով: Լուծը և քաշի կորուստը ի հայտ են եկել, երբ նա 35 տարեկան էր: Ախտորոշումը հաստատելուց հետո նրան նշանակվել է գլյուտենից զուրկ սննդակարգ, ուստի նա ստիպված էր բացառել ցորենից պատրաստված կերակրատեսակների օգտագործումը: Երբ նա խստորեն պահպանում էր նշանակված սննդակարգը, լուծը դադարում էր, քաշը՝ կարգավորվում, և նրա ինքնազգացողությունը լավանում է: Սակայն լինելով իտալուհի՝ նա դժվարանում էր հրաժարվել իր համար սովորական և սիրելի կերակրատեսակներից: Մի քանի տարի առաջ Մարիա Ռենալդին գտավ կոմպրոմիսային տարբերակ իր սննդային սովորությունները և սննդակարգի պահանջները բավարարելու համար՝ միայն կիրակի օրերը իրեն թույլ տալով մեկ կտոր սպիտակ հաց նախաճաշին և մակարոնի փոքր չափաբաժին՝ ճաշին: Այսպիսով, նրան հաջողվում էր պահպանել կայուն քաշ և ունենալ կղզագատում օրը 3-4 անգամ: Վերջին մեկ տարում սկսել են ոտքերը ուժեղ ցավել, հատկապես քայլելիս և նույնիսկ կանգնելիս: Ցավերը տեղակայված են ոչ թե հողերում, այլ ազդրի և սրունքի ոսկրերում: Հորիզոնական դիրքն արագ թեթևացնում է ցավը: Օբյեկտիվ քննության տվյալներն են. քաշը՝ 48կգ, հասակը՝ 168սմ, 26-ը՝ 110/70, պոլսը 80 զարկ/րոպե: Ոլոքների առաջային մակերեսների շոշափումը ցավոտ է:

Լաբորատոր սովալներն են.

Ցուցանիշ	Հիվանդի մոտ	Նորմայում
կալցիում	72մգ/լ	85-105մգ/լ
ֆոսֆատ	18մգ/լ	30-45մգ/լ
ալբումին	43մգ/լ	35-55մգ/լ
կրեատինին	7մգ/լ	3-15մգ/լ
հիմնային ֆոսֆատազ	306մգ/լ	30-120մգ/լ
պարաթիրոյդ	500պգ/մլ	10-65պգ/մլ
25-OH-վիտամին D ₃	6նգ/մլ	ամռանը՝ 15-80պգ/մլ ձմռանը՝ 14-42պգ/մլ

Կլինիկական դեպքը քննարկելիս ուսանողին առաջարկվում է պատասխանել հարցերին և կատարել առաջադրանքներ, օրինակ՝

- ◆ Ինչո՞վ է պայմանավորված հիվանդի հիպոկալցեմիան, ինչո՞ւ՞ է նշված նաև ալբումինի մակարդակը:
- ◆ Պարաթիրոյդի մակարդակի բարձրացումը առաջնային, թե՛ երկրորդային բնույթ ունի:
- ◆ Ինչո՞ւ է ստուգվել կրեատինինի մակարդակը:
- ◆ Ի՞նչ կապ կա գլյուտենային էնտերոպաթիայի և առկա հիպոկալցեմիայի միջև:
- ◆ Կազմել գլյուտենային էնտերոպաթիայից մինչև ոսկրային ցավերի առաջացումը նկարագրող պաթոգենետիկ շղթան:
- ◆ Գծել կալցիում-պարաթիրոյդ փոխհարաբերությունն արտահայտող նոմոգրամը և բացատրել հնարավոր շեղումների պատերճները:
- ◆ Բացատրել հիվանդի մոտ հիպոֆոսֆատեմիայի մեխանիզմը:
- ◆ Տվյալ հիվանդի դեպքում ոսկրային ցավերի զարգացման պաթոգենետիկ մեխանիզմը և ինչ դեր կարող են ունենալ հիվանդի տարիքը և սեռը:
- ◆ Պաթոգենետիկորեն հիմնավորված ինչ բուժում է ցուցված հիվանդին:

Նշված հարցերի պատասխանները սովորաբար ներառում են գիտելիքի Բլումի տաքսոնոմիայի առավել բարձր մակարդակները բնութագրող բայերը (բացահայտել, վերլուծել, գնահատել, կապակցել, դուրս բերել և այլն)՝ նպաստելով այն վերջնարդյունքների ձևավորմանը, որոնք սահմանվել են ախտաֆիզիոլոգիայի դասընթացի համար [4]:

Դեպքի քննարկման ժամանակ ԽՅՈՒ-ի սկսնակ դասախոսը պետք է սովորի «զսպել իրեն»՝ պատասխանը միանգամից չտալու առումով, պահել ինտրիգը և միայն օժանդակի ուսանողներին՝ հարցի

պատասխանի ճանապարհին: Նման դեպքերում չի արգելվում օգտագործել դասագիրքը, համացանցը (հեռախոսները կամ շարժական լափթոփները)՝ անհրաժեշտ ինֆորմացիան փնտրելու համար: Դասի մթնոլորտը հնարավորինս անկաշկանդ է, ոչ շատ ֆորմալ: Դասախոսը չպետք է վախենա, որ իր հեղինակությունը նսեմանում է նրանից, որ անընդհատ ուշադրության կենտրոնում չէ:

Կլինիկական դեպքը կարելի է վերլուծել ինչպես տեսական նյութի քննարկումից հետո՝ թեմայի յուրացումը ստուգելու և նյութն ամրապնդելու համար, այնպես էլ դասը սկսել՝ հենց դեպքը ներկայացնելով՝ օգտագործելով այն որպես թեման վերլուծելու միջոց (որն ավելի լավ է համապատասխանում ԽՅՈՒ-ի ոճին): Գործնական պարապմունքին կարելի է կիրառել նաև ԽՅՈՒ-ի «լողացող» մոդելը, երբ ուսանողները քննարկում են առաջարկված դեպքը 2-3 հոգանոց խմբերով, իսկ դասախոսը հերթով մոտենում է խմբերին, ստուգում նրանց աշխատանքը և անհրաժեշտության դեպքում ուղղորդում այն (Նկ. 3): Այս մոդելը հնարավորություն է տալիս ցուցաբերելու ավելի անհատականացված մոտեցում, ունենալու լավ հետադարձ կապ, օգնում է ապահովելու մեծ ընդգրկվածություն:



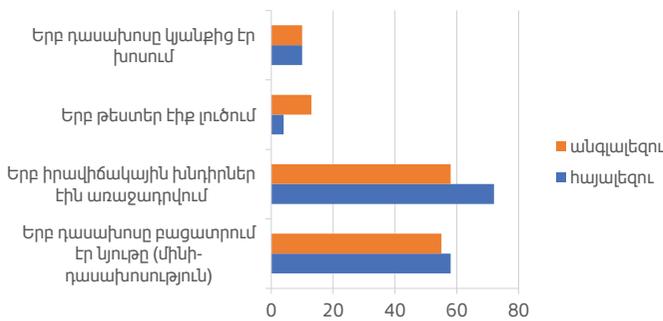
Նկար 3. ԵՊԲՀ-ի երրորդ կուրսի ուսանողները կլինիկական դեպքի փոքր խմբային քննարկման ժամանակ ախտաֆիզիոլոգիայի գործնական պարապմունքին:

ԽՅՈՒ-ի վերաբերյալ ուսանողներից հետադարձ կապ ունենալու համար անցկացրել ենք հարցում երրորդ կուրսն ավարտած 100 հայ և 31 արտասահմանցի ուսանողների շրջանում: Ինչպես երևում է Նկարից (Նկ. 4), ուսանողների համար գործնական պարապմունքների առավել գրավիչ բաղադրյալը իրավիճակային խնդիրների քննարկումն է:

Աղյուսակ 1.

«Ախտաֆիզիոլոգիայի գործնական պարապմունքների ժամանակ տիպային կլինիկական դեպքերի (case study) վերլուծումը ինչ առավելություններ ունի» հարցի յուրաքանչյուր ենթահարց ուսանողները զնահատել են 5-բալային սանդղակով:

Հարցը	Միջին միավորը (Հայալեզու)	Միջին միավորը (Անգլալեզու)
1. Դասն ավելի հետաքրքիր և ուշագրավ է դարձնում:	4,85	4,42
2. Տալիս է գիտելիքը կիրառելու հնարավորություն:	4,83	4,32
3. Օգնում է ծավալելու քննարկում:	4,69	4,00
4. Օգնում է ավելի խոր հասկանալու թեմայի որոշ մասերը:	4,70	4,33
5. Ինֆորմացիան դարձնում է ավելի հիշվող:	4,77	4,23
6. Օգնում է կապեր ստեղծելու այլ առարկաների հետ:	4,52	4,00
7. Իմիտացելով ռեալ կլինիկական իրավիճակներ՝ պատրաստում է պրակտիկ բժշկական գործունեությանը:	4,63	4,42



Նկար 4. «Գործնական պարապմունքների ժամանակ ուսումնական պրոցեսի հր մասն էր Ձեզ առավել հետաքրքրում» հարցին տրված պատասխանները: Այս հարցին պատասխանելիս ուսանողները կարող էին ընտրել 1-ից ավելի պատասխաններ:

Գրավչությունից զատ ուսանողները բարձր են զնահատել կլինիկական դեպքերի քննարկման այլ դրական կողմեր ևս (աղ. 1):

Եզրակացություն

Խնդրի վրա հիմնված ուսուցումն (ԽՀՈւ) ուղղված է կրթության մեջ հարացույցի փոփոխությանը դասախոսակենտրոն ուսուցումից դեպի ուսանողակենտրոնը: Կոնկրետ հիմնախնդրի շուրջ ուսուցման պրոցեսի կազմակերպումը նպաստում է խոր, բազմակողմանի գիտելիքների ձեռքբերմանը, ինչպես նաև կլինիկական պրակտիկայում դրանց արդյունավետ կիրառմանը: Ախտաֆիզիոլոգիայի գործնական պարապմունքներին կիրառվում է քննարկվող թեմային վերաբերող կլինիկական դեպքերի ախտաֆիզիոլոգիական վերլուծությունը: ԽՀՈւ-ի կիրառման վերաբերյալ ուսանողների շրջանում մեր անցկացված հարցումը փաստում է նրանց հետաքրքրվածության և դրական տրամադրվածության մասին:

ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ՑԱՆԿ

1. Albanese M.A., Mitchell S. Problem-based learning: A review of literature on its outcomes and implementation issues // Academic Medicine 1993, 68: 52-81
2. Albanese M.A. Problem-based learning: why curricula are likely to show little effect on knowledge and clinical skills // Medical Education, 2000, 34:729-738
3. Armstrong K., Ranganathan R. Toward a Culture of Scientific Inquiry - The Role of Medical Teaching Services// N. Engl. J. Med., 2018 Jan 4; 378(1): 1-3
4. Biggs J.B. & Tang C., 2011; ALIGN, 2017
5. Bloom B.S. Taxonomy of educational objectives: The classification of educational goals. New York: Longman, 1956
6. Boyer E.L. The Boyer Commission on Educating Undergraduates in the Research University, Reinventing Undergraduate Education: A Blueprint for America's Research Universities. Stony Brook, NY, 1998
7. King A. From sage on the stage to guide on the side // College teaching, 1993, 41(1): 30-35
8. Oda Y., Onishi H., Sakemi T. Effectiveness of Student Tutors in Problem-Based Learning of Undergraduate Medical Education // Tohoku J. Exp. Med., 2014, 232: 223-227
9. Saulnier B.M. From "Sage on the Stage" to "Guide on the Side" Revisited: (Un)covering the content in the Learning-Centered Information Systems course // Proc. ISECON 2008, v. 25 (Phoenix)
10. Schwartzstein R.M., Roberts D.H. Saying goodbye to lectures in medical school-paradigm shift or passing fad? // N. Engl. J. Med., 2017 Aug 17; 377(7):605-607
11. White H.B. Getting started in problem-based learning. The power of problem-based learning. In Barbara J. Duch, Susan E., Groh and Deborah E. Allen (Eds.). Sterling, Virginia: Stylus, 2001
12. Кеттайл В.М., Арки Р.А. Патофизиология эндокринной системы. Пер. с англ., М.: "Издательство БИНОМ", 2009

РЕЗЮМЕ

ПРИМЕНЕНИЕ ПРОБЛЕМНОГО ОБУЧЕНИЯ НА ПРАКТИЧЕСКИХ ЗАНЯТИЯХ ПО ПАТОФИЗИОЛОГИИ

Аветисян С.А., Вардересян С.Г., Григорян А.С., Мкртумян В.Р.
ЕГМУ, Кафедра патофизиологии

Ключевые слова: *высшее медицинское образование, центрированное на студенте обучение, проблемное обучение, практические занятия по патофизиологии.*

Проблемное обучение – это метод активного обучения, который фокусирует внимание на том, **как** студенты учат, а не на том, **что** они должны знать. Процесс обучения, построенный вокруг конкретной проблемы, способствует приобретению глубоких, всесторонних знаний, а также развивает умение сохранять, извлекать их из памяти и

использовать эти знания при решении клинических проблем. Во время практических занятий по патофизиологии проводится патофизиологический анализ клинических случаев, относящихся к теме обсуждения. В качестве «проблемы» выступают также учебные эксперименты и научные статьи. Результаты опросов студентов свидетельствуют о большом интересе студентов к различным элементам проблемного обучения, применяющимся в процессе преподавания патофизиологии.

SUMMARY

USING OF PROBLEM-BASED LEARNING DURING PRACTICAL CLASSES OF PATHOPHYSIOLOGY

Avetisyan S.A., Varderesyan S.G., Grigoryan A.S., Mkrtyumyan V.R.
YSMU, Department of Pathophysiology

Keywords: *high medical education, student-centered learning, problem-based learning, practical classes of Pathophysiology.*

Problem-based learning (PBL) is a teaching strategy that shifts the classroom focus from teaching to learning. Studying and solving the real-life problems are vehicles for PBL. The

major goals of PBL are to increase efficacy of education and to link theory with practice. Pathophysiological analysis of relevant clinical cases is performed during the practical classes of Pathophysiology. The results of the student survey show the positive attitude of students toward PBL elements during the Pathophysiology classes.

Հեղինակ	Էջ
Աբբասալիփուր Մ.	73
Ադամյան Ն.Յու.	87
Ալեքսանյան Ա.Յու.	32
Ավետիսյան Ս.Ա.	92
Գալստյան Ս.Գ.	77
Գրիգորյան Ա.Ս.	87,92
Եղիազարյան Յ.Յ.	32
Եղունյան Մ.Ա.	59
Թամամյան Գ.Ն.	45
Խաչատրյան Ա.Ա.	77
Կարապետյան Ս.Ա.	87
Հակոբյան Վ.Ս.	32
Հայրապետյան Ա.Կ.	59
Հովհաննիսյան Գ.Ս.	77
Հովհաննիսյան Վ.Գ.	9
Ղուկասյան Լ.Է.	73
Մալայան Ե.Ա.	49
Մանուկյան Ս.Վ.	49
Մինասյան Ս.Ս.	73
Միրզոյան Յ.Յ.	54,59
Մկրտումյան Ռ.Ռ.	92
Նազարյան Ա.Վ.	77
Պատրիկյան Դ.Ա.	59
Պետրոսյան Ա.Ա.	32
Պողոսյան Վ.Ռ.	77
Սաֆարյան Յ.Յ.	32

Հեղինակ	Էջ
Ստեփանյան Ս.Ա.	32
Վարդերեսյան Ս.Գ.	92
Փափազյան Կ.Տ.	32
Աբրամյան Յ.Է.	17
Ամբարձումյան Գ.Ր.	17
Ասոյան Ա.Վ.	66
Ասրատյան Ա.Ա.	17
Բադալյան Բ.Ս.	17
Բալբաբյան Ա.Տ.	82
Գալստյան Գ.Մ.	82
Գամբարյան Ա.Կ.	3,17
Գյուլազյան Ն.Մ.	66
Դոյժոյան Լ.Տ.	3
Կազարյան Տ.Մ.	40
Լուսինյան Ն.Ա.	82
Միրակյան Գ.Ա.	82
Մկրտչյան Ա.Ա.	66
Մկրտչյան Լ.Ն.	23
Տարոյան Մ.Ս.	3,17
Տադևոսյան Գ.Ի.	82
Տորգոմյան Ա.Լ.	3
Մադաւերճյան Ա.Ը.	3,17
Մադաւերճյան Ը.Ն.	3,17
Մաւոնյան Մ.Վ.	66
Մուկրչյան Ա.Կ.	82
Մուկրչյան Լ.Ա.	82

